

氏名	西 垣 扶佐子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3058号
学位授与の日付	平成8年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	担癌状態におけるrTNF- α の薬理作用に関する研究 -抗腫瘍効果および致死作用について-
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 山本 格 教授 土屋 友房 教授 佐藤 勝紀 教授 藤崎 憲治

学位論文内容の要旨

遺伝子組み換えヒト腫瘍壊死因子 (rTNF- α) の抗腫瘍効果および致死作用についての機序を明らかにする目的で、腫瘍内毛細血管および血液凝固系を中心に検討を行った。腫瘍内毛細血管に着目し検討した結果、5-FUの投与により腫瘍内毛細血管の発達が阻害された場合に、rTNF- α の抗腫瘍効果が明らかに減弱することが判明した。一方、腫瘍内毛細血管の発達している場合には、rTNF- α の強い抗腫瘍効果が認められた。したがって、rTNF- α の抗腫瘍効果発現には、腫瘍内毛細血管の発達が重要であると考えられた。また、rTNF- α は血管内皮細胞上に血液凝固因子のtissue factorを発現させ、腫瘍分泌物質存在下でその発現をさらに上昇させた。以上の成績より、rTNF- α は腫瘍存在下、発達した腫瘍内毛細血管の内皮細胞に選択的に作用し、tissue factorを著しく発現させ血栓を形成し、腫瘍が増殖するために必要な栄養や酸素等の供給を絶つことにより腫瘍細胞を壊死に導き、抗腫瘍効果を発現することが示唆された。一方、大量のrTNF- α は担癌動物に強い致死作用を示した。rTNF- α は腫瘍分泌物質存在下血中tissue factor量を上昇させ、全身の血液凝固活性を著しく亢進し、播種性血管内凝固症状を生じ致死に至ると考えられた。すなわち抗腫瘍効果は局所的、また致死作用は全身的な血液凝固に基づき、基本的には両作用とも同一の機序であることが判明した。

論文審査結果の要旨

rTNF- α (遺伝子組み換えヒト腫瘍因子) は固形腫瘍に対して腫瘍壊死を伴う著明な抗腫瘍効果を示すことが知られている。本論文は rTNF- α の抗腫瘍効果および致死作用についての作用機序を明らかにする目的で、腫瘍内毛細血管及び血液凝固系を中心に行なわれた。

腫瘍内毛細血管に着目して検討した結果、5-FU により腫瘍内毛細血管の発達が阻害された場合、rTNF- α の抗腫瘍効果が減弱する事が判明した。一方腫瘍内毛細血管が発達している場合には rTNF- α の作用が強力に発現する事を見出した。また、rTNF- α は血管内皮細胞上に血液凝固因子の tissue factor を発現させ、腫瘍分泌物存在下でその発現をさらに上昇させた。これらの成績より、rTNF- α の抗腫瘍効果発現には腫瘍内毛細血管の発達が重要であること、および rTNF- α は腫瘍存在下、腫瘍内毛細血管の内皮細胞に選択的に作用し、tissue factor を著明に発現させ、血栓を形成し、酸素等の供給を絶つことにより腫瘍細胞を壊死に陥らせ、抗腫瘍効果を発現することを見出した。

一方、大量の rTNF- α は担癌動物に対して強い致死作用を示したが、rTNF- α は腫瘍分泌物存在下血中の tissue factor を上昇させ、全身の血液凝固活性を亢進し、播種性血管内凝固症状を生じ、致死に至る。抗腫瘍効果は局部的、また致死作用も全身的な血液凝固に基づくこと、すなわち基本的には抗腫瘍効果も致死作用も同一の作用機序であることを明らかにした。

以上、本研究は rTNF- α の抗腫瘍効果及び致死作用についての作用機序を明らかにしたという点で、有意義な研究であり、博士(薬学)の学位に値すると判断した。