

氏 名（本籍） とよ た つね お
 豊 田 統 夫

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 7 8 6 号

学位授与年月日 昭 和 6 1 年 2 月 2 6 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴 昭 和 4 9 年 3 月
 東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 ラット経中心静脈栄養法を用いたトリプトファン
 欠乏アミノ酸インバランスの抗腫瘍効果の検討

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 葛 西 森 夫 教 授 涌 井 昭

 教 授 多 田 啓 也

論 文 内 容 要 旨

は じ め に

癌の無制限ともいえる増殖による旺盛な栄養要求に対して、必須アミノ酸の一種または数種を欠乏させた栄養投与をおこなう「アミノ酸インバランス」によって、抗腫瘍効果が得られることは、多くの研究者によって既に判明している。しかし、以前の研究の多くは経口投与または経胃投与であり、食思不振、下痢など、「アミノ酸インバランス」によって通常におこる問題により、摂取不十分な状態や吸収不全の状態に容易に陥いることから、「アミノ酸インバランス」による抗腫瘍効果が低栄養によるものというおそれは免れえない。著者らは確実に「アミノ酸インバランス」状態にでき、量的にも容易に制御できる経中心静脈栄養法のもとで、「アミノ酸インバランス」の基礎的実験を行ない、その効果を検討した。

方 法

対象としたのは、ドンリュウラット背部に皮下移植した腹水肝癌AH109A株である。ラットに経中心静脈栄養法をおこなうが、投与する熱量は約350 Cal/kg/dayで、正常組成の輸液では、経口摂取による体重増加に近い体重増加を得られる熱量である。欠乏させる必須アミノ酸は、生体内含量が少なく、かつ核酸合成系に重要なアミノ酸であるトリプトファンとした。

実験I-1)はトリプトファン欠乏アミノ酸インバランス(Trp(-)と略記)単独の抗腫瘍効果を検討するため、8日間のインバランス輸液をおこない、腫瘍増殖曲線、腫瘍重量、血液検査、組織検査をおこなった。

実験I-2)は、無蛋白栄養(AA(-)と略記)とTrp(-)との比較のために対照群(正常組成輸液群、C群と略記)と3群で比較した。

実験IIとして、Trp(-)と抗癌剤の併用効果を検討するために、インバランス 実験期間中にシスプラチン(CDDP)を、ラットの静脈内投与におけるLD₅₀の1/3量(3.1 mg/kg)を静脈内に投与した。

輸液方法は、比例定量デルタポンプを用いて各ラットに同時に同量の輸液をおこなった。体重の測定、腫瘍の計測は同一測定者がおこなうことを原則とした。

結 果

実験I-1)。腫瘍増殖曲線からみると、インバランス6日目から急激に増殖傾向が減じ、8日目には腫瘍の縦、横、高さの積として、C群の約1/2の大きさであった。犠殺時の腫瘍重量に

においても、Trp (-) 群はC群の約2/3であり、抗腫瘍効果が認められた。しかし一方では、高度の低蛋白・低アルブミン血症に陥り、高度の浮腫、脱毛、情動不安などが認められ、宿主への悪影響もかなり強いものといえた。

実験 I - 2)。Trp (-) 群とAA^{*}(-) 群との間で腫瘍増殖曲線を検討してみると、一時 Trp (-) 群において、より強い抗腫瘍効果が現われていたが、8日目には有意差はなくなった。しかし、体重の変動、窒素出納からみるとTrp (-) 群で初期にやや良い状態がつづいた。

実験 II。抗癌剤の投与時期を、腫瘍移植後早期に設定した場合には、腫瘍測定可能になった時期には、C群では既に再増殖の時期に入っていたが、Trp (-) 群ではやや遅れた立ち上がりを示していた。併用効果は犠殺時の腫瘍重量でみると、Trp (-) 群はC群の約1/2であり、効果は明らかである。またCDDPの投与を腫瘍の対数増殖期におこなうと、CDDPによる明らかな腫瘍増殖抑制が観察され、その抑制はTrp (-) 群において、より著明である。更に、腫瘍が再増殖を開始する時期もTrp (-) 群で遅れており、併用の効果が更に著しくなると思われた。しかし、再増殖が開始してしまうと、Trp (-) 群とC群の間においても増殖の傾きに差はなく、トリプトファン欠乏アミノ酸インバランスの限界も認められた。

ま と め

Trp (-) により明らかに抗腫瘍効果が認められたが、宿主への影響も極めて強く、その単独の適用には限界がある。また抗癌剤CDDPとの併用によって、より強い抗腫瘍効果が得られたが、それは主に、抗癌剤との相加効果の他に、抗癌剤の効果からの腫瘍の立ち直りを抑制するところに認められた。

審 査 結 果 の 要 旨

著者は、必須アミノ酸の一種を欠亡させた栄養投与を行う「アミノ酸インバランス」によって抗腫瘍効果が得られるかを検討している。すなわち、従来施行されていたインバランス研究は経口投与または経胃投与によるもので摂取量低下を必然的にともない低栄養の影響をまぬがれなかった。著者は確実に「アミノ酸インバランス」状態に量的にも容易に制御できる経中心静脈栄養法による新しい手法で基礎的実験を行い、その効果を検討している。

方法は、腹水肝癌AH-109A株をラット皮下に移植し、十分な熱量（350 Cal/kg/day）による経中心静脈栄養を行う。欠亡させる必須アミノ酸は、生体含量が少なく、かつ核酸合成に重要なアミノ酸であるトリプトファンを選定し以下の実験を行っている。

実験Ⅰ-1：トリプトファン単独欠亡インバランス（Trp(-)と略記）の8日間のインバランス輸液を対照（正常組成輸液群，C群）と比較。実験Ⅰの2：Trp(-)群，無蛋白栄養群（AA(-)と略記），対照群（C群）の三者において腫瘍増殖を比較した。実験Ⅱ：Trp(-)と抗癌剤の併用効果を検討する目的で、インバランス施行中にシスプラチ（CDDP）をLD₅₀の1/3量（3.1mg/kg）静脈内投与した。

その結果、実験Ⅰ-1では、腫瘍増殖曲線からみると、インバランス6日目から急激に増殖傾向が減じ、8日目には腫瘍体積はTrp(-)群でC群の1/2の大きさに抑制され抗腫瘍効果を認めている。実験Ⅰ-2では、Trp(-)群がAA(-)群よりもさらに強力な抗腫瘍効果を認めたが時間とともに有意差がなくなった。しかし体重の変動、室素出納からみるとTrp(-)群でAA(-)群に比しやや良好な状態が続いていたという。実験Ⅱでは腫瘍移植早期あるいは対数増殖期にTrp(-)とCDDPを併用すると、腫瘍の抑制効果は著明で、インバランスや抗癌の影響はより長く持続し、インバランス輸液下ではCDDPの効果消失する時期になっても腫瘍の再増殖開始時期の遅延を認めている。

以上、本論文においては、中心静脈栄養法を用い、従来誘導不能といわれた特殊アミノ酸インバランス状態を作用し、その抗腫瘍効果は単なる低栄養状態によるものとは異なることを明らかにしたのである。そしてアミノ酸インバランスと抗癌剤を細胞回転に基いた投与方法で投与することにより強力な抗腫瘍効果を発現することも示している。本研究効果は今後、癌腫特有の栄養要求や生化学的特異を調べる上で新しい展開を導くものとして学位授与に値する論文である。