

カルチノフィリンの生殖細胞に及ぼす影響についての実験的研究

足立 千鶴子

林 研究所

久保内一男・鋤介賢一

慶応義塾大学医学部外科教室

(昭和 31 年 9 月 19 日受付)

Carzinophilin は吉田肉腫，エールリッヒ癌腹水肝癌等の浮游腫瘍細胞に対し，著明な抗腫瘍性を有し，之等を移植した動物に延命効果が見られる¹⁾²⁾。然し Carzinophilin を健康動物に大量与えると，それ自体の毒性により白色球減少，肝機能減退等の副作用が見られる。即ち生体内で増殖の比較的盛んな臓器細胞がおかされ易い傾向がある。そこで生殖細胞に対しては如何なる影響を与えるかを明らかにするために本実験を行った。

実験方法

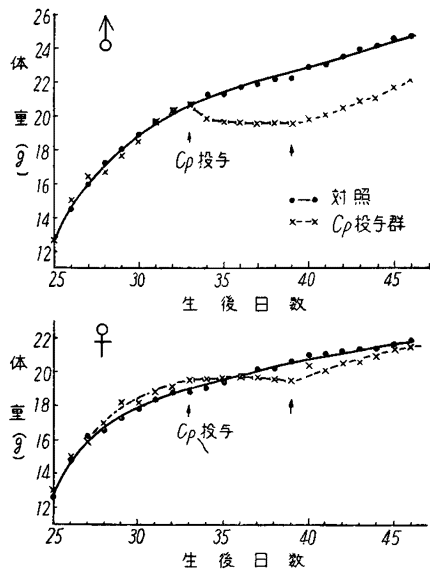
実験には DDN 系のマウスを用いた。飼料は実験動物中央研究所製の固型飼料 CAI を与え，同時に水及び少量の野菜を与えた³⁾。離乳後間もなくから雌雄を分けて飼い，毎日体重を計り，発育状況を観察して全身状態を考慮し乍ら，結晶 Carzinophilin を雄及び雌の腹腔内に 1,000 u/kg 宛連日投与した。投与により多くは一時体重の増加が見られなくなるが，中止すると再び増加しはじめる。そこで大体 6 週の中頃から 7 週のはじめに雄，雌各 1 匹宛交配した。交配後 2 週間以後に雌の体重が急激に増加し，妊娠確実となると雄を分離した。出産日，出産仔数を確認し，8 匹以上の場合は 8 匹までとし，生後 3 週間で離乳し，その体重を測定した。

実験成績

I. Carzinophilin 6,000 u/kg 投与時の生殖細胞に及ぼす影響

雌雄各 10 匹のマウスに 5 週目の中頃から，1 日量 1,000 u/kg の Carzinophilin を 6 日間，合計 6,000 u/kg を腹腔内に注射した。第 1 図に示したように，その体重曲線は，無処置マウス 20 匹を対照とし之と比較すると，特に雄では Carzinophilin 投与により一時体重の減少が著しく，投与を打切ると再び対照と平行して増加が見られた。雌では雄程著明ではないが投与により増加が止り，中止すると再び増加する。そこで稍回復をまつて 7 週目の中頃に雌雄 1 匹づつ交配を行い，之を 3 群に分けて観察した。即ち，第 1 群は雌雄共無処置の対照群，第 2 群は Carzinophilin 投与雄と正常雌の交配，第 3 群は Carzinophilin 投与雌と正常雄の交配とした（第 1 表）。

第 1 図



第 1 表 Carzinophilin 6,000 u/kg 投与時の交配成績

	交配数 A	妊娠数 B	出産数 C	出 産 仔 数 D	出産までの 平均日数	離乳仔の 平均体重
第 1 群	9	8	8	57	23.1	9.5
第 2 群	10	4	4	13	22.3	9.0
第 3 群	10	9	6	34	22.5	8.3

	妊娠率 B/A	出産率 C/A	平均 出 産 仔 数		
			D/C	D/B	D/A
第 1 群	0.888	0.888	7.1	7.1	6.3
第 2 群	0.400	0.400	3.3	3.3	1.3
第 3 群	0.900	0.600	5.7	3.8	3.4

第 1 表に示す如く，雄投与群は著しく妊娠率が低下している。之に対し雌投与群では体重曲線から見て経過中に流産したと思われるものが 3 例あり，出産率は低下しているが妊娠率は対照と差が認められない。平均出産日数及び離乳時の平均体重は 3 群の間に殆ど差が認められないが，平均出産仔数は雄投与群は非常に減少し，雌投

与群もやや減少している。

II. 実験 I の不妊の雌と正常雄の交配

次に対照として、上記の実験で妊娠しなかつた雌と、受精能力のある無処置の雄を、改めて交配を行った(第2表)。

第2表 対 照

	交配数	妊娠数	出産数	出産までの平均日数	妊娠率	出産率	平均出産仔数
	A	B	C	D	B/A	C/A	D/C, B, A
第1群	1	0	0	—	0	0	—
第2群	6	6	6	40	1.000	1.000	6.7
第3群	4*	0	0	—	0	0	—

* 流産したものを含む

第2表に示す如く、第2群の雌全部から仔が産れた。これは第Iの実験で2群の出産率が低かつたのは Carzinophilin を投与した雄に原因があつたもので、雌の欠陥によるものでないことを示している。

III. Carzinophilin 10,000 u/kg 投与時の生殖細胞に及ぼす影響

1日量 1,000 u/kg の Carzinophilin を 10日間連続投与し、総計 10,000 u/kg 与えると、雄でも雌でも、半数以上は死に到る。そこで生き残つたものにつき同様に交配実験を試みた(第3表)。

第3表 Carzinophilin 10,000 u/kg 投与時の交配成績

	投与数	死亡数	死亡率%	生存数(交配数)	妊娠数	妊娠率
♀ Cp. 10,000 u/kg 投与	17	12	70	5	4	0.800
対 照	—	—	—	10	9	0.900

第3表に示すように雄が60%、雌が70%死亡した。この場合死亡までの平均日数は、注射終了の翌日より数え、雄が2.3日、雌が10.7日と両性の間に明らかな差異が認められた。然し生き残りについては実験例数は少ないが、実験Iとほぼ等しく、雄に与えたもののみ著明な妊娠率の低下が認められた。

IV. ナイトロミンとの併用

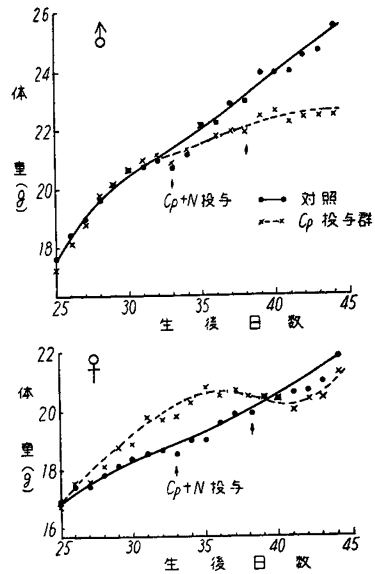
Nitromin 5mg/kg 及び Carzinophilin 1,000 u/kg を同時に腹腔内に投与し、隔日に3日間続けると、第2図の体重曲線に示すように、大体 Carzinophilin 単独で 6,000 u/kg 投与と同じ様な傾向が認められた。そこで之を無処置群、雄投与群、雌投与群の3群に分け、1匹づつ交配を行った(第4表)。

この場合雄投与群も雌投与群も対照より妊娠率がたで、薬剤投与の影響は全然認められなかつた。

V. 組織学的所見

A 睪丸組織

第 2 図



第4表 Carzinophilin と Nitromin の併用投与時の交配成績

	交配数	妊娠数	出産数	妊娠率	平均出産仔数	出産までの平均日数
	A	B	C	B/A	C/B, C/A	
対 照 群	10	6	33	0.600	5.5	3.3
雄投与群	10	8	49	0.800	6.1	4.9
雌投与群	10	9	58	0.900	6.4	5.8

第5表 睪丸組織像 (Carzinophilin 6,000 u/kg 投与)

実験動物	組織所見	脚細胞配列	精細胞増殖	精母細胞増殖	精母細胞分裂	精母細胞大小不同	精娘細胞	精子	精細胞分裂	間細胞間隙	精細胞粘液	精細胞層	鬆疎化	間質の充血
	♂ 7	良	+	卅	卅	卅	—	卅	卅	+	卅	+	+	
投与	♂ 17	良	±	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	+	±	
	♂ 19	良	+	卅	卅	卅	+	卅	卅	+	卅	+	+	

第5表に示す如く、投与群では対照に比し精粗細胞より精子に至る精細胞系に於て、一般に稍分裂が抑制せられ、細胞数も減少の傾向を示す。精母細胞、精娘細胞では所により大小不同、細胞萎縮等が見られる。又投与群では精細胞層が稍薄く、従つて間細胞が広がつている。脚細胞に変化は認められないが全般に稍鬆粗となり、間質に於ては充血傾向が軽度に見られる。

以上の諸変化は比較的軽度ではあるが、幾分精細胞の分裂を抑制している。

B 卵巣組織

卵巢では卵胞, 卵丘, 卵, 胚胞等に両群の間に殆んど差異が認められないが, 投与群では粒子層の細胞が稍萎縮し, 間質が軽度に充血を示し, 髄質は中等度の充血が認められる。

考 察

以上の如く, 大量の Carzinophilin をマウスに与えると, 雄に著明な避妊効果が現われ, 雌には殆ど影響が見られない。これを第1回の体重曲線から見ると, 雄の方が体重の減少が著明で, 雌の方は体重の減少にそれ程大きい影響を受けていない。そこで雄投与群に妊娠率の低いことは体重の減少と平均している様に見えるが, 雄について個々の例を検討してみると必ずしもそうでなく, 体重減少の相当著しいものからも妊娠が見られ, 又逆に殆ど体重は減少しないに拘らず不妊の例が見られる。第3図は妊娠した組の雄と, 不妊の組の雄のそれぞれの体重の平均値を示す。この図に見られる様に両群の体重の減少傾向には全然差異が認められない。そこで Carzinophilin 投与時に見られる不妊は, 体重曲線の示す様な全身的な何等かの機能低下に基く2次的なものでなく, 精細胞自体に及ぼす直接の影響と考えられる。このことは

組織学的所見からも明らかで, 卵巢には殆ど変化が認められないが, 睪丸の変化は稍強く, 而も之は精細胞自体を破壊するものではなく, 分裂抑制に働くものであることが認められた。雄の生殖細胞は増殖機能の盛んな臓器の一つで, 此処を侵襲するのは一般の抗悪性腫瘍物質と同じ様に考えることが出来る。

生れた子供の間には何等特殊な畸型は認められず, 又 F1代をそれぞれ1群の雌雄, 2群の雌雄, 3群の雌雄同志交配したが, 3群の間の妊娠率, 出産率に差異は認められなかつた。

Nitromin との併用によつては妊娠率に全然影響が認められなかつたが, 体重増加に対しては同じ様な効果のある量でも, 之が果して抗腫瘍性も Carzinophilin 単独と同様に有効であるかどうか, 更に検討を要する問題である。

総 括

- 1) 大量の Carzinophilin をマウスに与えると, 雄に与えた場合特に著明な避妊効果が見られる。
- 2) 組織学的には精細胞の分裂抑制の傾向が見られる。

文 献

- 1) HATA, T. *et al.* (1954) Carzinophilin, a new tumor inhibitory substance produced by streptomycetes, I. J. Antibiotics, Ser. A. Vol. VIII, No. 4.
- 2) 古賀文若 (1954) 悪性腫瘍の抗生物質療法 II 一新抗生物質 Carzinophilin による治療実験. J. Antibiotics, Ser. B. Vol. VII-8.
- 3) 北里武次郎 (1955) 研究室に於けるマウスの自家繁殖. 実験動物彙報, 4巻2号.
- 4) 島田信勝 (1955) カルチノフィリン (抗腫瘍物質) の臨床的研究—制癌剤の現況 (1) 日本医師会雑誌, 33巻5号.

