

【150】

氏名	水野正彦 みずのまさひこ
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第476号
学位授与の日付	昭和44年3月24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	テトラサイクリンの蛍光による腫瘍浸潤限界判定の可能性に関する研究
論文調査委員	(主査) 教授 本庄一夫 教授 木村忠司 教授 伊藤鉄夫

論文内容の要旨

1957年に Rall らは、テトラサイクリンを投与中に死亡した患者の腫瘍組織が、紫外線照射下で黄色の蛍光を発することに気付いた。この報告の後、腫瘍細胞とテトラサイクリンの親和性やテトラサイクリンの細胞内分布などについて多くの研究がなされ、他方では、主として胃液中の腫瘍細胞を早期発見する補助的手段として、テトラサイクリンの蛍光を利用するなどの臨床的応用も試みられた。

著者の実験は、癌の根治性をたかめる研究の一環として、手術野において癌細胞の浸潤や転移巣を、テトラサイクリンの蛍光によって肉眼的に判定し、これによって、十分な、しかし過度にならない病巣切除を行なうことが可能か否かを検討したものである。著者と同じ目的で行なわれた研究はなかったので、まず5種類の実験腫瘍 (Ehrlich癌, S 180, SN 36, NFS, FVL) および、非腫瘍性細胞としてカゼイン性腹膜炎による炎症細胞を用いて、形態 (腹水型と結節型)、移植部位 (皮下、筋肉内、肝内、腹膜上)、テトラサイクリンの投与量 (0.1mg/day~10mg/day)、投与期間 (1日~5日) 投与終了後より検査までの期間 (1時間~72時間) を、それぞれ検討した。なお動物側の条件を一定にするため、腫瘍の種類は d-d系マウスで継代できるものに限った。

実験の結論を述べると：

1. 腹水型の場合は、どの腫瘍細胞も同じ態度でテトラサイクリンの蛍光を示すようになった。また、カゼイン腹膜炎性炎症細胞も、同じ態度で蛍光を示すようになった。この際、白血球・リンパ球など細胞の種類による蛍光のとり方の差違を認めることはできなかった。

いずれの細胞 (悪性・炎症性を問わず) でも、細胞質中に顆粒状に分布する蛍光物質を認めたが、蛍光の態度から腫瘍細胞と炎症性細胞を区別することおよび腫瘍の種類を区別することは困難であった。

2. 結節型腫瘍では、一部の個体で腫瘍中の Nekrosenmasse に蛍光を示す場合があったが、再現性に乏しく、また腫瘍の転移・浸潤の限界とは関連が少ないと思われたので追求しなかった。全体的にみて、結節型腫瘍では、殆んど蛍光を示すに至らなかった。投与量を LD₅₀ をはるかに越える量に増しても、投与

期間を長くしても、同じ結果であった。従って、腫瘍の浸潤限界や転移巣を、蛍光によって肉眼的に判定することは不可能であった。このような実験成績を得たので、臨床実験におよぼすことは中止した。

3. しかしながら、上記のごとき態度を示す結節型腫瘍も、ホモジェナイザーを用いて数個の腫瘍細胞よりなる小塊としたとき、小塊中の破壊されていない腫瘍細胞は、腹水型の遊離腫瘍細胞と全く同じ態度で蛍光を示すようになった。

これらの実験成績より、所期の目的を達することはできなかったが、腫瘍の形態とテトラサイクリン蛍光発現の関係について考察した。

即ち、テトラサイクリンには、しばしば報告されているような腫瘍細胞に対する特異的親和性を認めることができない。腫瘍細胞中にテトラサイクリンがとり込まれるのは、細胞表面における受動的移行或いは貧食によるのではなく、テトラサイクリン粒子の大きさ、荷電性、細胞内移行の状態、細胞内分布の状態よりみて、生体染色色素と同じ過程によるものと考えられる。

また、腫瘍の形態の違いによってテトラサイクリンの蛍光が異なったあらわれ方をするのは、腫瘍細胞に接触するテトラサイクリンの相対的な量が関係すると考える。これは、臨床的に制癌剤を投与した場合、腫瘤を形成した腫瘍より癌性腹水に著しい効果をみる事実を裏付けるものと考えられる。

なお、腫瘍細胞内におけるテトラサイクリンの分布状態（蛍光顕微鏡）、細胞分画内の分布（超遠心分離法）に関しては、他の論文と同じ所見であった。

論文審査の結果の要旨

1957年Rallらはテトサライクリン（以下「テ」と略記）投与により腫瘍組織が紫外線照射下で黄色の蛍光を発することを認め、その後「テ」と腫瘍細胞の親和性、細胞内分布等の研究が多くなされ、現在では胃液中の腫瘍細胞にも本法が応用されている。

そこで、著者は「テ」を使用して手術野において癌腫の浸潤や転移巣を肉眼的に判定できるものかどうか検討を加えた。

5種類の実験腫瘍および非腫瘍性細胞としてカゼイン腹膜炎による炎症細胞を用いて、形態（腹水型と結節型）、移植部位（皮下、筋肉内、肝内、腹膜）、「テ」投与量、投与期間、投与終了後より検査までの期間をそれぞれ詳細に検討し、また動物側の条件を一定にするため、腫瘍の種類はd-d系マウスで継代できるものに限った。

その結果、「テ」には腫瘍細胞に対する特異的親和性は認められず、腫瘍細胞中に「テ」がとりこまれるのは生体染色色素と同じ過程によるものと考えられた。また腫瘍の形態の違いによって「テ」の蛍光がことなつた現われ方をするのは、腫瘍細胞に接触する「テ」の相対的な量が関係するものと判断された。以上、著者の研究は「テ」の臨床的応用価値を徹底的に追究した労作である。

本論文は学術上有益であつて医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。