

氏名	加藤忠雄 かとうただお
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第169号
学位授与の日付	昭和39年12月22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	<b>Experimental Studies on Application of Hypothermia to Cancer Chemotherapy</b> (低体温法の制癌化学療法への応用に関する実験的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 荒木千里 教授 木村忠司 教授 伊藤鉄夫

### 論文内容の要旨

温度刺激による同調的細胞分裂に関する研究は、in vitroにおいて従来から数多く試みられているが、in vivoの細胞分裂の同調化についてはほとんど報告されていない。著者は固形型実験腫瘍を用い、低体温法により腫瘍細胞の分裂を生体内で人為的に同調させ、かつこれを癌化学療法に応用せんと試みた。先ず Sarcoma 180 腹水癌細胞皮下移植後10日目のマウスに、Nembutal 37.5mg/kg、および Wintermin 15mg/kg を投与して20°Cの低体温を、それぞれ、2時間、6時間、10時間施行し、ついで38°Cの常体温に復帰せしめた。この間、経時的に腫瘍組織標本を採取して Hematoxylin-Eosin 重染色を施し、その組織学的所見ことに有糸分裂指数の変遷を観察した。また、Ehrlich 腹水癌細胞皮下移植マウスに同温度の低体温を6時間施行して同様な観察を行なった。

1) 両固形皮下腫瘍とも、低体温開始と同時に徐々に分裂指数の減少を示すが、低体温3時間にしてその値は急減し、以降10時間まで冷却をつづけても分裂指数はほぼ一定値を保持して著明な変動を示さなかった。

2) 復温後の経過をみると、2時間低体温群では復温後4時間目に、6時間低体温群では8時間目に、また10時間低体温群では12時間目に、それぞれ、分裂指数の最高値(peak)が現われ、冷却時間を延長すれば、その時間だけこのpeakの出現が遅れ、かつpeakの上昇度が著明となることを知った。

3) 分裂指数の最初のpeakの出現後、当該腫瘍細胞の分裂週期とほぼ等しい期間に相当する約20時間をへて第2のpeakが現われ、その値は最初のpeakのそれとほぼ同値であった。

4) 以上の実験成績より、in vivoにおいてもin vitro同様、同調的細胞分裂を実験的に誘起させることができ、かつこの同調化は少なくとも二つの細胞周期にわたりつづき、さらに低体温の持続時間を延長すれば、それだけ、同調化はより完全となることが推測された。

5) 低体温によって生じた軽度の細胞変性は復温後時間の経過とともに漸次消褪し、この範囲の低温刺激では腫瘍細胞に著明な不可逆的変性をきたすものではないことが判明した。

このように、低体温により生体内の腫瘍細胞にある程度と同調的分裂を誘起することができたが、この際同時にDNA合成もある程度同調化し、かつその合成は同調的細胞分裂の直前にて、比較的短時間内に起きるものと考え、この時期を狙ってDNA合成阻害を主作用とする Mitomycin C、または、Endoxan を集中的に投与して、その制癌効果を高めんとした。すなわちこれら担癌マウスに、移植後6日目、20°C、6時間の低体温を実施し、復温後2時間目、または5時間目より、Mitomycin C3mg/kg、もしくは Endoxan 80mg/kg を1時間間隔で3回に分割投与して、以後の腫瘍の発育および担癌マウスの延命日数に及ぼす効果を観察した。また Sarcoma 180群の一部には、20°C、10時間の低体温を施行して、復温後6時間目より Endoxan 80mg/kg を同様に3回に分注してその効果を観察した。同時に対照群として、無処置群、低体温単独施行群、薬剤単独投与群および低体温中薬剤投与群を作り、その成績を比較観察した。

1) 低体温後薬剤投与群では対照群に比べて、腫瘍発育抑制効果および延命効果の増強がみられ、特に Sarcoma 180群では、少数ながら腫瘍の完全な退縮をもたらしたものがあつた。

2) 10時間低体温後薬剤投与群では、6時間低体温群に比べて腫瘍発育抑制効果および延命効果において、さらに強い増強が認められ、腫瘍細胞分裂の同調化の程度をたかめると、それに伴って治療効果も増強することが判明した。

#### 論文審査の結果の要旨

低体温法により腫瘍細胞の分裂を生体内で人為的に同調させ、この時期に癌化学療法を集中的に行なわんとする試みである。

マウスに Sarcoma 180腹水癌および Ehrlich 腹水癌を皮下移植10日目に低体温 20°C、2時間、6時間、10時間を行ない、この間経時的に腫瘍細胞の有糸分裂指数をしらべた。その結果低体温より復温した後4～12時間で高度の同調的細胞分裂の起こることをしつた。

それをつぎの実験で、この低体温後の同調的細胞分裂の時期に、Mitomycin C または Endoxan を集中的に投与したところ、たしかに対照群以上の腫瘍発育抑制効果と延命効果の増強がみられ、とくに Sarcoma 180群では、少数ながら腫瘍の完全な退縮をもたらすものがあつた。そして腫瘍細胞分裂の同期化の程度が著明になるほど、治療効果も増強する傾向がみられた。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。