

氏 名 中 津 川 重 一  
なかつがわ しげかず  
 学位の種類 医 学 博 士  
 学位記番号 医 博 第 571 号  
 学位授与の日付 昭 和 56 年 1 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 生 理 系 専 攻  
 学位論文題目 Inhibition of X-Ray-Induced Potentially Lethal Damage (PLD) Repair by Cordycepin (3'-Deoxyadenosine) and Enhancement of Its Action by 2'-Deoxycoformycin in Chinese Hamster *hai* Cells in the Stationary Phase *in Vitro*  
 (定常期の培養チャイニーズ・ハムスター *hai* 細胞におけるコルディセピン (3'-デオキシアデノシン) による, X線の潜在的致死損傷からの修復阻害並びに 2'-デオキシコホルマイシンによる 同作用増強効果に関する研究)  
 (主 査)  
 論文調査委員 教 授 鳥 塚 莞 爾 教 授 菅 原 努 教 授 武 部 啓

### 論 文 内 容 の 要 旨

いわゆる放射線抵抗性癌の放射線感受性を規定する因子の内、主なものに低酸素状態にある細胞集団と、細胞の放射線損傷からの修復現象がある。前者に対しては、種々の電子親和性物質が研究・開発され、低酸素細胞増感剤として臨床的にも用いられようとしている。しかし、代表的な低酸素細胞増感剤であるミソナダゾールには神経毒性があるため、人体に投与しうる薬用量では Enhancement Ratio (ER) が 1.3 ~ 1.5 程度しか期待できないというのが現状である。後者には sublethal damage repair (SLDR : 亜致死損傷からの修復) と potentially lethal damage repair (PLDR : 潜在的致死損傷からの修復) がある。SLDR は分割照射時に見られるもので、既に RNA 合成阻害剤でもあるアクチノマイシン D で阻害されることが報告されている。PLDR は照射後、細胞増殖が容易でない状態で起るとされ、生存曲線の  $D_0(D_{87})$  が 2 倍以上となり傾きが緩やかとなる。これを抑えると理論上、ER が 2 以上という大きな増感効果が期待できる。しかし、これまでに薬剤による PLDR 阻害の報告は見当らない。筆者は低酸素状態にある細胞が同時に静止期にあることに注目し、PLDR を阻害することによって癌細胞を増感し、癌の放射線治療の成績を向上させるという可能性を追求してきた。

まず PLD 修復能と増殖曲線との間の関係を定常期 (静止期) の細胞が比較的得やすいチャイニーズ・ハムスター *hai* 細胞を用いて調べた。細胞を播種後 3 日目より毎日培地を交換すると、dish 当りの細胞数及びラベリング・インデックスで見た細胞増殖が対数増殖期から定常期に向うにつれて、X線照射後の PLD 修復能が増大することを見出した。以上より、PLDR 阻害剤のスクリーニングのための系として、播種後 10 または 12 日後の定常期の細胞を用い、1000 R の X 線を照射した後、薬剤を含むハンクス液で処理した場合の PLD 修復能を比較検討した。

スクリーニングの結果、既に微生物レベルで PLDR を阻害するとの報告がある 2'-デオキシ-D-グルコースには、用いた系での阻害能はなかった。またミソナダゾールには、高濃度で、完全なものではな

いが阻害能が認められた。また修復阻害剤として知られるカフェインは、この系でも PLDR 阻害能が観察された。しかし PLDR 阻害能が最も著しいものは、RNA 合成阻害剤として知られているコルディセピン (3'-デオキシアデノシン) で、細胞毒性はあるが、250  $\mu$ M でほぼ完全に PLDR を阻害した。次いで、その阻害効果と照射後の時間との関係を調べたところ、コルディセピンが比較的不安定で、処理時間中に一部失活している可能性を示唆した。そこで、コルディセピンを失活させるアデノシン・デアミナーゼの特異的な阻害剤 2'-デオキシコホルマイシンを、低濃度 (25  $\mu$ M) のコルディセピンと併用すると、250  $\mu$ M のコルディセピン単独と同程度の阻害効果を得た。従って、十分な濃度のコルディセピンが失活しないで存在していれば、PLDR を完全に阻害できることが示唆された。

以上のことから、コルディセピンを癌治療に放射線増感剤として応用しようという可能性が示唆された。またコルディセピンは従来の増感剤とは作用機序が異なるため、他剤との併用が可能で、本研究は放射線治療成績向上に貢献しようものと考えられよう。現在、マウス実験腫瘍系でのコルディセピンの効果を調べると共に、他のヌクレオシドの類縁体の PLDR 阻害能についても検討中である。

#### 論文審査の結果の要旨

癌細胞の放射線抵抗性に占める役割が大きいとされている Potentially Lethal Damage (PLD) の repair を阻害することによって癌腫を増感し、放射線治療の成績を向上させ得る可能性を検索した。

まず用いた Chinese hamster *hai* 細胞において細胞増殖が対数増殖期から定常期に向うにつれて、1000 R の X 線を照射後 10 時間 Hank's BSS 下に置いた場合の PLD 修復能が増大することが判明した。ついで、この定常期の細胞を用いた薬剤の PLD repair への効果を比較検討した。検索した薬剤のうち、低酸素細胞増感剤 ミソニダゾール および カフェイン に阻害能がみられたが、最も作用の強力なのは cordycepin (3'-deoxyadenosine) であり、250  $\mu$ M でほぼ完全な阻害が認められた。一方、同薬剤の処理中、一部が失活していく可能性が示唆されたため、adenosine deaminase の特異的な阻害剤 2'-deoxy-coformycin を併用したところ、cordycepin の PLD repair 阻害能が大きく増強されることが認められ、cordycepin を放射線増感剤として癌治療に応用し得る可能性が示唆された。

以上の研究は放射線抵抗性癌の治療における放射線増感に関する基礎的検討として放射線治療学に寄与する処が多く、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。