

(91)

氏名(生年月日)	木 山 智
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第1618号
学位授与の日付	平成8年2月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Colon 26担癌マウスに対する成長ホルモン投与の効果—癌悪液質の改良を目的として—
論文審査委員	(主査) 教授 浜野 恭一 (副査) 教授 出村 博, 宮崎 俊一

主 論 文 の 要 旨

〔目的〕

癌悪液質の特徴に宿主体重の減少, 食欲低下, 異化亢進に伴う体蛋白の減少等がある。これらは癌末期患者の quality of life を低下させ, その生命予後をも短縮させる。一方成長ホルモンは外科侵襲時や重症感染症時の蛋白代謝, 栄養状態, 免疫能を改善する作用が知られている。今回著者は, 癌悪液質マウスに対する成長ホルモン投与の効果について, 蛋白代謝を中心に実験的に検討した。

〔対象〕

対象は6週齢 CDF1系雄マウス131匹とした。

〔方法〕

癌悪液質モデルはマウス結腸癌26 (colon 26) の細胞 1×10^6 cells を側腹部皮下に移植し作製した。成長ホルモンは移植後9日目より連日皮下注射した。

1. 投与量を20mU/body (GH 20群: n=18), 50mU/body (GH 50群: n=18), 100mU/body (GH 100群: n=32) とし, 18日目に犠死せしめ, 成長ホルモン非投与群 (対照群: n=30) と比較検討した。検討項目は腫瘍重量, 宿主体重, 肝湿重量, 肝蛋白含有量, 筋蛋白含有量, レチノール結合蛋白 (RBP) 等である。また肝臓, 小腸の病理学的所見についても検討した。

2. 生存期間を比較するために, 1において最も効果のあった GH 100群 (n=16) と対照群 (n=17) を新たに作製し, 癌死するまで観察した。

〔結果〕

1. 1) 対照群と GH 群の腫瘍増殖に差はみられなかった。

2) 対照群の宿主体重減少は, 移植後18日目で 6.72 ± 1.66 gであった。GH 群はいずれの群も減少が有意に抑制され, GH 100群では 4.35 ± 2.58 gであった。

3) 肝湿重量, 肝, 筋蛋白含有量の減少は, いずれも GH 群で抑制された。

4) 急性期臓器蛋白の指標である RBP は, 対照群の 1.73 ± 1.01 mg/dl に対し, GH 100群で 2.99 ± 1.26 mg/dl と減少が有意に抑制された。

5) 病理所見では肝臓において, GH 群は対照群より肝細胞の変性が少なく, 核が大きく核小体も増加していた。また小腸では, 対照群で認められた粘膜組織の融解, 萎縮が抑制され正常構造が比較的保たれていた。

2. 50%生存期間は, 対照群では約30日, GH 100群では約37日で, GH 100群に生存期間の有意な延長を認めた。

〔考察〕

成長ホルモンに colon 26腫瘍の増殖促進作用はなかった。また成長ホルモン投与にて, 癌悪液質マウスの宿主体重の減少は抑制され, 生存期間も延長した。これらは成長ホルモンが RBP, 肝総蛋白量, 筋蛋白含有量等の減少を抑制し, その蛋白代謝改善作用により癌悪液質の進行を抑制したことが一因と考えられた。小腸の病理所見は消化吸収の改善や bacterial translocation の抑制が示唆された。

〔結論〕

成長ホルモン投与は colon 26移植マウスの蛋白代謝を改善し, 悪液質の進行を抑制すると考えられた。

論文審査の要旨

成長ホルモンは下垂体性小人症, Turner 症候群の治療以外に, 外科的侵襲下における代謝改善作用が知られているが, 癌悪液質に対する投与の報告はみられない。

本研究は癌悪液質状態となったマウス131匹に対し, 成長ホルモンを投与し, その結果を検討したものである。

その結果, 癌悪液質マウスの宿主体重の減少は抑制され, 生存期間も延長した。またレチノール結合蛋白, 肝総蛋白量, 筋蛋白含有量等の減少を抑制し, 病理学的には肝細胞の正常構造維持, 小腸粘膜の萎縮, 退縮の抑制所見がみられた。これらのことより成長ホルモン投与が, マウスの癌悪液質進行を抑制することを発見し, その作用機序として蛋白代謝の改善が一因であることを明らかにしたもので, 将来の終末医療における臨床応用の可能性も含めて, 学術上価値ある論文である。

主論文公表誌

Colon 26担癌マウスに対する成長ホルモン投与の効果—癌悪液質の改善を目的として—

東京女子医科大学雑誌 第65巻 第11号
873-882頁 (平成7年11月25日発行) 木山 智

副論文公表誌

- 1) 救命救急外来における治療的外科処置の検討. 日救急医会関東地方会誌 11(1): 382-383 (1990) 木山 智, 鈴木 忠, 中川隆雄, 石川雅健, 浜野恭一, 他7名
- 2) AV malformationにより血胸をきたした1治験例. 日救急医会関東地方会誌 11(1): 214-215 (1990) 金木昌弘, 鈴木 忠, 中川隆雄,

木山 智, 浜野恭一, 他7名

- 3) MRSA に対する殺菌消毒剤の効果. 新薬と臨 38(9): 1466-1470 (1989) 桐田孝史, 木山 智, 金沢裕之, 瀬不明良, 浜野恭一, 他2名
- 4) 切除不能な癌に対する, radiofrequency 誘電加温を用いた局所温熱療法の経験. 東女医大誌 60(8): 627-633 (1990) 瀬下明良, 浜野恭一, 大地哲郎, 桐田孝史, 木山 智, 他7名
- 5) Prognosis of cases with hepatic metastasis of gastric cancer (胃癌肝転移症例の予後). Proceeding of the 1st International Gastric Cancer Congress: 1367-1370 (1995) 瀬下明良, 浜野恭一, 亀岡信悟, 城谷典保, 木山 智, 他2名