

【 150 】

氏 名	高 橋 勝 たか はし まさる
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 122 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 3 月 23 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	Intensification of Effects of Anticancer Agents by Use of Hypothermia (低体温法を利用せる制癌剤の効果増強法)
論文調査委員	(主 査) 教 授 荒 木 千 里 教 授 木 村 忠 司 教 授 伊 藤 鉄 夫

論 文 内 容 の 要 旨

種々のマウス移植癌について、腫瘍増殖抑制効果と、腫瘍への P^{32} turnover rate および腫瘍内での P^{32} の活性分布の変動との関係に及ぼす 2, 3 の制癌剤の影響を Autoradiogram により検索した。さらに担癌マウスに低体温を施行し、低体温時および低体温解除後に投与された P^{32} の腫瘍組織への turnover, 特に DNA への転入について検索した。

- 1) Mitomycin C 投与は、腫瘍発育抑制と Autoradiogram の黒化度減少との間に、ほぼ平行関係が認められたが、thio-TEPA では腫瘍の発育を抑制しても、黒化度の減少は認められなかった。このようにアルキル化剤では腫瘍の発育は抑制されるにもかかわらず、燐代謝は低下しないといわれているが、アルキル化剤の一つである Endoxan は NF 肉腫において黒化度を著明に減少した。
- 2) 20°C 前後の低体温時、腫瘍組織においては P^{32} turnover rate は著明に低下し、DNA への転入がわずかに認められるだけであったが、肝組織では腫瘍組織ほど、黒化度の減少は認められなかった。また 32°C 前後の light hypothermia では、腫瘍組織における黒化度はほとんど低下していなかった。
- 3) NF 肉腫を移植したマウスに 20°C 前後 6 時間の低体温を行ない、正常体温に復温した後に P^{32} のとり込みの変動を検索したところ、 P^{32} の DNA への転入は復温後 2 時間目より 4 時間目で対照以上に強くなった。

一般に制癌剤は個々の腫瘍細胞についていえば、細胞の分裂周期のうち、ある段階に特に鋭敏に作用するといわれているので、この鋭敏な時期を選んで薬剤の投与を行えば治療効果を増強することが可能と思われる。一方 in vitro で腫瘍細胞の培養温度を変化させることにより、大部分の細胞の分裂を同期させ得るという事実が判明している。上記の本実験成績をみても、in vivo で、担癌動物を一定の低温条件のもとにおいた後、正常体温にもどすと、その後ある時期に P^{32} の腫瘍組織特にその周辺部における腫瘍組織の DNA への転入が亢進していることが認められた。そこで担癌動物に一定の低体温法を施行して後復温し、制癌剤の投与を腫瘍細胞の最も敏感な時期をねらって重点的に行なうという新し

い投与方法を試み、次のごとき結果を得た。

- 4) NF 肉腫を移植したマウスに6時間の低体温を行ない、正常体温に復温した後、2時間目より1時間ごと Endoxan 3回投与を行なったものは、低体温を行なわずに薬剤の投与を行なった対照群に比べて腫瘍発育抑制効果がまさっていた。
- 5) 低体温6時間のみでは、腫瘍の発育はほとんど抑制されなかった。また低体温施行中に Endoxan 投与を行なった場合も制癌剤の効果は増強されなかった。

論文審査の結果の要旨

NF 肉腫を移植したマウスを 20°C 前後の低体温にしておいてこの腫瘍組織による P³² のとりこみを Autoradiogram でしらべてみると著明に低下している。ところがこの動物を低体温から正常体温にもどすと、それにつづくある期間の間腫瘍組織における P³² の DNA 転入が著しく亢進する。

すなわちこの時期に細胞分裂の一種の同期化 (Synchronization) が行なわれていると思われる。それでこの時期をねらって制癌剤を重点的に与えるという新しい方法を思いつきこれを実験的に検討したところ、確かにこの方法の有効なことを知った。

このように本研究は学術的に有益であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。