

【140】

氏名	伊藤達郎 いとう たつ ろう
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第209号
学位授与の日付	昭和40年6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	抗癌剤ならびに放射線の白鼠子孫に及ぼす影響に関する 血液学的並びに組織学的研究
論文調査委員	(主査) 教授 三宅 儀 教授 脇坂行一 教授 高安正夫

論文内容の要旨

細胞分裂を抑制する作用の強い Nitrogen Mustard-N-Oxide 或いはX線、または核酸代謝阻害物質である 6-Mercaptopurine をそれぞれ Wistar 系白鼠に投与し、主として血液学的観察を行い、次いでこれら処置白鼠の間から同腹交配により得た子孫について臓器とくに造血臓器の先天性機能異常の有無を知る目的で本実験を行った。生後80日の Wistar 系雄雌白鼠に Nitrogen Mustard-N-Oxide を体重1kg 当り1mg 或いは5mg ずつ毎日120~130日間経口投与するか、または体重1kg 当り5mg 或いは10mg ずつ週2回、21週間皮下注射すると、特に経口投与群では発育障害が著しかったが、いずれの場合にも末梢血では投与後60~70日間は白血球数が減少したが、30~40日間投与中止した後再投与すると白血球数は反対に増加の傾向を示した。赤血球数は経口投与群の8例中5例と皮下注射群の9例中2例が、投与60~70日後に減少傾向を示し、斃死直前に著明な貧血を呈したもののうち1例において肝に髄外造血像が認められた。骨髓像では8例中4例に赤芽球増加と好中球に軽度の成熟障害を認め、臓器とくに肝、腎、脾、肺にうっ血の像が見られた。上述の方法で Nitrogen Mustard-N-Oxide を雄、雌両白鼠に60~70日間投与した後、同腹交配により経口投与群及び皮下注射群の各々から F₁ 白鼠を得たが、1mg 経口投与群では F₀ までに計83匹の子孫が得られた。皮下注射群では妊娠中に1~2回 Nitrogen Mustard-N-Oxide 投与を行ったが、経口投与群では妊娠中は投与しなかった。Nitrogen Mustard-N-Oxide 投与白鼠の平均1腹産仔数は対照白鼠に比し約半減した。F₁ 白鼠17例中11例に生後3~6カ月の間に著明な網赤血球増多を伴った貧血が発生した。F₂ 白鼠5例中2例にも同様貧血が見られた。F₃ 及び F₄ では白血球数の変動を認めたが貧血は見られなかった。Cobalt-Greenpol 注射による骨髓刺戟試験の結果、F₁ の多数例に骨髓機能障害の存在が推測された。F₃—F₅ 白鼠の末梢血好中球の Kaplow 法によるアルカリ性フォスファターゼ活性は軽度の増加を示した。経口投与群の F₃ の3腹、F₄ の2腹、F₅ の1腹及び F₆ の1腹の同胞に各1例、計7例に一側性潜伏睪丸が発生し、何れも睪丸の萎縮と著しい精子形成障害が認められた。潜伏睪丸を有しない F₂—F₆ 白鼠29例中11例に睪丸の低形成がみられた。生後約3カ月の雄、雌白鼠

にX線 300 γ を1回全身に照射すると、末梢血では網赤血球及び白血球数の著減に次いで貧血が発現し、照射後30日目頃には略々前値に回復したが、赤血球数はその後再び減少傾向を示した。これら照射白鼠の同腹交配により照射後100日目に得たF₁白鼠7例のうち1例は生下時より発育が著しく障害され、生後2カ月に斃死した。他のF₁6例中2例に生後5カ月目に一過性に軽度の赤血球減少を見、また白血球数はF₁6例ともに生後3カ月目頃に一時増加したが、月数と共に次第に減少し、2例は正常以下の値を示した。この2例にCobalt-Greenpol 試験を行い、うち1例に骨髓機能の著しい低下が推測された。F₁白鼠の末梢好中球のアルカリ性フォスファターゼ活性には著変が見られなかった。生後約3カ月の雄、雌白鼠5例に6-Mercaptopurine を体重1kg 当り5mg ずつ30日間毎日筋注すると、末梢血では一過性に貧血を認めたが、うち2例では注射中止後も貧血が著明に認められた。投与後同腹交配により得た2腹のF₁白鼠13例の末梢血では何れも著変がなかった。以上の成績を総括すると、Nitrogen Mustard-N-Oxide 投与或いはX線照射白鼠では性細胞或いは胎内環境に変化をきたし、その結果F₁白鼠の造血組織が何らかの影響を受けてF₁白鼠に先天的造血機能異常を惹起したものと考えられる。また潜伏睪丸の発生及び非潜伏睪丸に認められた造精能の低下はNitrogen Mustard-N-Oxide の突然変異誘発性に起因するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

著者はNitrogen Mustard-N-Oxide をWistar 系白鼠に長期間負荷して白血球および赤血球の減少をきたすことを認め、また骨髓像にも赤芽球系細胞増加と好中球の成熟障害、また高度のものでは肝に髓外造血像が認められた。長期投与の後交配して得たF₁白鼠の多数において著明な網赤血球増多をとまなう貧血と骨髓機能障害を認めた。F₂白鼠の一部にも貧血を認めた。F₃およびF₄白鼠では白血球数の変動を認めたが貧血は認めなかった。F₃~F₅白鼠の末梢血好中球にアルカリ性フォスファターゼ活性の増加を認めた。F₂~F₆雄性白鼠の一部に造精能の低下が認められた。つぎにX線300 γ の1回全身照射によって網赤血球および白血球の著減とそれにつづく貧血が一過性に現われ、照射白鼠の交配によって得たF₁白鼠の末梢血に一過性の赤血球の減少、白血球の増加、骨髓機能の低下などを認めた。6-Mercaptopurine の連続負荷によっても一過性の貧血をみたが、子孫の血液像には異常が認められなかった。Nitrogen Mustard-N-Oxide 投与またはX線照射白鼠では性細胞および胎内環境に変異をきたして子孫白鼠に先天性造血機能異常をおこすことを証明した。本論文は学問上有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認める。