

氏名	植原典美 うえ はら のり よし
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第550号
学位授与の日付	昭和55年3月24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	悪性腫瘍患者の赤血球ポリアミン量に関する研究

(主査)
論文調査委員 教授 伊藤洋平 教授 村地 孝 教授 内野治人

論文内容の要旨

スペルミジン、スペルミンは生体に広く分布するポリアミンであり、細胞増殖の調節に関与しているものと考えられている。1971年に D.H. Russell により、癌患者の尿中にポリアミンの排泄が増加していることが報告されて以来、これを支持する報告が相つぎ、癌細胞の増殖の指標として注目されるに至った。我々は、悪性腫瘍の増殖指標として血中ポリアミンを測定するため、迅速かつ高感度な測定法を開発した。除蛋白した試料を炭酸カルシウム存在下に暗所でダンシルクロライドと反応させ、ポリアミンを蛍光を有するダンシル誘導体とする。ダンシルポリアミンをベンゼンで抽出し、これを高速液体クロマトグラフィーを用いて逆相カラムを使用し、20%~100%アセトニトリルで溶出させ分離定量する。この方法により一検体20分でプトレッシン、スペルミジン、およびスペルミンをそれぞれ 5×10^{-11} モルまで測定可能となった。

正常者の血液を赤血球、白血球、血漿および血小板の各分画にわけて定量したところ全血中のポリアミンの70~90%は赤血球分画に存在し、10~30%が白血球分画に存在することが判明した。血漿中のポリアミンは 100 pmoles/ml 以下であった。正常者37例の赤血球中のポリアミン量はスペルミジン 15.04 ± 3.63 nmoles/ 10^{10} cells, スペルミン 8.82 ± 3.12 nmoles/ 10^{10} cells (mean \pm S.D.) であった。癌患者67例においても血漿中のポリアミンを定量することは極めて困難であったが一方、赤血球分画のポリアミンはスペルミジン 6.22~182.2 nmoles/ 10^{10} cells (mean 31.90, median 25.6), スペルミン 4.18~123.0 nmoles/ 10^{10} cells (mean 21.86, median 15.5) と正常者に比べとも有意に ($P < 0.005$) 増加していた。スペルミジンおよびスペルミン量あるいは相互の比率と癌の種類には相関はみられなかった。一方、8例の癌患者の手術前後の赤血球ポリアミン量を測定した結果では、明らかに術後ポリアミン量の減少がみられた。この癌患者の赤血球ポリアミン量増加の生物学的意義を検討するため SLC:ICR マウスにエールリッヒ腹水癌細胞を移植し、腹水中の癌細胞の増殖と末梢血中の赤血球ポリアミン量を測定した。7週齢の雌 SLC:ICR マウスの腹腔中にエールリッヒ腹水癌細胞 4×10^5 ケを移植すると癌細胞は対数的に増加し10日目で 10^9 ケに達する。この間、赤血球ポリアミン量はスペルミジン 7.13 ± 1.84 nmoles/ 10^{10} cells

から 171.6 ± 18.8 nmoles/ 10^{10} cells まで、スペルミン 1.02 ± 0.38 nmoles/ 10^{10} cells から 11.02 ± 2.83 nmoles/ 10^{10} cells までほぼ直線的に増加する。対象として腹腔内へ生食を注入した群では赤血球ポリアミンの増加はみられなかったが、牛血清アルブミン、デキストランを注入した群では、4日目まで 30 nmoles/ 10^{10} cells 程度の一過性の上昇がみられ以後、次第に正常域に復した。一方、癌細胞移植群に4日目、あるいは7日目にカルバジルクイノン $1 \sim 2$ mg/kg を投与すると、腹水中の癌細胞は増殖がおさえられる。この時赤血球中のポリアミン量はカルバジルクイノン投与後3日目には正常上限程度まで急激に低下し、癌細胞が再び増殖しはじめるのに先立って、赤血球ポリアミンは再上昇することがわかった。

以上より、赤血球ポリアミンの増量は悪性腫瘍に特異的とは言えないものの、赤血球ポリアミン量は腫瘍増殖の程度あるいは治療の有効性を反映することが推測され、癌患者の経過観察に有用な手段となり得るものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

スペルミジン、スペルミンは生体に広く分布するポリアミン (PA) で、細胞増殖の調節に関与している。とくに癌患者の尿中 PA 排泄の増加が報告されて以来 (1971, Russell), 腫瘍増殖の指標として注目されている。著者は PA を蛍光を有するダンシル誘導体とし、高速液クロマトで分離定量する方法を開発し、血液中の PA 量を測定し、70~90%が赤血球分画に存在することを知った。また癌患者67例において、赤血球 PA 量は正常者と比べ、有意に高値であり、8例の手術例では、術後明らかに赤血球 PA 量は低下し、この PA 量の変化の意味を明らかにするため ICR マウス腹腔中にエールリッヒ腹水癌細胞を移植し、腫瘍増殖と赤血球中 PA 量の変化を追求したところ、癌細胞が対数的に増加するのに対応して、赤血球 PA 量は直線的に増加し、途中カルバジルクイノンを投与すると、急激な減少を示すことを明らかにし、赤血球 PA 量は腫瘍増殖の程度、治療の有効性を反映することを推定した。以上の研究は臨床的に悪性腫瘍の診断治療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。