

ンパ腺内に散在性の病巣が見られる程度のものには勿論、かなり増殖が進行して癌細胞が全リンパ腺内を占めるものでさえ墨粒の侵入が見られることは抗癌剤によって癌細胞が灌流せられたことを示している。更に手術前に何回かの連続注入が行ないうれば、尙効果が期待できるものと考え、目下検討中である。

“む す び”

抗癌剤を胃リンパ管内に注入してその所属リンパ腺に到達せしめ、転移病巣の細胞を死滅せしめて、胃癌根治手術の目的を達成せしめる一助とするため、諸種の動物実験を行ないその有用性を確認し、臨床経験を述べた。

基 礎 的 研 究

(9) 抗癌剤と副腎皮質 hormone

中 塚 正 行・荒 谷 春 恵 中 川 晃

広島大学医学部薬理学教室

癌の化学療法に対する関心が充ちて以来、10 数年の間に、いくつかの秀れた薬物が発見され、加えて、臨床副腎皮質 hormone の単独あるいは併用療法は、相当の効果が報告されている現状である。

私共は基礎的立場から、とくに、薬理作用を中心に抗癌剤と副腎皮質 hormone との伍用作用について述べ度いと思う。まず、抗癌剤に注目するに到ったのは、nitrogen mustard をはじめ一連の抗癌剤の薬理作用、とくに、自律神経系に対する作用を検討した結果、cholinergic な作用がみられ、なかでも、連続適用時にはその傾向があきらかであった。その際、副腎皮質機能を充める事をうかがい得た。

また、血管透過性を抗癌剤は充進するが、これを担癌動物で透過性の充ちている状態に適用すると、あきらかに改善され、このような現象が、抗癌作用の結果であるか否か。薬理的に histamine 及び acetylcholine で透過性を充めた後に、抗癌剤を適用するとあきらかに拮抗作用をしめした。したがって、抗癌剤の作用は、生体の状態により異なる場合があり、癌細胞に対する直接作用の他に、対生体作用の見逃し難い事を認識した。

つぎに、副腎皮質 hormone と抗癌剤を伍用するに到った根拠の1つは、脳下垂体剔出マウスにおける Ehrlich 腹水癌 (E 癌) は抑制され、しかも、脳下垂体剔出の程度にはほぼ比例し、移植後剔出群では抑制作用が、さらにあきらかとなった。また、ACTH あるいは cortisone を伍用すると、E 癌の発育は回復する。したがって、脳下垂体副腎皮質系は腫瘍の発育に、重要な役割を演じる。

以上の諸事実から、自律神経系及び脳下垂体-副腎皮質系を中心に、抗癌剤と副腎皮質 hormone との伍用作

用をうかがう事は意義深い事と考えるに到った。

副腎皮質 hormone の制癌作用について、実験的腫瘍を抑制するとの報告及び腫瘍細胞に対する直接作用も述べられ、しかもこのような作用は、薬理作用と密接な関係がある。

E 癌の発育に対し、ACTH は促進するのに対し、cortisone 連続適用例では、腹水貯留量及び細胞数が減少し、延命効果をみとめる。一方、大量1回適用例では延命効果をみとめるが、E 癌の発育は促進された。同様の効果は ascorbic acid 適用例でもみられた。

抗癌剤と副腎皮質 hormone 伍用群では、抗癌剤の比較的大量 (抗癌作用のみとめられる量) 適用例では多くの場合、延命効果及び腹水貯留量、細胞数の減少をみとめた。また、脳下垂体剔出・抗癌剤伍用例では癌細胞の発育はあきらかに抑制された。

副腎皮質に対し、尿中 17-Ketosteroid 排泄量 (家兎) を指標とした場合、抗癌剤は排泄を充め、これに cortisone を伍用すると、このような変化は減弱した。したがって、cortisone 投与は副腎皮質を庇護するものと考ええる。つぎに、副腎中 ascorbic acid 量 (マウス) は抗癌剤の適用により減少し、また、E 癌移植マウスでは減少しこれに抗癌剤を投与すると、平均的もしくは改善作用がみられた。

以上の事実より、悪性腫瘍及び抗癌剤のいずれも副腎皮質機能を充め、悪性腫瘍治療の際、副腎皮質に対する庇護作用は、脳下垂体の機能とともども意義深い。

また、抗癌剤は肝 catalase 治性、鉄量及び albumin 量に対し、担癌マウスでの減少作用を充分回復しないが、cortisone 伍用群ではやや改善される場合もあつた。物質代謝、発癌性及び感染症等についての興味ある成績及び報告もある。

以上を総括すると、薬理作用の面からは、自律神経系に対し、抗癌剤は cholinergic な作用があるのに対し、副腎皮質 hormone では adrenergic と解される作用のある点より、伍用はその副作用を軽減するのに有効であるばかりでなく、抗癌作用の相加ともなる。つぎに副腎皮質を庇護する、いわゆる補助療法及び下垂体抑制からも有効である。

また、抗癌作用を中心に、延命効果ばかりでなく、細胞数の減少もみられた事は、糖質 corticoide の直接作用及び間葉組織に対する抑制作用からも伍用効果は無視され難い。

したがって、hormone の補充、下垂体抑制及び抗炎症作用等の生体防禦反応を期待して、伍用を行なう際、薬理作用はその根幹として、注目される。

(10) 作用機構から見た抗癌剤の使用 法に関する考察

川 俣 順 一

大阪大学微生物病研究所

抗癌剤の使用法を、どのようにすれば、最も効果的であるかということの研究は、もちろん、臨床実験、ならびに、それを裏付ける動物実験に俟たねばならないが、そこに使用される抗癌剤の作用機構を周知の上で研究されるならば、より一層、理論にもとづいた研究が可能となるであろう。さらに、抗癌剤の作用機構の研究によりより有効な新しい抗癌剤の発見への道をつけることも可能になることと思われる。

本日のシンポジウムにおいては、その作用機構がかなりよく研究されている、2つの抗癌剤、Mitomycin C (MC) と Actinomycin (AM) について現在までに明らかにされた点をまとめて述べたい。

MC が、デオキシリボ核酸 (DNA) の生合成を特異に阻害することは、芝、寺脇、田口、川俣によつて、1958 年はじめて明かにされ、その後、多くの実験事実が、この成績を支持している。

DNA 生合成の経路は、その最終段階においては、デオキシリボヌクレオシドリン酸がキナーゼの作用で、デオキシリボ三リン酸となり、これが Kornberg の酵素の働きで、プライマー DNA の存在のもとに DNA への重合化がおこると考えられている。そこで、もし DNA の生合成の阻害という現象が認められる場合、ヌクレオシドリン酸までの合成、キナーゼの作用、ポリメラーゼの作用、プライマーの作用、DNA 合成を調節している因子ないしは機構などの阻害が考えられ、一方デオキシリボヌクレアーゼの活性あるいは、DNA 分子の解重合等の活性化の可能性が考えられる。現在のところ、ポリメラーゼの作用には直接 MC は作用せず、プライマーの作用ないしは DNA 合成を調節している因子ないしは機構の阻害を思わせる成績が高木らによつて得られており、芝らの一連の研究成果、高木らの成績、加藤らの培養細胞における ^3H チミジンのとりこみ実験などの成績は、いずれも、合成過程の阻害と考えざるを得ない結果を示している。しかし、坂本らは、MC 作用下に、デオキシリボヌクレアーゼの活性化を思わせる成績を得ており、また、TATUM らや KERNSTEN, RAUEN は MC がむしろ、DNA の崩壊をもたらすという成績を報告している。

斯のごとく、MC の作用機構は、微細な点までわかつて来たが、さらに、MC の作用をめぐる多くの実験成績が示すように、この物質は紫外線に非常によく似た作用

を有するので、いわゆる放射線様物質のひとつといえる。すなわち、MC は上述の DNA 生合成の阻害以外、ファージ感染菌においては、この DNA 阻害が回復されること、溶原菌のファージ増殖の誘導、紫外線不活化のファージの MC による活性化、変異誘発作用のあることが、高木、関口、尾辻、飯島らによって明かにされた。

いずれ近いうちに、MC の作用機構の完全な解明がされることと思われるが、いずれにせよ、MC のもつ抗癌作用が、DNA の生合成阻害作用という点に、第一義を有していることはまず確かと思われる。

アクチノマイシンは、制癌、発癌、抗菌、抗ウイルス作用をもつことが知られており、その化学構造は、フェノキサゾン発色団とするクロモベプチドである。

AM の作用によりひきおこされる細胞の形態学的、あるいは生化学的变化については多くの観察がなされて来た。しかし、AM の第一義的な作用点は、全く不明であった。私どもの実験は、AM が細胞の DNA と特異的に結合し、その結果細胞の機能異常ないしは停止がおこるものとの一応の結論を導くに到つた。

AM と DNA との特異的な結合のおこることは、分域電気泳動、AM の吸収スペクトルにおよぼす DNA の影響、AM の抗菌作用の DNA による阻害等で確かめられた。DNA のもつ生物学的活性を *in vitro* で直接に取扱い得るものに、細菌の DNA による形質転換現象がある。私共の *in vitro* 実験に際しては、His⁻, Tryp⁻ から野性型への転換因子に AM を作用せしめると、いちじるしくその因子の活性の低下がおこつた。

大腸菌ファージ系において、AM はその増殖を強く阻害する。TATUM らは動物ウイルスの増殖に対し、AM が阻害を示すことを報告している。

以上の実験成績は、AM が細胞の分裂増殖において基本的な役割を果している DNA の機能障害をもたらすことを示しており、AM の有する制癌作用も、この結果おこると考えられる。

今後の問題は、この障害が DNA とのどのような結合によるものであるのか、また、その結果、どのような機構で障害が発現するのかという点の解明である。このことは、AM の作用機構のみならず、DNA の細胞内における役割、ことに情報伝達機構の解明にも密接な関連をもつて来るものであり、ひいては、細胞の分裂、増殖あるいは、癌化ということにもつながる問題でもある。

今後、AM のみならず、前述の MC その他諸種の抗癌剤の作用点を明かにしつつ、それらをひとつの攻撃手段として、このような問題をふくめて、抗癌剤ないしは抗癌の方法を実験的に展開して行きたいと考えている。