氏　　名　岡　田　謙一郎（おか だ けんいちろう）

学位の種類　医　学　博　士
学位記番号　論 医 博 第 820 号
学位授与の日付　昭 和 54 年 11 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　ヌードマウスを用いた非ホルモン性抗癌剤による前立腺癌化学療法に関する研究

論文調査委員　（主 査）教 授 内 野 治 人　教 授 前 川 暢 夫　教 授 吉 田　修

論 文 内 容 の 要 旨

前立腺癌の治療は依然として90%以上の症例に抗男性ホルモン療法が施行されているが，再燃例や抵抗例に遭遇することは少なく，このような症例でことに遠隔転移を有する stage D に対しては化学療法によらざるをえない現状である。しかし一般に発育が比較的遅い前立腺癌のような場合感受性をもつ薬剤が少ないこと，対象が高齢でしかも骨転移を有する者が多いため薬剤に対する耐性が低いことなど化学療法を困難にする条件も多く，必要性が認識されていたにもかかわらずこの分野における泌尿器科医の関心は従来低かった。近年，化学療法全般における進歩にともなってようやくその機運も高まり，1975年頃から主として米国を中心に広く臨床試験が行なわれるようになったが未だ満足すべき結果はえられていない。

このような状況のもとで，ヒト前立腺癌由来の EB 33 細胞をホルモン環境を一定にしたヌードマウス背部皮下に接種し，生じた腫瘍（以下 EB 33 腫瘍と呼ぶ）の増殖曲線を対照群のそれと比較することにより，作用機序の異なった代表的な抗腫瘍剤，5-fluorouracil (5-FU) およびその masked compound である futraful (FT)，cyclophosphamide (CPM)，vincristine (VCR) を用い，それぞれの単剤効果および各薬剤間での相加作用あるいは相乗作用について検討した。また最近抗男性ホルモン療法再燃例に対して有効性の期待されている fstracyt，広い領域で優れた制癌効果が報告されつつある cis-diaminedichloride platinum (CDDP) についても実験を行い次のような成績をえた。

Ⅰ．対照群の腫瘍増殖曲線

対照群20匹のヌードマウスにおける EB 33 腫瘍の増殖曲線は，細胞接種後5日目から40日目まで半対数グラフ上で相関係数のきわめて高い直線を示した（r=0.9871）。よってこの期間内では，薬剤投与群の増殖曲線と比較し有意差検定を行うことにより正確に効果を検討することが可能であった。

Ⅱ．単剤効果

各群平均6匹のヌードマウスについて上記薬剤の効果を検討した。各薬剤の濃度は臨床常用量の3倍を基準としていずれも腹腔内注射したが，予備実験におけるマウス体重の推移によって若干増減した。また隔日の腫瘍の計測とともにすべてのマウスの体重測定を行い，各群で投与前のそれと比較して副作用の

指標のひとつとし，また各薬剤間で投与量のバランスの目安とした。CPM，VCR はそれぞれ対照群にくらべ有意に増殖を抑制させ（$P<0.05$），とくに CPM は体重減少も小さく優れた抗腫瘍効果を示した。また少数例のため有意検定は不能であったが CDDP も腫瘍を縮小させた。これに対して 5-FU，estracyt では中等度ないしは高度の体重減少を来たす濃度でも対照群と差を認めなかった。一方 FT は 5-FU よりも体重減少が小さく増殖抑制の傾向がみられたので併用時の効果検討にはすべて FT を用いた。

Ⅲ．併用による効果

FT．CPM．VCR のうち各2剤の組み合わせにより同様の実験方法で併用による効果を検討したが，CPM＋VCR 投与群にのみ相加効果が示唆され，他の組み合わせおよびこれら3剤の併用による腫瘍の増殖抑制は対照群とくらべ有意差を認めなかった。併用時の各薬剤の投与量は，単剤効果の実験における濃度の，2剤併用の場合は1/2を，3剤併用の場合は1/3を用いて検討した。

以上の結果から，前立腺癌の化学療法として CPM，VCR，および CDDP の有効性が示唆されたが，これは現在までの臨床試験成績とほぼ一致するもので，ヒト前立腺上皮細胞としての特性をよく保持している EB 33 腫瘍を用いたこの実験系は，今後の研究に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

ヒト前立腺癌組織に由来し，前立腺上皮細胞としてその生物学的特性を保存している細胞株のヌードマウス移植腫瘍を用いて作用機序の異なる化学療法剤，あるいは近年前立腺癌に対する効果が注目されている幾つかの抗腫瘍剤を投与して，対照群の腫瘍増殖曲線との推計学的な比較によって効果を検討した。アルキル化剤である cyclophosphamide の抗腫瘍効果が最も優れ，vincristine がこれに次いだが代謝拮抗剤である 5-FU の有効性は低いと判定された。また，これら3剤の併用では相加効果しかえられなかった。一方新しい治療剤として注目されている estracyt の抗腫瘍効果は低いが，cis-Platinum は優れた増殖抑制効果を示した。これらの知見は，従来困難と考えられ，ようやく最近始められた前立腺癌化学療法の臨床試験への示唆となり，治療の進展に寄与するところが多い。

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。