

(30)

氏名(生年月日)	ホリ 堀	エ 江	ヨシ 良	アキ 彰
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1376号			
学位授与の日付	平成5年5月21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	Alteration of natural killer (NK) activity with gabexate mesilate (FOY) and its metabolite, $\epsilon$ -guanidinocaproic acid (GCA) (メシル酸ガベキサート(FOY)とその代謝産物 $\epsilon$ -グアニジノカプロン酸(GCA)のNK活性に及ぼす影響)			
論文審査委員	(主査) 教授 浜野 恭一 (副査) 教授 内山 竹彦, 鈴木 英弘			

### 論文内容の要旨

#### 目的

メシル酸ガベキサート(FOY)は、肺炎および播種性血管内凝固症候群の治療薬として使用されているが、本剤の抗腫瘍効果を示唆する報告がある。著者はこの点に注目し、FOYおよびその代謝産物  $\epsilon$ -グアニジノカプロン酸(GCA)がNK活性に及ぼす影響を、健常成人および胃癌患者の末梢血を用いて *in vitro* で検討した。

#### 対象および方法

1. 予備実験: NK活性上昇のための至適薬剤濃度と培養時間を決定するために、健常成人の末梢血より Ficoll-Hypaque 法により、単核細胞を分離し、FOY または GCA を加え、37°C、5%CO<sub>2</sub>下で静置培養した。濃度については0.0063mM から16mM までの10段階、培養時間については6時間から4日間までの5段階について行った。その後4時間クロム51放出試験により、K562を標的としてNK活性を測定した。その結果、FOYでは全濃度でNK活性が抑制されたが、GCAでは0.5mMを24時間作用させた時に最もNK活性が上昇することが判明した。

2. 健常成人20名および胃癌患者20名を対象とし、末梢単核細胞を同様に0.5mM GCAで24時間前処理し、NK活性を測定した。

3. NK活性上昇の機序を検討する目的で、健常人6名について、この系においてインターロイキン2および4、そしてインターロイキン2受容体を測定した。

#### 結果

健常成人20名の末梢単核細胞をGCAで前処理した後のNK活性は30.1±10.8%であり、対照とした非処理群の23.2±8.2%に比べ、有意な上昇を認めた(p<0.01)。胃癌患者20名についても、同条件で前処理群17.4±11.4%であり、対照群14.0±10.3%に比して、有意な上昇を認めた(p<0.01)。

この系においてインターロイキン2および4、そしてインターロイキン2受容体の有意な変化は、今回有効と考えられた0.5mM付近でも認められなかった。

#### 考察

健常人および免疫能が低下していると言われる胃癌患者の双方において、末梢単核細胞をGCAで前処理すると、NK活性の上昇が認められたが、FOYでは却って低下した。一方、癌患者にFOYを投与して良好な結果を得た臨床経験があるが、FOYは体内で急速に代謝され、GCAとなるので、GCAがNK活性に作用すると考えられた。この作用機序にはインターロイキン2および4の関与はないものと考えられた。GCAはアルギニンに構造が類似しているが、アルギニンには免疫賦活作用や抗腫瘍作用が認められており、GCAにも同様の作用があると考えられた。

#### 結論

GCAは、適当な濃度においてはNK活性を有意に上昇させたので、癌患者治療への応用の可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

膵炎および播種性血管内凝固症候群の治療薬として、用いられるメシル酸ガベキサート (FOY) が抗腫瘍効果を有するという報告が欧米でなされているが、詳細は明らかにされていない。

本論文は FOY とその代謝産物  $\epsilon$ -グアニジノカプロン酸 (GCA) の NK 活性に及ぼす影響を *in vitro* で検討したものである。

健康人および胃癌患者において、末梢単核細胞を GCA で 24 時間前処理すると、0.5mM の濃度で有意に NK 活性の上昇が認められたが、FOY では却って低下した。またこの系でインターロイキン 2 および 4, インターロイキン 2 受容体を測定したが有意差を認めなかった。

その結果、FOY の抗腫瘍効果は、サイトカインの関与ではなく、FOY の体内代謝産物である GCA の直接効果であることを明らかにしたもので、学術上価値ある論文である。

### 主論文公表誌

Alteration of natural killer (NK) activity with gabexate mesilate (FOY) and its metabolite,  $\epsilon$ -guanidinocaproic acid (GCA) (メシル酸ガベキサート (FOY) とその代謝産物  $\epsilon$ -グアニジノカプロン酸 (GCA) の NK 活性に及ぼす影響)

東京女子医科大学雑誌 第63巻 第2号  
143-150頁 (平成5年2月25日発行) Horie Y

### 副論文公表誌

- 1) 胃がん術後患者に対する漢方方剤投与による栄養状態と免疫能—IL-2を中心として—。Biotherapy 3 (4) : 774-781 (1989) 加藤一彦, 浜野恭一, 滝口 進, 堀江良彰
- 2) 癌術後患者免疫能に対する十全大補湯の影響。漢方と免疫・アレルギー 3 : 116-125 (1990) 加藤一彦, 滝口 進, 堀江良彰, 浜野恭一
- 3) 胃切除後骨障害患者に対する補中益気湯の効果—MD/MS法を指標に—。日東洋医誌 43 (2) : 69-73 (1992) 加藤一彦, 堀江良彰, 川瀬敦之, 浜野恭一