

氏名	白川茂 しらかわしげる
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第122号
学位授与の日付	昭和38年9月17日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	<b>Hemopoiesis and Nucleic Acid Metabolism</b> (造血と核酸代謝)
論文調査委員	(主査) 教授 脇坂行一 教授 前川孫二郎 教授 三宅儀

### 論 文 内 容 の 要 旨

造血機能と核酸代謝の関連を追求する目的にて、造血物質、放射線、抗白血病剤等の造血機能に及ぼす効果を Radioisotope による核酸合成の立場から検索し、次の知見を得た。

第Ⅰ報：Reid & Briggs の飼料にて、幼若海猿に B<sub>12</sub>、葉酸、C の単独および複合欠乏を惹起せしめ、骨髄・リンパ腺・脾・肝の RNA, DNA への P<sup>32</sup> 転入率を Schmidt-Thannhauser 方式にて測定した。B<sub>12</sub> および葉酸単独および B<sub>12</sub> 葉酸；葉酸、C；B<sub>12</sub>、葉酸、C の複合欠乏においては骨髄の RNA, DNA および脾の DNA への P<sup>32</sup> 転入率の低下を認め、これらのビタミン欠乏海猿にみた巨赤芽球性造血は P<sup>32</sup> 転入を指標とした核酸合成の障害と密接な関連を有するものと推論した。

第Ⅱ報：Co<sup>60</sup>γ線の各種線量(120~1200r)を海猿に照射後経時的に骨髄・リンパ腺・脾・肝の RNA, DNA への P<sup>32</sup> 転入率を測定した。照射後3時間骨髄・リンパ腺・脾の DNAへの P<sup>32</sup> 転入低下が線量に比例して大となる傾向を認め、照射後の長期観察の中、240r では骨髄において1週目 DNA への P<sup>32</sup> 転入はなお低下を認めるに反し RNA はほぼ正常に回復し、2週目 RNA, DNA 共完全回復を認め、3週目には DNA への P<sup>32</sup> 転入は正常より増大する傾向を示し、かかる骨髄の核酸合成能力の推移は血液像回復所見と一致した。

第Ⅲ報：家兎骨髄分散浮遊液に Formate-C<sup>14</sup> を添加孵置し、Totter & Best, Wyatt および佐藤の方法にて RNA, DNA 塩基への転入を検索した。in vitro では in vivo と異なり Formate-C<sup>14</sup> は、RNA purine, DNA purine に比し顕著に DNA thymine に転入され、これは骨髄細胞の DNA 合成能力すなわち潜在的分裂能力の尺度になるものと考えられた。in vitro の基礎的条件の検討の中、血清添加は RNA, DNA 合成に必須であり、孵置3時間頃までは in vivo に近い DNA 合成能力の保全を認めた。B<sub>12</sub>、葉酸、Leucovorin および内因子加 B<sub>12</sub> の添加効果を検し、それらの効果を認め得なかったが、Aminopterin の添加は顕著に DNA thymine への転入抑制を認め、RNA, DNA purine への転入阻害傾向も示したが、Leucovorin にて部分的回復効果が期待された。家兎肝抽出物、AICA の添加は

DNA thymine よりも RNA, DNA purine への転入増大を来たし, in vitro と in vivo の転入態度の相違につき論及した。

第Ⅳ報：家兎骨髓浮遊液に  $\text{Co}^{60}\gamma$  線を照射し Formate- $\text{C}^{14}$  の DNA, RNA への転入阻害効果をみるに, in vitro では in vivo に比し比較的大量の線量を要し, 3000r 照射にて DNA thymine への Formate- $\text{C}^{14}$  の転入が半減するに反し, RNA adenine は軽度の低下を認めるに過ぎなかった。また 500r 照射家兎の骨髓につき同様観察を行ない, 照射後 1 日 DNA thymine への転入低下を認めたが, 3 日には正常近く回復し, 一方は RNA adenine は終始抑制が認められなかった。 $\text{Co}^{60}\gamma$  線 180r 照射海猿に 3 時間後 Formate- $\text{C}^{14}$  を in vivo に投与して骨髓細胞および末梢白血球を標識し, DNA thymine の比活性度の推移を観察し, 照射後 2~4 日の比較的早期に骨髓の DNA 合成能力の回復を認め, 標識細胞の骨髓内滞留は正常範囲にとどまる傾向を示唆した。 $\text{Co}^{60}\gamma$  線 900r 照射廿日鼠に同系骨髓を移植し, 骨髓・脾につき同様検索を試み, 8 日後処置群では明らかに核酸合成の増大を認め, 同系骨髓移植が放射線の致死的効果を速に改善することを確かめた。

第Ⅴ報：Aminopterin, T-431L (5-Phenylazopyrimidine), 8-Azaguanine, 6-Mercaptopurine, Nitromin, RC-4 (p-Phenylenediphosphoric acid tetraethyleneimid) Carzinophilin, Mitomycin C 等を家兎骨髓浮遊液に添加するに, 8-Azaguanine, 6-MP を除き Formate- $\text{C}^{14}$  の DNA thymine への転入阻害を認めた。Mitomycin C 処置家兎 (1mg/kg) および海猿 (0.8mg/kg) につき, 前者は in vitro の Formate- $\text{C}^{14}$  の転入を後者は骨髓および末梢白血球の DNA thymine 比活性度の推移を検索し, 放射線の造血障害と類似の成績を得た。

各種白血病患者の末梢白血球を Skoog & Beck の方法にて分離し, in vitro の Formate- $\text{C}^{14}$  の転入率を検索し, 正常および慢性淋巴性白血病を除き骨髓細胞に認めたと同様 RNA, DNA purine に比し DNA thymine に高い転入を認め, DNA 合成率は正常<慢性淋巴性<慢性骨髓性<急性淋巴性<急性骨髓性の順に高く, 未熟細胞の割合と必ずしも平行しないが慢性骨髓性白血病ではこの傾向を認めた。慢性および急性骨髓性白血病において Mitomycin C の効果を Formate- $\text{C}^{14}$ , Orotic acid-6- $\text{C}^{14}$  の転入より検索し, DNA 合成が RNA 合成より顕著に阻害され, 阻害効果は急性骨髓性において一層著明であることを認めた。また急性骨髓性白血病において 6-MP は, RNA, DNA への Formate- $\text{C}^{14}$  の転入を軽度阻害するのみであるのに反し, Prednisolone は, RNA, DNA への Formate- $\text{C}^{14}$  の転入を阻害することを認めた。

以上の実験により骨髓における核酸代謝を指標として, 各種増血物質, 放射線, 抗白血病剤の造血機能に及ぼす影響ならびにその作用機序の一端を明らかにし得たものと考ええる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は造血機能と核酸代謝との関係を解明する目的で, 造血ビタミン, 放射線, 抗白血病剤の造血機能におよぼす影響を骨髓細胞核酸分画への  $\text{P}^{32}$ , Formate- $\text{C}^{14}$  の転入を指標として検索したものである。第 1, 2 報ではモルモットを用いて, ビタミン  $\text{B}_{12}$ , 葉酸欠乏により骨髓細胞 DNA, RNA への  $\text{P}^{32}$  転入率の低下すること, 各種線量の  $\text{Co}^{60}\gamma$  線照射により骨髓細胞 DNA への  $\text{P}^{32}$  転入率が低下し, かつ, そ

の程度は線量の増加とともに著明となることを明らかにしている。第3, 4, 5報では家兎骨髓浮遊液を用いて放射線, Aminopterin, 5-Phenylazopyrimidine, Nitromin, P-Phenylenediphosphoric acid tetra-ethyleneimid, Carzinophilin, Mitomycin Cなどは Formate-C<sup>14</sup> の DNA-thymine への転入を阻害することを証明し, また各種白血病患者の末梢白血球を用いて, その核酸分画への Formate-C<sup>14</sup> の転入率が白血病の病型により差のあること, 6-Mercaptopurine は, RNA, DNA への FormateC<sup>14</sup> の転入を軽度に阻害するのみであるのに反して, Prednisolone は RNA, DNA への Formate-C<sup>14</sup> の転入を阻害することを明らかにしている。以上本論文は骨髓核酸代謝を指標として造血ビタミン, 放射線, 抗白血病剤の造血機能におよぼす影響ならびにその作用機序の一端を明らかにしたもので, 医学博士の学位論文として価値あるものと認める。