

氏名	波多野 浩 明
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第2989号
学位授与の日付	平成8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	SUPPRESSIVE EFFECT OF TNF- α ON INCREASED PRODUCTION OF FdUMP BY IFN- α (IFN- α によるFdUMPの増加作用に対するTNF- α の抑制効果)
論文審査委員	教授 清水 信義 教授 中山 睿一 教授 赤木 忠厚

学位論文内容の要旨

Interferon- α (IFN- α) と Tumor necrosis factor- α (TNF- α) は *in vitro* 及び *in vivo* で抗腫瘍活性において併用効果が認められ、また 5-Fluorouracil (5-FU) との併用で殺細胞効果の増強が認められている。著者らは、IFN- α 、TNF- α と 5-FU の併用効果をヌードマウス移植ヒト大腸癌株細胞を用いて検討した。ヒト大腸癌株細胞 RPMI4788 をヌードマウスに皮下移植し IFN- α (10^6 IU), TNF- α (2.9×10^3 JRU) を 3 日間前投与した後 5-FU を静注し、その 10 分、および 30 分後に腫瘍を摘出、腫瘍内 5-FU、その代謝産物である FUR, FdUMP, FdUR, および代謝関連酵素である Thymidylate Synthetase (T.S.), Thymidine Kinase (T.K.) を測定した。IFN- α 単独の前投与により FdUMP の有意な上昇と T.S. の低下がみとめられ、TNF- α 単独の前投与により FdUMP の低下と T.K. の低下が有意にみとめられた。IFN- α と TNF- α の併用前投与では IFN- α 単独で上昇の認められた FdUMP の低下と、さらに T.K. の低下が認められた。以上より *in vivo* で IFN- α 、TNF- α は、5-FU の代謝を修飾することが明らかとなった。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究は Interferon- α 、Tumor necrosis factor- α と 5-Fluorouracil の併用効果をヌードマウス移植ヒト大腸癌株細胞を用いて検討したものである。ヒト大腸癌株細胞、RPMI4788 を皮下移植し IFN- α 、TNF- α を 3 日間投与した後 5-FU を静注し、腫瘍内 5-FU、その代謝産物である FUR, FdUMP, FdUR 及び代謝関連酵素の Thymidylate Synthetase, Thymidine Kinase を測定した。その結果 IFN- α 単独前投与で FdUMP の有意な上昇と T.S. の低下が TNF- α 単独の認められた FdUMP の低下と、さらに T.K. の低下が認められた。以上より *in vivo* で IFN- α 、TNF- α は 5-FU の代謝を修飾することが明らかとなった。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。