

氏名	永野琴子 ながの ことこ
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第187号
学位授与の日付	昭和40年3月23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	医学研究科社会医学系専攻
学位論文題目	発癌と制癌に及ぼす結核の影響に関する実験的研究
論文調査委員	(主査) 教授 辻 周介 教授 西尾雅七 教授 内藤益一

論 文 内 容 の 要 旨

結核療法の進歩に伴ない肺疾患としての結核が減少し、他方肺癌が増加しつつある現象が臨床においてもまた剖検の上からも近年明らかにされてきている。肺癌発生の一つの機序として、既往の結核病巣の存在がなんらかの役割を果すかもしれないという主張が古くからなされてきた。瘢痕癌の問題は今日なお多くの疑問を残しているが、もし肺瘢痕癌があるとすれば、瘢痕治癒をもたらす結核の化学療法は社会的に重大な問題を惹起するはずである。ただし他方、肺癌が活動性の肺結核症と合併することの少ないことも、従来臨床および病理解剖所見から一般に知られていることである。この問題を解明するために、実験的結核と肺癌との関係、さらには一般的に腫瘍の発生或いは移植に及ぼす結核の影響の検討を試みた。

まず一般的に腫瘍の発育に及ぼす結核の影響を検するため、吉田肉腫のラット皮下移植実験を行なった結果を第一篇に報告する。すなわち動物としては Wister 系および Sprague-Dawley 系ラットを使用し、BCG 或いは H₃₇Rv 死菌を流パラ、ラノリンに懸濁し、その 1 mg を週 1 回、3 回にわたって動物皮下に注射し、かくして得た前処置動物を感作動物と称して実験に使用した。新鮮な吉田肉腫細胞の一定量を、感作および対照動物の皮下に移植して、移植腫瘍の発育を比較した。その結果、結核感作動物では腫瘍発育の遅延がみられ、腫瘍死する動物数も対照の約半数に減少することが明らかとなった。感作動物にみられるこの抗腫瘍性の増強は、結核感作のもたらす非特異的な免疫増強作用によるものと推察されるので、この点を吟味する目的で結核感作に加えて移植腫瘍の strangulation による特異免疫の協力作用を検したが、この場合にも腫瘍の第 2 次移植に対して、結核感作動物にさらに明らかな抗腫瘍性が認められた。

第二篇では化学物質による発癌に及ぼす結核菌処置の影響を検する目的で、同じく結核感作および非感作対照ラットを使用して、20-methylcholanthrene (MC) による皮下腫瘍発生を検索した。すなわち MC の 5 mg を動物の皮下に注射すると、対照動物では約 80% に発癌するが、感作動物ではその発生が約 40% に低下した。また MC の注射に当って結核死菌 1 mg を混入すれば、感作動物での発癌率はさらに低下し

て約10%となる。すなわち結核菌処置を加えることにより、MCによる皮下発癌は著明に抑制されることが判明した。この際発生する腫瘍の大部分は線維肉腫である。

第三篇に述べた肺癌発生実験では、同じくラットを使用して、流バラ・ラノリンに懸濁したMCの5mgを経気管的に肺内に注入し、肺癌発生に及ぼす結核菌前処置および同時混入の効果が検索された。その概要は次のとおりである。すなわち対照動物の肺癌発生率は55%前後であるが、MCの注射時に結核菌を混入すると、その発癌率がわずかながら低下して50%弱となる。しかしあらかじめ結核菌で感作した動物では、MCに結核菌を混入すると否とにかかわらず、肺癌の発生が著明に増加して80%前後となる。この増加は、あらかじめ行なわれた結核菌の皮下注射後、肺に結核病変が出現し、これが気管周囲に肉芽様変化を残すことに由来するものである。すなわち結核性癥瘕が肺癌素地を提供したといえることができるであろう。

ここに特筆すべきは、この際発生した肺腫瘍が組織学的に典型的な扁平上皮癌であったことで、本実験は従来困難であった肺の扁平上皮癌作成の上で一つの新しい手技を提供したことのみならず、この腫瘍の組織発生を解明する上に重要な根拠を与えたと信ずる。

以上三篇の報告は、結核感染または感作が、時には制癌的にまた時には癌発生促進的に作用し得ることを明らかにしたものであるが、生物学において同一要因が実験条件の差異に応じて互いに拮抗的に作用する場合の多いことは周知のことであり、今後はこの観点から本問題を追及すべきものとする。

論文審査の結果の要旨

結核感作が種々の免疫効果を増強する作用のあることはいわゆる Freund adjuvant として知られている。

第1および第2篇では、ラットにおける吉田肉腫の皮下移植および Methylcholanthrene (MC) による皮下発癌におよぼす結核感作の効果を検討した。感作動物では、両実験ともに皮下腫瘍の抑制が認められ、移植実験に Strangulation を加えた結果は、特異免疫の増強をも観察できた。

第3篇では、MCの経気管内注入による肺癌発生に対する結核感作の効果を検討した。この場合肺癌発生率は非感作に比し著明に増加し、かつ発生した腫瘍はじゅうらい作成困難とされた扁平上皮癌が大多数であった。

以上のごとく、同じ結核感作でも皮下と肺とで癌発生に対する効果がまったく相反するとき結果を得たが、肺においては免疫機序に拮抗する既存の結核病巣にもとづく癥瘕癌の発生機序を考えしめる。

以上の研究は、癌免疫に対する結核感作の効果に関し興味深い所見を加えるとともにラットにおける肺の扁平上皮癌の作成方法に新機軸をひらいたものであり医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。