

学位授与番号	医博乙第1098号
学位授与年月日	平成2年9月19日
氏名	西村元一
学位論文題目	プロスタグランジンJ誘導体 (Δ^{12} -PGJ ₂) の in vivo における腫瘍増殖抑制効果および細胞動態への影響の検討
論文審査委員	主査 教授 宮崎逸夫 副査 教授 佐々木琢磨 教授 岩 喬

内容の要旨および審査の結果の要旨

抗腫瘍性プロスタグランジン（以下PG）についての研究は、1982年のPGD₂の発見を契機として盛んに行われてきたが、現在までに行われてきた抗腫瘍性PGの検討は in vitro で行われたものが中心であり、今後、臨床応用を目指すためには in vivoでの検討を行う必要がある。そこで今回、特に選択的に抗腫瘍効果が強いとされている Δ^{12} -プロスタグランジンJ₂（以下 Δ^{12} -PGJ₂）について、ヌードマウス可移植性ヒト大腸癌株（COLO 320 DM）を用いて in vivo での腫瘍増殖抑制効果および細胞動態への影響について検討し、以下の結論を得た。

- (1) Δ^{12} -PGJ₂ 30mg/kg 10日間連続投与群（30mg群）の腫瘍倍加時間は20.02±7.55日と、対照群の8.42±1.44日と比較して有意に延長し、また腫瘍増殖阻止率も35.3%であった。
- (2) Δ^{12} -PGJ₂が細胞動態へ及ぼす影響について、核分裂指数および免疫組織化学的検索（Ki-67陽性細胞率、BrdU標識率）を用いて検討した結果、late G₁, S, G₂, M期までの細胞を認識するとされるモノクローナル抗体Ki-67を用いたKi-67陽性細胞率では30mg群と対照群の間に差を認めなかった。しかしながら、核分裂指数では対照群の8.2±0.8%に対して30mg群では6.1±1.1%と有意にM期細胞が減少しており、またS期細胞を認識するとされるBrdU標識率においても対照群の37.7±1.4%に対して、30mg群では28.3±1.2%とS期の有意な減少を認めた。
- (3) Δ^{12} -PGJ₂を30mg/kg 10日間連続投与した群においても担癌マウスの体重減少および肝、腎の組織学的変化は認められなかった。

以上より、 Δ^{12} -PGJ₂は in vivo においてヒト大腸癌株に対して明かな抗腫瘍効果を示し、その作用機序としては、細胞周期上のG₁ブロックが考えられた。また今回、抗腫瘍効果を認めた30mg/kg 10日間連続投与を行った時点においても致命的な副作用は認めなかった。

以上本論文は、 Δ^{12} -PGJ₂が in vivo でヒト大腸癌株に対して、明かな抗腫瘍効果を有することを証明した初めての論文であり、今後消化器癌に対する抗腫瘍剤としての Δ^{12} -PGJ₂の可能性を期待させる価値ある労作と認められた。