

【 76 】

氏名	加納昭子 かのうあきこ
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第363号
学位授与の日付	昭和43年7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	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	白血病細胞の核酸代謝
論文調査委員	(主査) 教授 脇坂行一 教授 高安正夫 教授 深瀬政市

論文審査の結果の要旨

白血病化学療法剤の出現は、本症の生存期間を著しく延長せしめたが、まだ完全治癒には程遠い現況にある。従来抗白血病剤の作用機序は、主として細菌や実験動物について検討され、他方これらの薬剤の臨床効果は血液学的所見によつてのみ判断された。従つてこの両者の間には、かなりの大きな間隙が存在し、現在の白血病治療における問題点、即ち非感受性症例や、耐性出現に対して何らの理論的合理的対策をとり得ない状態である。このような白血病治療上の間隙を解消して化学療法を合理化するためには人白血病細胞自身について、特に細胞の分裂増殖に直接の関連を有する核酸代謝の面から、抗白血病剤の効果が検討されるべきであると考えらる。

このため白血病症例末梢血より Skoog and Beck の方法により白血球浮游液を調製し、核酸にのみとり込まれる標識 Purine 体、Adenine-<sup>14</sup>C, Guanine-<sup>14</sup>C, Hypoxanthine-<sup>14</sup>C を添加して incubate した後、細胞より Hecht and Potter の方法により DNA および RNA を抽出し、この両分画にとり込まれた放射活性を測定した。

白血球浮游液の調製には約1時間を要するが37°C に incubate すると白血球の活潑な運動がみられ、又 RNA 分画の比放射活性は4~5時間にわたり、DNA 分画のそれは7時間以上直線の上昇を示し、白血病細胞が in vitro にあつてもかなり長時間代謝活性を保持していることを示している。DNA および RNA 両分画を過塩素酸分解後 Paperchromatography を行ない Uracil および Thymine が、それぞれ、DNA および RNA 分画に混入していないことから本法における両分画の分離が充分であると考えた。

Adenine-<sup>14</sup>C の転入において正常人白血球の RNA 分画の比放射活性は37°C 3時間で44900±11100 cpm/μMP であつたが、DNA 分画には有意の転入をみとめなかつた。白血病症例の大多数においては RNA 分画の比放射活性は正常範囲内にあつたが、DNA 分画のそれは慢性リンパ性白血病を除くすべての白血病症例に有意の上昇をみとめた。慢性骨髄性白血病において単位幼若白血球あたりの DNA の比放射活性は急性白血病のそれに比し高値を示し、慢性骨髄性白血病では、急性白血病のそれに比して平均の

DAN 合成率の旺盛であることが推定された。これは急性白血病芽細胞の Generation time が慢性骨髄性白血病芽細胞のそれに比して延長しているという Radioautography の知見と符号するものである。Guanine- $^{14}\text{C}$  および Hypoxanthine- $^{14}\text{C}$  の白血病細胞核酸への転入は Adenine- $^{14}\text{C}$  のそれとほぼ平行関係がみられた。しかし DNA, RNA の両分画の塩基を分離してそれらに対する標識 Purine 体の転入を観察した場合の Purine 体の転入像は Purine 体の種類によりかなり異っていた。即ち Adenine- $^{14}\text{C}$  の転入では検索されたすべての症例の白血病細胞で RNA-および DNA Adenine の比放射活性は RNA-Adenine の方に高く、又 Guanine の比放射活性は Adenine のその20—30%であった。Guanine- $^{14}\text{C}$  の転入では Adenine と Guanine の比放射活性が Adenine- $^{14}\text{C}$ の転入の場合と丁度逆の関係となった。Hypoxanthine- $^{14}\text{C}$  の転入では RNA および DNA の Adenine と Guanine の比放射活性がほぼ同程度の値を示した。標識 Purines はいづれも白血病細胞の Pyrimidine 塩基には認むべき転入を示さなかった。

代表的な抗白血病剤である 6-Mercaptopurine (6MP) を1.3mM/ml の割合で Incubation medium 中に添加した場合、すべての白血病症例において Adenine- $^{14}\text{C}$  の転入は RNA および DNA の Adenine, Guanine への転入のいずれにおいても有意の阻害を受けなかった。Guanine- $^{14}\text{C}$  の白血病細胞核酸への転入に対しては 6MP は RNA DNA の何れにおいても Adenine, Guanine への転入を有意に阻害した。Hypoxanthine- $^{14}\text{C}$  の転入に対する 6MP の阻害は Guanine- $^{14}\text{C}$  の転入の場合とほぼ同様の結果を示した。これらの成績は標識 Purine 体の白血病細胞核酸への転入における 6MP の阻害効果においては 6MP-Ribotide による核酸合成の阻害よりも Inosinic guanylic pyrophosphorylase レベルでの 6MP と Hypoxanthine または Guanine の拮抗が前景に出ていることを示すものとする。

以上の如く、人白血病細胞核酸代謝に正常人との間、および白血病各病型間に、かなりの差異の存在することをみとめた。白血病細胞核酸代謝の面からみた白血病症例の経過観察および抗白血病剤の効果の検討は、白血病化学療法における薬剤の選択と投与法に有力な示唆を与えるものとする。

### 論文審査の結果の要旨

著者は細胞の分裂、増殖に重要な関係を有する核酸代謝の面から、白血病細胞の特異性ならびに抗白血病剤の作用機序を検討するため、正常人および各種白血病患者末梢血より分離した白血球について、in vitro で  $^{14}\text{C}$  標識 Purine 体の RNA, DNA への転入を測定した。その結果、Adenine- $^{14}\text{C}$  の転入については、白血病症例の大多数において RNA 分画の比放射活性は正常範囲内にあるが、DNA 分画のそれは慢性リンパ性白血病を除く他のすべての白血病症例において有意に高く、また慢性骨髄性白血病において単位幼若白血球あたりの DNA の比放射活性は急性白血病のそれに比し高いことを認めた。また白血病細胞の RNA, DNA 両分画の各塩基に対する Adenine- $^{14}\text{C}$ , Guanine- $^{14}\text{C}$ , Hypoxanthine- $^{14}\text{C}$ の転入像は、標識 Purine 体の種類により、かなり異なることを認めた。さらに、これら標識 Purine 体の白血病細胞 RNA, DNA の Adenine, Guanine への転入におよぼす抗白血病剤 6-Mercaptopurine (6—MP) の阻害効果をしらべた成績から、この阻害効果には Inosinic guanylic pyrophosphorylase レベルでの 6—MP と Hypoxanthine または Guanine の拮抗が主役を演ずるものと推論した。

以上本論文は白血病細胞の核酸代謝の特異性と、6-MP の作用機序の一端を明らかにしたもので、学術上有意義であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。