

氏名	江崎研一郎
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第256号
学位授与の日付	昭和41年6月21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	EFFECT OF DEXAMETHASONE AND 2-HYDROXY METHYLENE-17α-METHYL DIHYDROTESTOSTERONE ON THE INHIBITION OF NUCLEIC ACID METABOLISM FOLLOWING CYCLIC NITROGEN MUSTARD PHOSPHAMIDE ESTER ADMINISTRATION AND ROENTGEN IRRADIATION (Endoxan 投与及びレ線照射によりもたらされた核酸代謝阻害に及ぼす Dexamethasone 及び Androl の影響)
論文調査委員	(主査) 教授 永井秀夫 教授 福田正 教授 早石修

論 文 内 容 の 要 旨

小児は成人に比し核酸代謝を阻害する因子により影響を受けやすいが、これに対する医学的対策は未だ確立されていない。一方ステロイドホルモンの作用機転はなお明確でないが、最近 Jacob. Monod らにより遺伝子的酵素合成の制御機構のモデルが提出されるにおよびステロイドホルモンはこれを通じて作用を発現するのではないかとの説が有力となってきた。

核酸代謝阻害に対する Counter check としてのステロイドの働きを核酸レベルで検討し、併せて核酸代謝の阻害状態におけるステロイドの作用を観察する目的で次のごとき実験を行なった。

(I) 幼若マウスを Endoxan 投与群 (以下 End-投与群とす)、End.+Corticosteroid (以下 Cort. とす) 投与群、End.+Anabolic steroid (以下 An. とす) 投与群、Cort. 投与群、An. 投与群、対照群に分け、肝を対象としてその重量、RNA 量、DNA 量、RNA 比放射能、DNA 比放射能を測定比較検討した。

End. 投与群に比し、End.+Cort. 投与群においては、その肝重量、RNA 量、RNA 比放射能はわずかに高値を示した。DNA 量、DNA 比放射能には有意の差を認めなかった。下垂体副腎皮質系が細胞毒である alkylating agent に対して核酸レベルでいかに反応するかについての報告はない。一方白血病においては両者はしばしば併用される。この実験結果は、Endoxan により低下せしめられた核酸量を、Corticosteroid は充分に回復せしめ得ないことを示している。また End.+Cort. 投与群と End 投与群との、肝重量、RNA、RNA 比放射能の“差”と、Cort. 投与群と対照群との“差”を比較すると、前者ははるかに低値を示す。このことは核酸代謝が障碍されている状態においては、皮質ホルモンは充分その作用を発揮できないと考えられる。すなわちステロイドホルモンが、DNA~messenger RNA を通じて作用を発現するのではないかとの説を支持しているように思われる。

End. 投与群に比し、End.+An. 投与群においては、肝重量、RNA 量、RNA 比放射能はある程度高値を示した。すなわち alkylating agent により低下せしめられたこれらを、蛋白同化ホルモンはある程度回復せしめ得る。このことは anabolic steroid が、核酸代謝阻害に対する Counter check として作

用し得ることを示し、悪性腫瘍がこのホルモンで増悪しないときには、抗ガン剤の副作用防止の面で、理論上はある程度の効果を期待し得るものと思われる。

(II) 幼若ラットに 950 r のレ線照射を行ない、前後に anabolic steroid で処置、各群の死亡率、肝重量、RNA、RNA 比放射能、DNA、DNA 比放射能を測定比較したところ、死亡率は照射後処置群において最低で、次いで対照（無処置、照射のみ）群、前後処置群、前処置群の順であった。各群の核酸量、核酸比放射能においては大差なく、このことは、蛋白同化ホルモンの放射線作用の修飾効果が、全身の核酸代謝を通じて行なわれるものでないことを示しているように思われる。

(III) 幼若ラットを2群に分ち、1群を対照とし、他の1群に anadrol を投与、肝、筋につきその酸溶性 Nucleotide をイオン交換クロマトグラフィーで分画した。肝においては処置群の GTP は対照に比し高値を示した。蛋白合成の過程で、アミノ酸が microsome において、transfer-RNA より放れて polypeptide を形成するとき GTP を必要とするが、同ホルモンの蛋白同化作用を考えると、興味深い。

筋酸溶性 Nucleotide pattern は両者において著明な差を示さなかった。

論文審査の結果の要旨

幼若マウス（各群それぞれ6頭）に、Endoxan+Doxamethasone, Endoxan+Anadrol を投与し、それぞれに対照群をつくり計6群について、肝を対象として、RNA量、RNA-P³²量、RNA比放射能、DNA量、DNA-P³²量、DNA比放射能を比較した。その結果、alkylating agent で阻害された核酸代謝に、Corticosteroid は Counter check として作用しないが、蛋白同化ホルモンは Counter check として作用することが考えられた。

つぎに第2実験ではレントゲン照射（950 r）と Anadrol 投与とを組み合わせ4群のマウス群をつくり、死亡数のほか、肝を対象として第1実験と同様にしらべた。その結果、死亡はレントゲン照射処置に Anadrol を投与した群において最低であり、Anadrol 投与は放射線の障害作用を修飾するようであるが、肝重量、RNA量、RNA比放射能は対照群と差がなかったことから、全身の核酸代謝を通じておこなわれるのではなからうかと推論している。

第3の実験では、蛋白同化ホルモンを投与したときの肝の酸溶性ヌクレオチドをしらべ、GTP が対照にくらべて高いことが認められた。

以上の成績は、蛋白同化ホルモンが核酸代謝障害時には Counter check としてはたらくこと、また、肝では蛋白合成に必要な GTP を高めて、その促進作用に参与するものであることを示している。

本研究は学術的に有益であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。