

の I. P. 注射を行ない著明な延命効果を認めた。然し吉田肉腫に対しては著明な効果は認められなかつた。

11) Ehrlich, Sarcoma 180 の固形癌に対する効果  $2 \times 10^6$  の細胞をマウス皮下に移植し 24 時間後より 1 mg/マウス/日  $\times 7$ , 0.5 mg/マウス/日  $\times 7$  の I. P. よりの治療を行なつたが認め得るような効果は得られなかつた。現在 I. V. よりの治療を実施している。

12) 化学構造と抗腫瘍作用との関係について検討した結果, Psoromic acid の加水分解による Paric acid, Parellic acid, 又 Psoromic acid の CHO の  $\text{CH}_3$  へ還元された Hypopsoromic acid に於ては抗腫瘍作用が全く消失する事を認めた。

今後本物質を中心とし更に多くの近縁物質又それらの誘導体, 分解産物等の探索を行ない, 抗腫瘍作用と化学構造の関係について明らかな知見を得たいと思う。

### (82) 抗癌性抗生物質 S-339 の動物移植癌に対する効果の研究

秦 藤樹・滝田 博・C. HOSSENLOPP

野村節三・星野寿雄

北里研究所

S-339 物質は 1 放線菌の生産する抗癌性物質であるが未だ有効成分を結晶として単離出来ていない。然し抗癌性成分を収量良くかなり純粋の形で得る事が出来たのでこの物質の抗癌性を種々の角度から検討し得た。それ等の成績を報告する。報告の一部は既に癌学会に於て発表したがその後得られた成績を加えて報告する。

#### 吉田腹水肉腫に対する細胞効果

吉田腹水肉腫を 4 千万個ラッテ腹腔に移植し, 48 時間後 S-339 の  $\text{LD}_{50}$  の  $1/8 \sim 1/16$  量を 1 回 I. P. に注射後一定時間毎に腹水を採り, 塗抹ギムザ染色法によつて腹水細胞の % 変化をしらべると注射 6 時間後より癌細胞の減少がおこり, 24 時間で最低となり, 24 時間頃より再び増加する。この再増加の 80~90% は異常分裂細胞である。これが再び減少して次に幼弱型癌細胞が増加する。この間の癌細胞の主なる形態的変化を挙げると,

1. 核の淡染化, 網状化 (3~21 hrs)
2. 核の Karyorhexis, lysis 9~30 (12~21)
3. 原形質の変形, 空胞化 6~36 (9~15)
4. 原形質崩壊流出 (12~21)
5. 次いで細胞の破壊 (9~21)
6. 幼若型の出現 21~60 (36~48) 等が見られた。

染色体の変化 網状化, 散乱, 球状化, 橋形成, 多極分裂等の異状分裂像が見られる。

#### 腹水癌の治療実験

Ehrlich 腹水癌 1 千万個を I. P. に接種し, 48 時間後より各抗癌剤の 1/2 量を 1 回 I. P. に注射すると, Carzi, Mito と共に S-339 では 1 回注射によつて 2~3 日以内に腹水より殆んどの癌細胞は消失して 3 週間を過ぎても腹水は増加せず, Mito, Carzi では 42 日後に死亡したが S-339 では完全に治癒した。一方 Nitromin, Thio-TEPA では僅に減少が見られたのみで再び増加し, 6-MP, Azan では殆んど変化が見られず, やがて腹水が溜つて死亡した。従つて S-339 物質は Carzi, Mito と共に Cytotoxic substance である事が判る。

次に Ehrlich 固形癌を皮下に移植後 1, 3, 7 日後から  $\text{LD}_{50}$  の 1/4 量を 1 週間注射したものではいずれも死期延長が見られたが 7 日後から治療を開始した群に於て 1 回量 0.125 mg/kg では 4/10, 0.25 mg/kg では約 3/10, 0.5 mg/kg では約 2/10 が 80 日を経過するも腫大が見られず完全に治癒した。

治療実験に於て抗癌剤を如何なる方法で投与した場合に副作用少く, 制癌効果が大であるかを知る目的で連続, 間歇, 併用方法等種々試みて来たが, 本物質の種々の量を連日或は 3 日~7 日間隔で 2 週間投与した場合の効果をしらべた。連日法: 間歇法に較べて 1 回投与量は少いが総量は多い。1 回量 1~0.5 mg/kg では死亡はなく又体重の増加も見られたが % inhibition による制癌力は弱く, 1.5~2 mg/kg では総量が多いためか制癌力 (91~89) は強いが死亡率が大きい。

3 日間隔法: 1 回量 3~4 mg/kg では総量はやや多いが体重の減少少く制癌効果は (57~63%) 中等である。

7 日間隔法: 1 回量 5, 4, 3 mg/kg では 1 回量は多いが総量は少く, 体重の減少なく又制癌効果は 73, 79, 62 で大きい。従つて本実験から判るように少量の連続法に較べてやや大量の間歇法が優れ特に 7 日法が 3 日法よりも総量が少く, 副作用少く而も同様の効果が得られた。

腫瘍周囲注射法: 本法は腫瘍周囲に毎日少量宛 7 日間投与する方法であるが, 1 日量 0.25 mg/kg で多数例に於て痕跡なく腫瘍は消失し約 20% は完全治癒し 100 日を経過するも生存した。

制癌剤投与によつて腫瘍におこる病理組織学的変化: 腫瘍組織内におこる組織変化を Mito, Carzi, 6-MP, Thio-TEPA 等の場合と比較した処,

1. 腫瘍組織の密度の減少
2. 腫瘍細胞分裂像の減少, 消失
3. 腫瘍細胞の膨化及び染色性低下
4. 巨大細胞の増加
5. 腫瘍周囲組織, 疎となつた腫瘍組織内に单核及び結合織線維の増殖

等が共通に見られた変化である。以上の他に S-339 に特

異なる現象としては腫瘍内に出血傾向が強く見られたことである。但し他の臓器では認められなかつた。又 Mito, Carzi, 6-MP, Thio-TEPA 等に見られる骨髄内の変化は見られなかつた。

[80, 81, 82 質問] 梅沢 浜夫 (国立予研)

1) 80) 及 81) で細胞カップ法とエーリッヒ腹水癌を同時にスクリーニングに用いられているが両者の平行性は? スライドではカップ法 12 mm で腹水癌に作用する物質が示されていたが。

2) 82) 毎日注射した場合あり、間歇的に注射した方がより強い効果を示す場合の理由は、その物質が体の癌に対する抵抗力を弱める、つまり副作用によると考えられるが、その点について No. 339 物質は昨年 4 月に既に発表されたが、その性状について述べられたい。

回答 中沢 昭三 (東大伝研)

Psoromic acid (CAP 28 mm) を加水分解した Paric acid (CAP 0~7 mm) は Ehrlich 腹水癌の動物実験でも効果はなくなるが、更に分解の進んだ Parellic acid (CAP 26 mm) に於ても動物実験は無効で CAP 法の阻止帯と平行せず、又他の地衣成分で CAP が 12 mm 程度で動物実験の有効なものが存在し、現在の所、両者の関係は何とも決定出来ない状態である。

回答 秦 藤 樹 (北里研究所)

第 1 質問に対し:

本物質は恐らく体内からの排泄が遅延するので毎日連続投与する必要がないのではないかと考える。又癌の治療に対してかかる薬剤を毎日投与する必要があるか否か不明であるが 1 回量として比較的大量を 3~7 日間隔で投与するのが効果大で副作用が少い。

第 2 質問:

両性物質であり黄褐色物質で針状結晶を得る事もあるが未だ確実ではない。

### (83) Ayamycin の制癌作用について

海老名敏明・福士主計・鈴木隆福

佐藤和男・岡村伸子・渡辺民朗

佐藤正弘

東北大学抗酸菌病研究所

*Streptomyces flaveolus* の培養液から分離された新抗生物質 Ayamycin (1958, 黒屋) について Ehrlich 腹水癌に対しかなりの効果が認められたので次の検討を加えた。Ayamycin 5mg/kg 腹腔内 3 日間連続投与して生命延長効果をみると、AH 130 は Ehrlich 腹水癌に比し軽い効果が認められたが AH 7974 では早期に死亡して逆の効果が認められた。Ehrlich 腹水癌を使用して内部

呼吸、嫌気性並びに好気性解糖に及ぼす影響を Warburg 検圧法により測定した。Ayamycin 1,000 mcg/cc で解糖に 30% 前後の抑制効果を示したるも呼吸への効果は 10% であつた。100 mcg/cc, 10 mcg/cc でも抑制の程度は軽いも同様の傾向が認められた。次に Ayamycin 100 mcg を腹腔内に注射し腹水採取 6 時間前に  $P^{32}$  10  $\mu$ c を注射して時間経過により腹水を採つた。この腹水を酸可溶性磷、磷脂質及び Schmidt-Thanhauser 法により RNA, DNA を分割して比放射能を求めた。結果は DNA への転入の抑制は認められたが他の分割への効果は認められなかつた。又 Ehrlich 腹水癌細胞を Warburg フラスコ内で Ayamycin 100 mcg/cc,  $P^{32}$  100  $\mu$ c と同時に加えて 37°C 1 時間振盪した。後上記方法にて 4 分割に分け  $P^{32}$  の各分割への転入の割合を比放射能から比較した。その結果酸溶性磷の抑制は軽度であつたが磷脂質は 56%, RNA, DNA では 30% 位の抑制効果が認められた。次に培養後時間を経過した吉田肉腫細胞を Warburg フラスコ内に加えて、上記分割の解糖、呼吸時の  $P^{32}$  転入に及ぼす影響をみた。Ayamycin 100 mcg/cc の時は内部呼吸で 35% 抑制されたるも各分割は 50% 以上の抑制が認められた。然るに解糖の抑制は 70% にも及びこのときは磷脂質、RNA の抑制は 60~70% であつた。10 mcg/cc を加えた時は呼吸は 28% で磷脂質、RNA の抑制が 40~50% 認められた。解糖では 50% 抑制されたるも酸不溶性磷以外は 50% 程度の抑制が認められた。

組織像をみると 5 mg/kg Ayamycin 投与後 24 時間に於いて Giemsa 染色では著明な変化は認められず、分裂指数の減少と PAS 染色にて PAS 陽性物質の増加が認められた。

電子顕微鏡像では上記と同様の量で核に於いて核膜内面が密になり、細胞質では Mitochondria の球状化、又 Endoplasmic reticulum の伸長が認められた。

### (85) Cyclopentanone 誘導体及びその類縁化合物の癌に対する影響 (IV)

森沢 清・市川嘉一郎・岡 吉彦

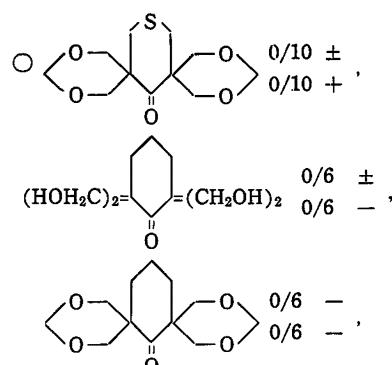
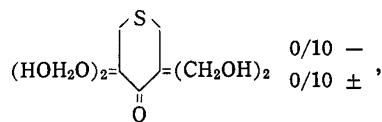
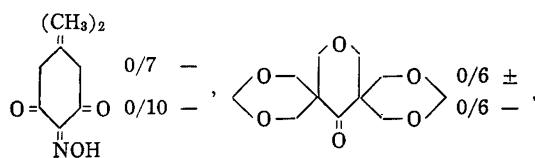
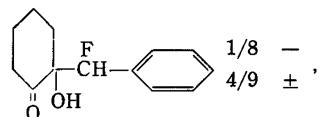
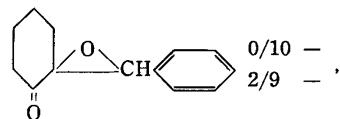
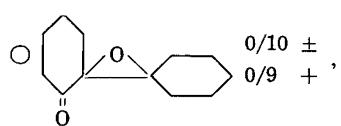
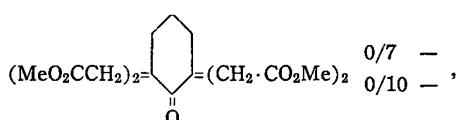
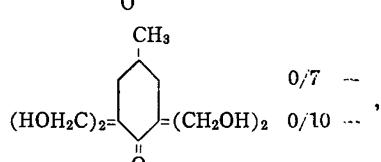
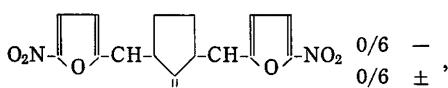
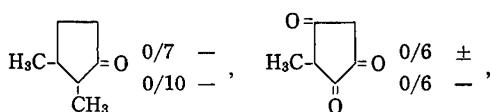
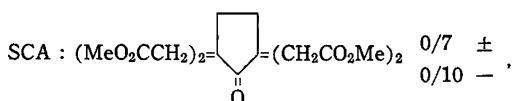
嘉本陸子・河原茂実・勝野啓志

佐々木晃一

山之内製薬基礎研究所

1957, 1958, 1959 年の 3 回にわたり我々は 52 種類の Cyclopentanone 誘導体及びその類縁化合物の抗癌作用につき報告したが、統いて 15 種類を追加報告する。SCA : dd 系マウス 1 群に Ehrlich 又は Crocker を移植 24 時間後から試薬 (概ね 2.5 mg) を腹腔内に 1×1

×7 注射しその後 7 日目に Tumor を取り出し坪量平均値を対照を 100 とし % で比較する。SCB: Cell 移植後 4 日目から試薬注、 $1 \times 1 \times 21 \sim 35$  日、7 日毎に長短径を計り平均値を比較最終日に Tumor を取り出し坪量する。その平均直径或は重量を % で比較、効果判定 75% 以上一、50~75% ±、25~50% +、0~25% ++、0/10、2/9 等に於て分母は試験マウス数分子はその内の死亡数上部 Ehrlich、下部 Crocker に対する結果、



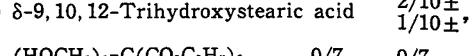
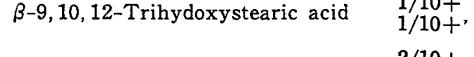
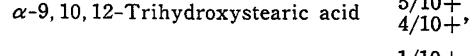
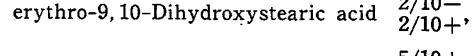
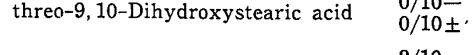
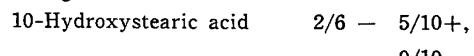
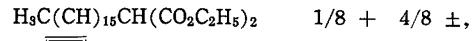
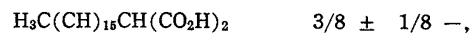
○印につき SCB にて検したが、相当効力はあるが毒性がある。

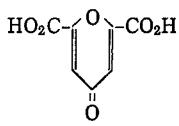
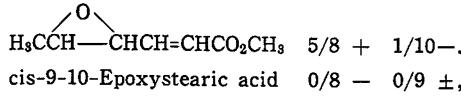
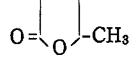
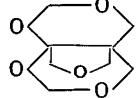
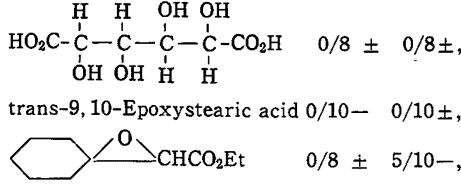
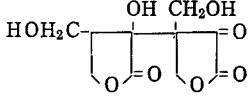
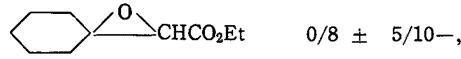
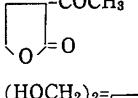
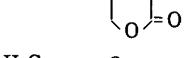
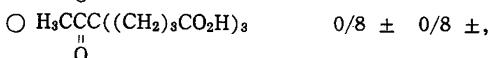
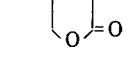
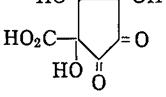
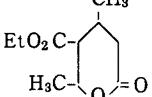
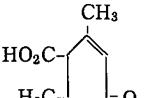
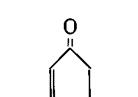
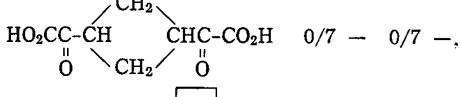
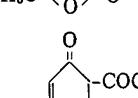
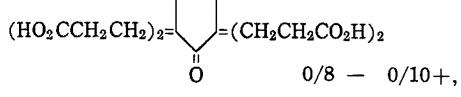
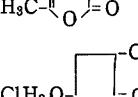
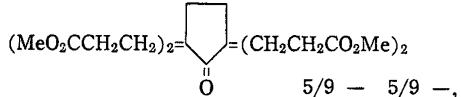
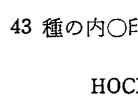
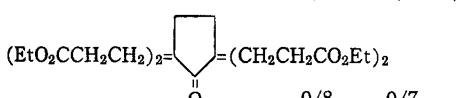
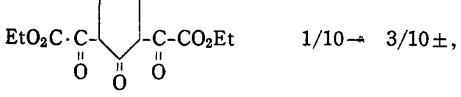
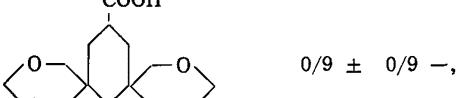
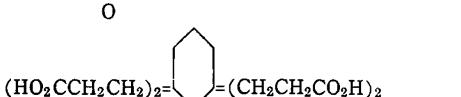
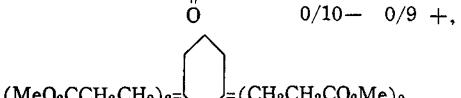
(84) 抗癌性脂肪酸関連化合物の探求  
(I)

森沢 清・市川嘉一郎・岡 吉彦  
嘉本陞子・河原茂実・勝野啓志  
寺井 靖

1957 年以来我々が研究した Cyclopentanone 誘導体及びその類縁化合物の抗癌作用については前報の通りであるが、Sarkomycin は 1 種の環状脂肪酸であること及び 1925 年中原はオレイン酸がマウス特発癌に有効との報告をしている。これ等のことから抗癌性脂肪酸関連化合物の系統的研究は興味がある。故に我々は 1957 年 Cyclopentanone-3-Carboxylic acid の種々の誘導体の製法を報告しその抗癌性につき検討したが認むべきものはなかつた。然しその後脂肪酸関連化合物につき系統的に探求し、ここに第 1 報を報告する。

### 実験方法、判定等前題と同じ SCA：の結果：



$(HOCH_2)_3C \cdot CO_2H$	0/10 ± 1/10 ±,		0/10 ± 0/9 ±,
	5/8 + 1/10 -.		0/8 ± 0/8 ±,
<i>cis</i> -9-10-Epoxy stearic acid	0/8 - 0/9 ±,		2/9 ±,
	0/8 - 0/10 ±,		0/8 ± 0/8 ±,
	0/8 ± 5/10 -,		0/8 ± 0/6 -,
$H_3CC-CH((CH_2)_2CO_2Me)_2$	0/7 - 0/8 -,		1/5 - 4/7 ±,
	0/8 ± 0/8 ±,		0/8 - 0/7 -,
$H_3CC((CH_2)_2CO_2Me)_3$	0/7 - 0/8 -,		0/7 - 0/7 -,
$H_3CC(CH_3)(CH_2CH_2CO_2H)_2$	0/7 - 0/8 -,		0/7 - 0/9 -,
$H_3CCC(CH_3)(CH_2CH_2CO_2Me)_2$	0/7 - 0/8 -,		1/7 - 0/9 -.
$H_3CCC(COCH_3)(CH_2CH_2CO_2Et)_2$	5/7 - 4/7 -.		0/8 - 0/8 -,
	0/7 - 0/7 -,		0/10 ± 0/9 ±,
	0/8 - 0/10 +,		0/8 - 0/8 -,
	5/9 - 5/9 -,		0/10 ± 0/9 ±,
	0/8 - 0/7 -,		以上 43 種の内○印のものにつき SCB により検するに
	1/10 - 3/10 ±,		
	0/9 ± 0/9 -,		
	0/10 - 0/9 +,		
	5/9 ± 5/9 ±,		

が最も興味がある。これは Ehrlich で 3 週目に直径 23% 9 匹中 5 匹 Tumor 消失 5 週目重量 1.3% 9:7 (消失) Crocker で 3 週目直径 20% 9:5, 5 週目重量 0.2% 9:8。

### (86) 癌化学療法のカタラーゼに及ぼす実験的研究

山元清一・石原 実

神田昇・中塚 勉

名大産婦人科

我々は実験腫瘍として吉田肉腫、腹水肝癌 (AH 7974) 移植ラットを使用し、癌化学療法の有効性をカタラーゼ活性度の面から検索する目的で実験を行なつた。各実験成績は 3~5 尾の平均値で表わし、実験方法は EULER & JOSEPHSON 氏法に従つた。

腹水肝癌移植ラット肝カタラーゼ活性度は移植経過に従つて移植 9 日頃迄顯著に低下しその後は殆んど低下をみない。腎カタラーゼ活性度は肝カタラーゼ活性度に較べ緩徐である。又吉田肉腫移植ラット肝カタラーゼ活性度は前者に比し急カープを以て死亡する迄顯著に低下する。尚副腎重量は移植経過に従つて増大傾向が認められる。

正常ラットに各種制癌剤を 10 日間注射した場合 Nitrogen Mustard N-Oxid, Sarkomycin, Actinomycin に於て低下傾向を認める。

次に吉田肉腫移植ラットに移植 24 時間後から 8-Azaguanine 10 mg, N. M. O. 0.5 mg, Carzinophillin 250 単位, Sarkomycin 10 mg 連続腹腔内注射した場合の肝カタラーゼ活性度は、N. M. O., 8-Azaguanine, Carzinophillin, Sarkomycin の順に低下抑制効果を認めた。

腹水肝癌移植ラットに制癌剤を投与した場合は N. M. O. に比し、8-Azaguanine が高値を示し、Mitomycin C は更に肝カタラーゼ低下抑制効果が大であつた。即ち各種制癌剤に於ては腫瘍特異性があるようと考える。

各種ビタミンを 8 日間正常ラットに負荷した場合、Vitamin A 1 万単位, Co-Carboxylase チオクト酸投与群に於てはやや高値を示した。

B<sub>2</sub> 欠乏食で 40 日間飼育した場合

欠乏食群に於ては完全食群に較べて体重並びに肝カタラーゼ活性度は漸次低下傾向を示す。

次に各種ビタミンの腹水肝癌移植ラット肝カタラーゼ活性度に及ぼす影響をみると A の 5,000~1 万単位, B<sub>2</sub> (FMN) 投与群は顯著な低下抑制効果を認めた。

又 C. K. Co-Carboxylase, チオクト酸も顯著な低下

抑制効果を示す。

各種制癌剤と F. M. N. 併用に於て、特に 8-Azaguanine 併用群は他の制癌剤使用群に較べて低下抑制効果が大である。

C と 8-Azaguanine の併用群も単独注射群に比し低下抑制傾向を示す。

Co-Carboxylase と各種制癌剤との併用に於ては、Mitomycin C との併用群が他に比し明らかな抑制効果を示す。

チオクト酸と各種制癌剤との併用でも Mitomycin C との併用群は顯著な抑制効果を認める。

次に各種ホルモン剤 10 日間連続注射の肝、腎、血液カタラーゼ活性度に及ぼす影響を検討したが、先づ Testosterone propionate 注射群では著明なカタラーゼ活性度の上昇を認め、Ovahormon benzuate 注射群ではカタラーゼ活性度の低下傾向が認められた。Progesteron 注射群では著明な差異は認められず、Hydrocortison 注射群では著明な低下をみた。去勢術群に於ては 2 週間後著明な変化はみられず、副腎剔除術群に於ても術後 5 日目でややカタラーゼ活性度の低下を認めたが著明ではない。

各種 Chlorophyll 誘導体を正常ラットに 10 日間投与後は、Hg-Ch, Co-Ch は上昇傾向を認めた。

各種 Chlorophyll 剤を腹水肝癌移植ラットに注射した場合は、Co-Ch, Hg-Ch, Fe-Ch の順に肝カタラーゼ低下抑制効果を認めるが、Co-Ch が最も顯著である。

制癌剤 8-Azaguanine との併用に於ても Co-Ch は最も抑制効果が大である。

以上の如く、制癌剤 Mitomycin, 8-Azaguanine, N. M. O. は担癌動物肝カタラーゼ活性度に於て最も顯著な低下抑制効果を認めることができた。即ち、制癌剤はトキソホルモンの產生を抑制し、肝カタラーゼの合成を促すことによつて制癌作用を發揮すると考えられ Vitamin A, B<sub>2</sub>, C, Co-carboxylase, チオクト酸, Co-Ch 等との併用は更にこれらの効果を高めるものと推察される。

### (87) 抗癌剤と Cytochrome C 併用に関する実験的研究

加瀬正夫・中尾 恵

関東癌病院第 3 内科

新谷和夫・徐慶一郎

臨床検査科

Cytochrome C (以下, CC) は呼吸酵素系の重要な 1 環を構成し、代謝亢進の意味で細胞増生に何らかの好影響を及ぼすのではないかと推定される。このような見地か

ら我々は正常 4 例、白血病 8 例、再生不良性貧血 1 例を含む計 30 例の骨髓培養に於て CC 添加を行ない、造血組織に対する CC の影響を観察すると共に抗癌剤と CC 併用に関して検討した。その結果は次の如くである。

1) 増生帯の幅及び細胞数について全例の平均値を比較すると、対照群に比し CC 添加群の方がいずれも大きい値を示した。又これを疾患毎に検討すると白血病以外は同様の傾向を示したが、白血病では対照と CC 添加群の間に有意の差を認めなかつた。尚ヘパトームの骨髓転移を来たした 1 例に於ても CC 添加が特に癌細胞の増生を助長する所見はなかつた。このことは我々がエールリッヒ腹水癌担癌マウスを用いて行なつた実験成績とよく一致した。

2) Nitromin, Mitomycin, TESPA 等抗癌剤添加群と抗癌剤及び CC 添加群の増生帯の幅及び細胞数を比較すると、抗癌剤及び CC 添加群の方がいずれも大きい値を示した。此の場合白血病群も同様の傾向を示した。

以上により CC は造血組織の増生を助長するが、腫瘍化した細胞の増生をも助長するものではないといえる。そこで造血機能低下という抗癌剤の副作用防止の意味で CC 併用が考えられるが、抗癌剤と CC を同時に併用した実験では CC が抗癌剤の作用を減弱する成績を得た。従つて臨床では抗癌剤と CC を一定期間交互に使用する事が合理的と考えられる。

(88) *Papaver rhoeas Linné* 及び *Papaver orientale Linné* 種子抽出 Polysaccharide の抗腫瘍作用に就いて(吉田肉腫細胞)

青木孝好

日本医科大学衛生学教室

*Papaver rhoeas Linné* 種子より白色粉末状物質を抽出し得た。Po 物質と仮称する。収量は一定せず大体 0.1 ~ 0.2% 強であり種子の新旧により異なり、白色粉末は空気中で瞬時に茶褐色に変色し、乾涸してタール状を呈する。20 g 雄性マウスに対する LD<sub>50</sub> 量は 2 g/kg で毒性はない。Molish 反応強陽性で Biuret 反応は陰性、赤外分光分析の結果では多糖体物質に属する物質であつた。生物学的作用では Warburg 検定法では著名な変化は不明で、Schwartzman 試験に於いては 2 kg のウサギを使用したところ(惹起因子としては線膿菌体精製物質を 1.5 mg/cc 静脈内注射)、5 時間後で IV 度という強陽性度を示した。吉田肉腫を使用した実験では *in vitro* テストでは Po 物質 1 mg/cc の試薬 0.5 cc、腹水液を生理食塩液で 10 倍に稀釀した吉田肉腫浮游液 0.5 cc を

加え、37°C に保存、所定時間に 0.05 cc をスライドグラスに載せ直ちに 0.1% Eosin 液を等量加え、白血球算定用のメランジュールを用い、Thoma 算定板に拡散、細胞 200~300 個を計算し、Eosin 赤染細胞の % を求め、E 赤染率 7~9 時間判定では 99% 近く赤染した。In vivo に於いては 400 mg/kg 量 1 日 1 回 7 日間連続腹腔内に注射して体重の変化なく、100 日以上の延命が認められた。最少有効量は 20 mg/kg 以下程度である。Mitosis に及ぼす影響については Giemsa 染色による吉田肉腫細胞は塗抹標本 2,000 個中の有糸分裂像を調べ、Prophase, Metaphase, Anaphase 及び Telophase の 4 期に分けたところ Podophyllin の様に Metaphase と Anaphase に対して Attack することなく平均して 4 期に作用した。P' 物質の如く筋注でなく静注できるので併用したら一層抗腫瘍態勢を整えるものと考え、白血病へ今後研究を進めて行きたいと思う。

[88 質問]

梅沢浜夫(国立予研)

細菌ポリサッカライドの場合、発熱性がその実用化を妨害しているが、*Papaver rhoeas Linné* のポリサッカライドに発熱性はあるか。

回答

青木孝好(日本医大衛生学)

此の物質は Schwartzmann 試験のみ陽性にて、動物そのものの体温に影響を与えるような発熱作用は認められなかつた。

(89) Ehrlich 腹水癌の発育並びに制癌剤の作用に及ぼす核酸並びに関連物質の影響

中塚正行・荒谷春恵

美川ヒサエ・美川重穂

広島大学医学部薬理学教室

制癌剤の核酸代謝に及ぼす影響を検討中、核酸及びその関連物質が、実験的腫瘍の発育を阻止し、また、制癌剤の作用を亢める事をうかがい得たので、その成績の一部を報告する。

供試薬物としては、Ribonucleic acid (RNA), Desoxyribonucleic acid (DNA), Adenosine 及び Adenine、並びに制癌剤としては、それ作用態度が異なると言われている Actinomycin, Nitromin 及び 8-Azaguanine を用い、薬物はすべて腹腔内 1 回適用した。

1) Ehrlich 腹水癌の発育に対し、DNA は著明な影響を与えないが、RNA, Adenosine 及び Adenine は総細胞数、皮下腫瘍形成度及び腹水貯留量を減少し、SD<sub>50</sub> を延長し、延命効果をみとめ、とくに、Adenine 少量適用例ではあきらかであつた。

2) *Actinomycin* の制癌作用に対し, DNA を除き, 伍用効果をみとめるが, *Adenosine* 及び *Adenine* ではその度が大であり, また,  $SD_{50}$  は延長し, 延命効果をみとめた。

3) 8-Azaguanine の制癌作用に対し, DNA 及び *Adenine* は細胞数及び腹水量はやや増加し拮抗した。また  $SD_{50}$  もやや短縮の傾向をみとめた。他方, *Adenosine* は細胞数, 皮下腫瘍形成度及び腹水貯留量を減少し,  $SD_{50}$  は延長し, 伍用効果をみとめた。

4) *Nitromin* の制癌作用に対し, RNA 及び DNA はほとんど影響を与えないが, *Adenosine* 及び *Adenine* では細胞数, 皮下腫瘍形成度及び腹水貯留量を減少し,  $SD_{50}$  は延長し, 伍用効果をみとめた。

以上のごとく, 核酸及び関連物質の内, その生合成過程が比較的の前期にあると考えられる物質を外部より与えると, 実験的移植癌の発育は阻止され, 他方, 制癌剤との伍用の際には, 作用態度を異にする場合もあるが, 概して, DNA ではほとんど影響はみられず, *Adenosine* 及び *Adenine* では伍用効果が大である事実は, きわめて興味深い点と考えられる。

[89 質問] 森下宗司 (名大医産婦人科)

RNA, DNA, *Adenosine*, *Adenine* が *Ehrlich* 腹水癌動物の延命効果を示すことについて, その作用機作は如何に考えているか。

吾々は 8-Azaguanine の代謝について検べているが, 8-Azaguanine  $\rightarrow$  8-Azaxanthine  $\rightarrow$  Uric acid と代謝されるが, FR, FMN, FAD でこの 8-Azaguanine  $\rightarrow$  8-Azaxanthine の過程が抑制されることを動物実験で確めた。この様な点参考となるかも知れないので追加する。

回答 荒谷春恵 (広島大学薬理)

核酸代謝の比較的早期のものを外部から与える事が代謝系の unbalance をひき起すものであろうかと推測する。

#### (90) 菌体成分による *Ehrlich* 腹水癌に対する阻止効果

自衛隊中央病院研 添田百枝

薬沢薬品東京研 福原幸輝・河嶋新一郎

私共はグラム陽性, 陰性菌の菌体成分中に *Ehrlich* cancer の接種癌を阻止する共通防禦力の発現を期待して, この実験に着手した次第であるが, 今回は *Ehrlich ascites cancer* についてのみ検討した。予備試験として 1) マウス ip. に菌分成分を 4 日間連続又は隔日に 3 回免疫を与えた後 *Ehrlich ascites cancer cells* 100 万個

を注射した場合, 定型的腹水癌となり, 制癌性を有せず, 2) *Ehrlich ascites cancer cells* を 100 万個 ip. に注射した後翌日から polysaccharid によつていわゆる治療的に ip. に 1 日 1 回連続 10 日間注射した場合も制癌性が得られないが, 3) polysaccharid の能動免疫によつて, 抗体が産生したあとに, *Ehrlich ascites cancer cells* を ip. に向つて攻撃し, 翌日から同じ polysaccharid によつて治療を開始 (ip. 注射) するならば, cancer cells 中に含まれる共通抗元を中和することによつて cancer cells は不活性されいわゆる *Ehrlich ascites cancer* の発生が免れるかも知れないと考え, 以下の実験を行ない興味ある成績が得られるので報告する。

今回グラム陽性菌の菌体成分として選んだ菌株は *Micrococcus flavus*, *Candida albicans* M 10 株, *Cryptococcus neoformans* の 3 種, グラム陰性菌株として選んだものは *Ps. fluorescence* 並に *Ps. aeruginosa* の 2 種である。*Ps.* を 2 株用いた理由は *Ps.* group の免疫元性は一元性であるからである。

*Micrococcus flavus* の菌体成分以外はすべて, 家兔免疫血清を作つて沈降反応元性を証明してあり, 何れも家兔免疫血清による沈降元性は 10~100 万倍 per ml を示した。

1) はじめに *Ps. fluorescence* の strain から伝研武田教授等の法によつて抽出した polysaccharid を用い, 抗元注射量は体重減少 1 日 1 g をこえない方が望ましい量として 38 mcg/mouse を 1 日 1 回連続 4 回 ip. に注射し, 2 日間休み *Ehrlich ascites cancer cells* 100 万個を ip. に接種し, 攻撃 24 時間目から同じ抗元で 1 日 1 回 10 日間連続注射し, 観察した。

第 1 回実験では対照 5 匹と本実験 10 匹を用いた。対照は 13~21 日以内に定型的な癌死をとげたにもかかわらず, 免疫治療群に於ては 10 匹中 4 匹, 癌死から免がれ, 2 カ月以上健存した後, 犠牲死剖見の結果肉眼的に異常を認めなかつた。第 2 回目も同様な実験で同じ結果が得られた。第 3 回目は対照 5 匹, 本実験 5 匹について同様に免疫し, 攻撃し, 同抗元で 10 回連続治療された 5 匹中 3 匹は 4 カ月以上健存している。以下の実験はすべて免疫 1 日 1 回 4 日連続注射後 2~3 日休み, *Ehrlich ascites cancer cells* 100 万個を ip. に攻撃し, 翌日より同抗元で治療開始 1 日 1 回連続 10 日間の方法が行なわれた。

2) *Ps. aeruginosa* の菌体成分抽出は 37°C 20 時間培養菌体をかきとり (10 斜面 10 ml) 蒸溜水にうかべ 60°C 1 時間加熱後, pH 3.8~4.2 とし, 28°C 1~2 時間振盪し, 上清を透析しないで Seitz 濾過し, acetone 3×量を加えて落した沈澱を ether で乾燥し粒粉末を得