

氏名	巽 紘 一 たつみ こう いち
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第 473 号
学位授与の日付	昭和 50 年 5 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	白血病細胞における抗腫瘍性抗生物質の作用機序に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 翠川 修 教授 脇坂行一 教授 藤原元始

論 文 内 容 の 要 旨

白血病化学療法においては抗白血病剤の合理的投与方法、即ち白血病細胞の増殖をより効果的に制圧し宿主に対する毒性を最小限にとどめる投与量及び投与間隔や併用薬剤の至適組み合わせを決定することが最も重要である。この為には抗白血病剤の生体内動態を把握すると同時に白血病細胞における作用点や作用様式を詳細に検討し薬剤効果を左右する要因を明らかにすることが必要である。抗白血病剤には白血病細胞の分裂増殖に最も密接に関与すると考えられる核酸代謝殊に DNA 合成の阻害剤が主として用いられるが、6MP や Cytosine arabinoside の如く nucleotide 合成系に作用する薬剤の他に、近年、抗腫瘍性抗生物質が急性白血病化学療法に導入されその成績向上の一因をなすと考えられるに至った。著者は後者の代表的薬剤である Daunomycin (DM), Adriamycin (AM), Neocarzinostatin (NCS) の作用機序を人末梢血より採取した白血病細胞、又は薬剤感受性が人白血病のそれと比較的よく類似するマウス L-1210 白血病細胞について検討した。

第 1 編では DM の白血病細胞による取り込みを白血病細胞浮遊液について観察し、DM 取り込みが急速且つ集中的で温度依存性があり呼吸解糖系代謝毒の添加により阻害を受けることを認め、DM 取り込み機構のエネルギー供給依存性を推定した。また細胞内に取り込まれた DM が主として核に集積することや、DM-³H と仔牛胸腺 DNA の in vitro 反応液について Sephadex G-25 クロマトグラフィーを行うと DNA 溶離部に放射活性を認めること等から DM と細胞核内 DNA との強固な結合が示唆された。更に DM 処理 L-1210 細胞について細胞 DNA のアルカリ蔗糖密度勾配遠心分析を行い、DM による細胞 DNA の低分子化を認めた。第 2 編では DM 及び類似の化学構造を有する AM について白血病細胞浮遊液における核酸生合成におよぼす影響を比較検討し、DNA, RNA 合成共に DM による阻害が AM による阻害に比し遙かに強いことを認めた。次にこの差異が両薬剤の白血病細胞による取り込み速度の差異とよく並行すること、白血病細胞内での薬剤自体の metabolite への転換や in vitro での抽出 DNA との結合度及び DNA 依存 DNA ポリメラーゼ反応の阻害率には両薬剤間に有意差が見られないことから、細

胞取り込み速度の差異が白血病細胞浮遊液核酸合成に対する両薬剤の阻害率の差異を規定していることを明らかにした。また、この *in vitro* での結果から、*in vivo* で AM が DM より強い白血病細胞増殖抑制効果を示す機序が白血病細胞内での作用の差異には依らず、むしろ薬理学的要因や宿主要因に由来する可能性が示唆された。第3編では NCS で処理した L-1210 細胞に DNA 単鎖切断の惹起されることがアルカリ蔗糖密度勾配遠心分析により推測された。更に NCS が *in vitro* で抽出仔牛胸腺 DNA との反応によっても DNA 単鎖切断を起こしうることから NCS 或いはその部分構造が白血病細胞 DNA に直接的に作用する可能性を証明した。

以上の成績より上記3薬剤は nucleotide 合成阻害剤と異なり何れも白血病細胞 DNA との直接的相互作用により DNA を傷害し殺細胞効果を発現するものと推測された。従って作用点である細胞核への集積の多寡や細胞核 DNA との結合度の強弱などによりこれら薬剤の効果発現が左右されると考えられるが、特に作用点への薬剤輸送機構としての細胞膜、核膜透過性の多寡による影響が大きいことが推察された。また紫外線による DNA 塩基損傷や γ 線、X線による DNA 鎖切断に認められる修復機構がこれら薬剤による DNA-薬剤結合や切断に対しても機能する可能性があり(参考論文7および10)、白血病細胞の DNA 修復機構と薬剤感受性との関連性が今後究明されねばならない。

論文審査の結果の要旨

著者は抗白血病剤の作用機序を明らかにするため、Daunomycin (DM), Adriamycin (AM), Neocarzinostatin (NCS) の人白血病細胞、マウス L-1210 白血病細胞へのとりこみ、DNA に対する作用を DM- ^3H , AM- ^3H , Sephadex G-25 クロマトグラフィー、アルカリ蔗糖密度勾配遠心分析等を用いて検討した。その結果 DM の細胞内とりこみはエネルギー供給依存性であること、DM は細胞核 DNA と強固な結合をすること、DM により細胞 DNA の低分子化が起ることを認めた。また白血病細胞浮遊液における DNA, RNA 合成阻害は DM の方が AM より遙かに強いが、この差異は両薬剤の白血病細胞内とりこみ速度の差異と平行すること、白血病細胞内での metabolite への転換や *in vitro* での抽出 DNA との結合度、DNA 依存 DNA ポリメラーゼ反応の阻害率には両薬剤間に有意差がみられないことから、細胞内とりこみ速度の差が白血病細胞浮遊液核酸合成阻害率における両薬剤の差異を規定していることを明らかにした。また NCS は L-1210 細胞 DNA 抽出仔牛胸腺 DNA において単鎖切断を起しうることから、NCS あるいはその部分構造が白血病細胞 DNA に直接作用する可能性を証明した。以上本論文は DM, AM, NCS の作用機序を明らかにしたもので、白血病の化学療法に寄与するところが大きい。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。