

Title	男性ホルモン依存性腫瘍の肺転移に対する補助的内分泌療法および補助的内分泌・化学療法の効果
Author(s)	吉川, 建夫
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34742
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【19】

氏名・(本籍)	よし 吉	かわ 川	たて 建	お 夫
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6531	号	
学位授与の日付	昭和59年5月7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	男性ホルモン依存性腫瘍の肺転移に対する補助的内分泌療法および 補助的内分泌・化学療法の効果			
論文審査委員	(主査)			
	教授 松本 圭史			
	(副査)			
	教授 垂井清一郎		教授 北村 幸彦	

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

近年、我が国においても、乳癌、前立腺癌など、ホルモン依存性癌の発生率が、急速に増加する傾向にある。これら性ホルモン依存性癌の治療法として、ホルモン依存性を利用した、内分泌療法が行なわれている。これまで内分泌療法は多くの場合進行癌に対して行なわれてきたが、最近では、手術と同時に内分泌療法を施す、補助的内分泌療法が臨床的にも検討されている。

癌の予後を決定する重要な因子の一つに、転移がある。転移予防のために、補助的内分泌療法が、どの程度有効であるか、現在臨床的に検討されているが、この問題を実験的に研究するためのモデルを開発したので報告する。

シオノギ癌 115 (SC 115) は、男性ホルモンのみに依存性を示す未分化髄様癌で、その増殖に、他のステロイドホルモンや下垂体ホルモンの影響を受けないから、内分泌療法の研究を行なうために適したモデルである。一方、現在までに、性ホルモン依存性の実験腫瘍で肺に自然転移を生じるものは報告されていない。このSC 115に、自然に肺転移が起こることを発見したことが、この研究の出発点である。

(実験方法と成績)

1. 肺転移の発生

シオノギ癌 115 (SC 115) を、正常雄DSマウスの背部皮下に移植すると、40日目までに、宿主の%は死亡する。腫瘍移植後20日目、30日目、40日目の肺転移率は、それぞれ10%、40%、51%であった。同時に、肝と腎を調べたが、どの時期にも転移は見られなかった。

2. 進行癌に対する治療効果

転移巣に対して、去勢、cyclophosphamide投与などの治療を行ない、効果を観察した。去勢とcyclophosphamideの初回投与は、腫瘍移植後25日目に行なった。マウスは、40日目に殺し、肺転移を調べた。

去勢単独では、無治療群に比較して、原発腫瘍の増殖を抑制しないし、また肺転移率も減少させない。cyclophosphamideの投与は、腫瘍の増殖と肺転移を抑制した。去勢とcyclophosphamide投与を併用すると、cyclophosphamide投与単独より有効で、転移巣は全く見られなくなった。

3. 腫瘍摘出と補助的療法の効果

腫瘍摘出後すぐに去勢を行なうと、去勢だけに比べて、かなり死亡率を減少させることを以前に報告した。そこで、移植後増殖した腫瘍を、25日目に摘出して、さらに、去勢、cyclophosphamide投与を行ない、肺転移巣に対する、補助的内分泌療法、補助的化学療法の効果について調べた。

腫瘍摘出単独では、無治療群に比較して、肺転移率を40%減少させた。腫瘍摘出と去勢群、腫瘍摘出とcyclophosphamide投与群では、腫瘍の局所再発率も肺転移率も、90%以上減少し、補助的療法の効果が明らかであった。

4. 長期的効果

マウスを腫瘍移植後、120日目まで長期観察した。腫瘍摘出のみでは、ほとんどのマウスが、120日目までに死亡する。補助的療法を行なった群の120日目生存数は、摘出と去勢群が13/20、摘出とcyclophosphamide投与群が14/18、摘出に去勢とcyclophosphamide投与併用群が19/19であり、いずれも生存率は高く、肺転移もほとんど見られなかった。

5. 静注による強制的転移

皮下に移植したSC 115に、内分泌治療を行なうと、男性ホルモン非依存性腫瘍が出現する。肺転移巣においても、内分泌治療を行なうことによって、男性ホルモン依存性腫瘍から非依存性腫瘍への変化が生じるかどうか調べた。

まず、自然転移巣を調べることにより、内分泌療法が、転移巣のホルモン依存性に、どのような影響を及ぼすか実験を試みたが、自然転移の場合、肺に転移する割合、転移の個数、大きさなどの個体差が大きく、定量的に取り扱うには、非常に多くのマウスを必要とする。そこで、SC 115細胞を静脈内に注射して、強制的に肺転移巣を作り、この強制転移巣の個数、組織像に対する、男性ホルモン除去の効果を調べた。

SC 115細胞浮遊液 (5×10^6 個/ml, Eagle's medium) を、去勢雄DSマウスの尾静脈より静脈内注射し、肺に転移性結節を作成した。testosterone propionate (TP, 100 μ g/day/mouse) の投与によって、SC 115細胞の増殖を促した。マウスは、移植後60日目に殺し、肺結節数と組織型を調べた。

TP投与を続ける限り、肺結節の組織型は、男性ホルモン依存性の髄様癌で、非依存性細胞への変化は生じない。TP投与を途中で中止する時、肺結節数は、TP投与期間が長いほど増加しているが、組織型は、非依存性の紡錐型細胞が優位となり、男性ホルモン依存性細胞の割合は有意に低い。すなわち、肺転移巣においても、内分泌療法後に、男性ホルモン非依存性細胞が出現することが分った。

(総括)

1. 男性ホルモン依存性のシオノギ癌115に、高率に肺転移が生じることが分った。

2. シオノギ癌115の肺転移巣に対して、腫瘍摘出に、去勢、化学療法を併用すると、最も著しい予防効果があった。
3. SC115細胞浮遊液を静注すると肺結節が形成されるが、SC115細胞の男性ホルモン除去の効果を研究するのに便利な実験系である。
4. シオノギ癌115は、ヒトのホルモン依存性腫瘍の治療に対するモデルとして有用と考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は、マウスのホルモン依存性腫瘍（SC115）が、自然に肺転移を起こすことを記載し、その自然史と肺転移の予防について検討したものである。原腫瘍摘出、去勢、化学療法を併用すると、肺転移の予防に対して、最も著しい効果があること、またその効果が、長期間維持されることを示した。これらの結果は、ヒトのホルモン依存性腫瘍の転移予防に対するモデルとしてもSC115腫瘍が有用であることを示したもので、学位論文として価値あるものと認められる。