

Title	Modification of Hematopoietic Cell Transplantation in Mice Irradiated with Gamma Rays under High Dose Rate(Abstract_要旨)
Author(s)	Adachi, Kazushige
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	1966-09-27
URL	http://hdl.handle.net/2433/211952
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

氏名	安 達 百 成 あ だち かず しげ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 271 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 9 月 27 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 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Modification of Hematopoietic Cell Transplantation in Mice Irradiated with Gamma Rays under High Dose Rate (高線量率 γ 線照射マウスにおける造血細胞移植の修飾に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫 教 授 深 瀬 政 市

論 文 内 容 の 要 旨

目的 急性放射線障害の治療としての骨髄移植について、次の諸点を観察すべく実験を行なった。1) 超致死線量にて腸管死が主役を果す際、放射線防護物質を併用することにより、どのような変化をもたらすか。2) 致死線量時、同種累系造血細胞移植後の2次疾患が、抗葉酸剤の投与でどのように変化するか。3) 中等度致死線量時、累系造血細胞移植による致死効果が、いかなる条件によって変化するか。

方法 Na_2 系および dd/s 系マウスを使用した。照射には京大化学研究所の高線量率 $^{60}\text{Co}\gamma$ 線照射装置を用いた。1964年10月、マウスの致死線量 900r は32秒で得られた。

成績

(I) 放射線防護物質 AET と骨髄移植との併用

高線量率 γ 線 1300 r 以上では、骨髄移植を行なっても、照射21日後までに全例死亡した。AET は腸管および造血組織、殊に前者を防護すると言われる。AET 投与マウスに 1500 r 照射後骨髄移植を行なうと、30日生存率は、同系細胞群で60%、異系細胞群で58%と、対照の AET 単独治療群の6%に比して改善を認めた。末梢血液、造血組織所見、体重にも、同様な差を認めた。しかし異系細胞移植群では90日生存率8%となり、遅発性障害の発生をみた。移植された異系マウスの抗体産生細胞が、宿主を抗原として反応するのが、遅発性障害の主因とするならば、AET の非抗体産生細胞を特に防護するという点を用いて、これを防止することができるのではないかと考え、AET 前処置骨髄供給マウスを、種々の線量にて全身照射し、その骨髄を 900 r 照射宿主マウスに移植したが、遅発性障害の改善を認めなかった。

(II) 移植免疫反応抑制への抗葉酸剤 Methotrexate (MTX) の使用

遅発性障害を防ぐ目的で MTX を使用し、早期と晩期使用で差のあることを認めた。すなわち 900 r 照射マウスに異系骨髄移植を行ない、照射翌日より隔日、4回 MTX (1回 1.5 mg/kg) を投与すると、30日生存率73%、照射8日目より隔日4回投与では52%であった。90日生存率は各々32%、18%と低下し、MTX 使用有無にかかわらず90日生存率88%の同系骨髄移植群より劣っていた。異系脾細胞移植群で

はさらに低下し、MTX を早期に使用しても生存率は30日36%、90日11%であった。中等度致死線量 700 r 時、異系造血細胞移植による致死効果に対しては、MTX の早期使用は著明な抑制を示した。宿主内へ注入され、宿主抗原に刺激された抗体産生細胞は、MTX に特別の感受性をもつにいたり、これが MTX の早期使用の効を高めたものと考察した。

(Ⅲ) 中等度致死線量における致死効果の変化

700 r 照射マウスで、MTX は異系造血細胞移植の致死効果を抑制したが、その他に、致死効果に影響を与えるものについて検討した。すなわち移植細胞供給マウスの組織（脾、肝、腎、胸腺等）にて宿主を照射 7 日前に免疫すると、90日生存率は63%ないし100%と、致死効果は抑制された。しかし、照射 2 日前、或いは30分前に免疫を行なうと、30日生存率は各々91%、82%であったが、90日生存率はともに22%であった。すなわち遅発性障害死が認められた。照射 4 週間前の免疫では致死効果にほとんど影響を与えなかった。非免疫マウスについては、照射後の異系細胞移植を遅らせると 3 日後から 7 日後の移植では85%~100%の30日生存率であるが、90日生存率では40%~57%であった。12日後の移植では30日、90日生存率ともに100%を示した。この成績は 700 r 照射マウスでは12日後までには、じゅうぶんな免疫学的能力が回復し、移植された異系脾細胞を拒絶したことを示唆し、組織学的所見とも一致した。

結論 1) $^{60}\text{Co}\gamma$ 線超致死線量照射時、AET と骨髓移植の併用療法は、30日生存率においては同系ならびに異系骨髓移植は同程度に有効であり、90日生存率においても、同系骨髓移植の場合には、単独同系骨髓移植に比して効果を認めた。2) 致死線量照射時の 2 次疾患に対する MTX の抑制作用は、早期使用がすぐれているが、同系骨髓移植の成績には及ばない。3) 中等度致死線量照射時致死効果は MTX 投与、細胞供給マウス組織による免疫、移植の日を遅らせることで抑制できる。

論文審査の結果の要旨

急性放射線障害の治療法として骨髓移植が試みられているが、超致死線量照射時の腸管死、同種異系造血細胞移植後の二次疾患による死亡、中等度致死線量照射後に異系造血細胞移植を行なった場合の致死効果等をいかにして防止するかは、骨髓移植を臨床に応用するに当って解決しなければならない重要な問題である。著者はこれらの問題を解決するために、 Na_2 系および dd/s 系マウスを用い、高線量率 $^{60}\text{Co}\gamma$ 線を照射して種々の基礎的検討を行なった。その結果、(1) $^{60}\text{Co}\gamma$ 線超致死線量照射時、AET と骨髓移植を併用すると、30日生存率においては同系骨髓移植と異系骨髓移植とは同程度に有効であり、90日生存率においても同系骨髓移植の場合には単独同系骨髓移植に比し効果が認められること、(2) 致死線量照射、異系骨髓移植時 Methotrexate を早期に使用すると、二次疾患の発生をある程度防止しうること、(3) 中等度致死線量照射時、異系造血細胞移植の致死効果は Methotrexate 投与、細胞供給マウス組織による免疫、移植の日を遅らせること等で抑制できることを明らかにした。このように本論文は急性放射線障害に対する骨髓移植の治療的応用に関して有益な基礎的資料を提供するものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。