

| | |
|---------|---|
| 氏名 | 田 中 章 平 |
| 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3108号 |
| 学位授与の日付 | 平成9年3月25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 | 抗悪性腫瘍薬ジノスタチン スチマラマーの作用とその機構に関する研究 |
| 論文審査委員 | 教授 早津 彦哉 教授 綿矢 有佑 教授 山本 格 教授 坪井 貞夫 教授 大森 齊 |

学位論文内容の要旨

ジノスタチン スチマラマー(ZS)のヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル(Lipiodol)懸濁液が肝癌に対して抗腫瘍作用を発現する機序を解明する目的で、ZS 自体の *in vitro* 及び *in vivo* での腫瘍増殖抑制作用の検討並びに作用機序の解明を行った。また、Lipiodol の役割を調べるため、VX₂ 肝癌ウサギの肝動脈内にZS/Lipiodol懸濁液を投与したときの薬物動態の検討を行った。その結果、ZS はヒト肝癌培養細胞に対して強力な細胞増殖抑制作用を示し、またVX₂ 肝癌ウサギでの肝動脈内投与実験において抗腫瘍作用を発現した。更に、ZS は細胞内 DNA 鎖の直接切断作用により DNA 損傷を惹起し、G₂/M 期への蓄積及び DNA 生合成の阻害等の細胞障害作用を示した。一方、VX₂ 肝癌ウサギの肝動脈内に ZS/Lipiodol 懸濁液を投与した群では、ZS 水溶液投与群に比べ腫瘍組織内 ZS 濃度は長時間高く推移したことから、Lipiodolのキャリアーとしての役割が明らかとなった。

論文審査結果の要旨

ジノスタチン スチマラマー(ZS) のヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル(Lipiodol) 懸濁液は実験動物肝癌に対して抗腫瘍作用を発現した。この発現の機序を解明する目的で、ZS自体のin vitro 及び in vivo での腫瘍増殖抑制作用の検討ならびに作用機序の解明を行なった。また、Lipiodolの役割を調べるため、VX₂肝癌ウサギの肝動脈内にZS/Lipiodol 懸濁液を投与したときの薬物動態の検討を行なった。その結果、ZSはヒト肝癌培養細胞に対して強力な細胞増殖抑制作用を示し、またVX₂肝癌ウサギでの肝動脈内投与実験において抗腫瘍作用を発現した。更に、ZSは細胞内DNA鎖の直接切断作用によりDNA損傷を惹起し、G₂/M期への蓄積及びDNA生合性の阻害等の細胞傷害作用を示した。一方、VX₂肝癌ウサギの肝動脈内にZS/Lipiodol 懸濁液を投与した群では、ZS水溶液投与群に比べ腫瘍組織内 ZS 濃度は長時間高く推移したことから、Lipiodol のキャリアーとしての役割が明らかとなった。

以上の研究は博士（薬学）の学位を申請するのにふさわしい内容を持っていると判定した。