

氏 名 (本籍) 小 池 信 夫

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 7 8 7 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 5 0 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 ラ ッ ト 中 心 静 脈 栄 養 法 を 用 いた 必 須 ア ミ ノ 酸 欠 乏
 イ ン バ ラ ン ス 輸 液 に よ る 腫 瘍 内 及 び 宿 主 に お け る
 蛋 白 代 謝 の 動 態, 及 び 抗 癌 剤 の 効 果 増 強 に 関 す る
 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 葛 西 森 夫 教 授 多 田 啓 也

 教 授 涌 井 昭

論文内容要旨

目 的

アミノ酸インバランスにより引き起こされる障害は生体にとって好ましくないが、その toxic な作用を逆に利用して、宿主障害を最小限に保ちつつ、腫瘍の増殖抑制を図ろうという試みがなされてきた。しかしながら、従来のアミノ酸インバランスの研究は経口投与により行なわれていた為、真の特定アミノ酸インバランスが誘導されていたとは考えにくく、低栄養あるいは飢餓による腫瘍増殖抑制と、インバランスによる抑制効果との鑑別は困難であった。今回中心静脈栄養法を用いてのアミノ酸インバランスにより、以下の事項について検討を行なった。① この抑制効果が単なる癌細胞の低栄養状態に起因するものとは異なるか。② 腫瘍細胞のアミノ酸要求の違いが腫瘍増殖抑制効果の差となって表われるか。③ 必須アミノ酸欠乏インバランス と他の抗癌療法との組合せにより、さらに強力な抗癌効果を得ることができるか、の三点である。

実 験 方 法

(1) 生後六週令のオスドブリュウラットの背部皮下に腹水肝癌AH109A細胞 4.5×10^6 個移植し、中心静脈栄養を施行し、E/N比1の正常アミノ酸輸液群、トリプトファンを欠乏させたトリプトファン欠乏インバランス群、メチオニン及びシステインをとともに欠乏させたメチオニン・システイン欠乏インバランス群、アミノ酸を全く投与しない無蛋白群に分け、絶食下に中心静脈栄養を8日間行ない、腫瘍増殖抑制効果を検討した。また、7日目より99 atom% ^{15}N -Glycine を約20時間持続静注し、Garlickらの方法により、腫瘍、肝臓の組織蛋白合成率を測定し、インバランスの各組織における蛋白合成率を比較した。(2) 担癌ラットに中心静脈栄養を行ない、バリン欠乏、ロイシン欠乏、イソロイシン欠乏、フェニルアラニン・チロシン欠乏、スレオニン欠乏のそれぞれ5種類の必須アミノ酸欠乏インバランスを誘導し、腫瘍増殖抑制効果、アミノグラム及び腫瘍細胞周期を比較検討し、各種必須アミノ酸欠乏インバランスによるスクリーニングを行なった。(3) 担癌ラットに中心静脈栄養を施行し、トリプトファン欠乏インバランスを8日間行ない、正常アミノ酸輸液への戻し(Repletion)を行なって24時間後にCDDPを投与した群と、正常アミノ酸輸液のまま同時にCDDPを投与した群に分け、抗腫瘍効果を検討した。

結 果

(1) 正常アミノ酸輸液群での犠死時腫瘍重量を100%とすると、トリプトファン欠乏インバランス群では53%、無蛋白群で62%と、ともに腫瘍増殖抑制効果を認めた。トリプトファン欠乏

インバランス群での腫瘍蛋白合成率は 37.2 ± 3.9 (% \pm SD) と、正常アミノ酸輸液群 (29.5 ± 2.5) よりむしろ亢進し、無蛋白群 (24.6 ± 4.0) 及びメチオニン・システイン欠乏インバランス群 (21.0 ± 1.4) では低下が著明であり、蛋白代謝動態の上で異なる所見を示した。(2) 各種必須アミノ酸欠乏インバランスによるスクリーニングの結果からは、栄養障害という副作用面では同程度なのに、腫瘍増殖抑制効果の面では大きな差異を認め、バリン欠乏インバランス及びイソロイシン欠乏インバランスでは、極めて強力な腫瘍増殖抑制効果を示した。(3) アミノグラムでは、欠乏させた腫瘍内アミノ酸濃度は対照群の 22.5~59.6% まで低下を認めたが、また、欠乏させるアミノ酸が異なっても、腫瘍内でのイソロイシン、ロイシン、バリン、メチオニン、セリンなどの濃度変化のパターンが酷似していることが明らかとなった。欠乏させたアミノ酸の腫瘍内での減少のみが腫瘍増殖抑制につながったものでなく、インバランスにより引き起こされた他のアミノ酸濃度の乱れが、腫瘍の蛋白合成あるいは核酸合成を障害していると考えた。(4) 腫瘍の細胞動態の面からは、各インバランスにより S 期の減少と $G_1(+G_0)$ 期の蓄積を示したが、腫瘍増殖抑制効果の程度とは相関せず、各インバランスでの核酸合成に及ぼす影響も、その機序及び程度が異なると考えられる。以上のことから、アミノ酸インバランスによる腫瘍増殖抑制効果は、宿主の単なる低栄養に起因するものとは異なると考える。(5) トリプトファン欠乏インバランスより Repletion を行なった時の抗癌剤併用により、腫瘍増殖抑制の効果増強を認めた。

審査結果の要旨

中心静脈栄養法を用いてのアミノ酸インバランスにより、①インバランスによる腫瘍抑制効果を、蛋白代謝動態より解析する、②腫瘍細胞に各種アミノ酸をそれぞれ欠乏させると腫瘍増殖抑制効果に差が表われるかを明らかにする、③必須アミノ酸欠乏インバランスと他の抗癌療法を如何なるタイミングで組合せるとさらに強力な抗癌効果を得ることができるか、の三点につき検討している。

その実験方法はラットの背部皮下に腹水肝癌AH109A細胞を移植し、(1)中心静脈栄養法による高カロリー栄養投与下に、特定アミノ酸を欠乏させたトリプトファン欠乏 (Trp(-)) 群、メチオニン・システイン欠乏 (Met(-)) 群、アミノ酸を全く投与しない無蛋白群 (AA(-) と略記) を設定し、各組織における蛋白合成率を比較した。すなわちインバランス7日目より99atom % ^{15}N -Glycine を約20時間持続静注し、Garlickらの方法により腫瘍、肝臓の組織蛋白合成率を測定した。(2)バリン欠乏 (Val(-))、ロイシン欠乏 (Leu(-))、イソロイシン欠乏 (Ile(-))、フェニルアラニン・チロシン欠乏 (Phe(-))、スレオニン欠乏のそれぞれ5種類の必須アミノ酸欠乏インバランスを誘導し、腫瘍増殖抑制効果、アミノグラム及び腫瘍細胞周期を比較検討し、各種必須アミノ酸欠乏インバランスによるスクリーニングを行った。(3)Trp(-) インバランスを8日間行い、正常アミノ酸輸液への戻し (Repletion) を行なって24時間後に抗癌剤 (CDDP) を投与し抗腫瘍効果を検討した。

以上の実験により以下の興味ある結果が得られている。(1)Trp(-) インバランスでの腫瘍蛋白合成率は 37.2 ± 3.9 (% \pm SD) と、正常アミノ酸輸液群 (29.5 ± 2.5) よりむしろ亢進し、AA(-) 群 (24.6 ± 4.0) 及びMet(-) 群では低下が著明であり、蛋白代謝動態の上で異なる所見を示した。(2)各種アミノ酸インバランスのスクリーニングの結果は、栄養障害という副作用面では同程度なのに、腫瘍増殖抑制効果の面では大きな差異を認め、Val(-) インバランス及びイソロイシン欠乏インバランスは強力な腫瘍増殖抑制効果を示した。(3)アミノグラムでは、欠乏させるアミノ酸が異なっても、腫瘍内での Ile, Leu, Val, Met, Serine などの濃度変化のパターンが酷似していた。欠乏させたアミノ酸の減少の他、インバランスにより引き起された他のアミノ酸濃度の乱れが、腫瘍の蛋白合成あるいは核酸合成を障害していることが考えられた。(4)細胞動態の面からは、各インバランスによりS期の減少と $G_1(+G_0)$ 期の蓄積を示したが増殖抑制効果と関連せず、インバランスによる抑制効果は宿主の単なる低栄養に起因するものとは異ると結論している。(5)インバランスよりRepletion を行った時に抗癌剤併用を行うと腫瘍の増殖抑制効果が顕著であった。以上、重要な数多くの結果が導き出された。特にVal(-)、Ile(-) インバランスの抗腫瘍効果についての報告はこれまでになく、独創性に富む研究と新知見に対し学位に相応する論文である。