

## 速 報

## マウス腹水腫瘍に対するネオカルチノスタチンの抗腫瘍効果

松本重宏・菊地幹雄・石田名香雄

東北大学医学部細菌学教室

阿部郁夫・佐藤春郎

東北大学抗酸菌病原研究所

(昭和49年4月18日受付)

ネオカルチノスタチン Neocarzinostatin (NCS) は1965年石田ら<sup>1)</sup>によつて発見された18種、109個のアミノ酸から成る酸性蛋白<sup>2)</sup>の抗腫瘍性抗生物質であり、その作用機作はDNA合成の特異的阻害と細胞分裂阻害作用である<sup>3)</sup>。NCSのマウス実験腫瘍に対する効果に関しては従来いくつかの報告があり<sup>1,4)</sup>、その抗癌スペクトルの広さと化学療法係数の大きいことで注目されてきたが、今回我々はNCSの最近のロット差のない安定した製剤を用い6系のマウス腹水腫瘍に対する効果を検討したので、その成績を報告する。

## 実験材料および方法

科薬抗生物質研究所製 Lot 721257 のアンプル製剤のNCSを使用した。実験腫瘍は全て腹水型でEHRlich, Sarcoma 180 および SN-36 株 (以上3種は東北大学細菌学教室継代) は ddI マウス (体重 20~20 g), MH 134, MH 129 P および FM 3 A 株 (以上3種は東北大学抗酸菌病研究所継代) は C3 H/He マウス (体重 18~20 g) の腹腔内に各々  $10^6$  個移植した。移植 24 時間後から 1 日 1 回、6 日間連続腹腔内投与を行ない延命効果を検討した。いつばう、NCS の細胞効果を調べるため 0.17 mg/kg 投与時の MH 129 P, MH 134 および FM 3 A について治療開始 4 日ならびに 8 日後に塗抹標本 (WRIGHT-GIEMSA 染色) を作成し検鏡した。

## 実験成績

NCSのddIマウス腹腔内投与における急性毒性(LD<sub>50</sub>)は3.1 mg/kgであつた。先ず、従来NCSに感受性であるといわれているEHRlich, SN-36およびSarcoma 180担癌マウスに対するNCSの延命効果はFig. 1, 2および3に示したとおりである。薬剤投与量0.02, 0.1 mg/kg投与群での延命効果は著しく約70~100%のマウスが40日以上にわたつて生存し、生存マウスに腹水の貯溜を全く認めなかつた。0.004 mg/kg投与群では延命効果が認められず、また0.5 mg/kg投与群では全てのマウスに腹水の貯溜は全くみられなかつたが毒性死し

Fig. 1 Effect of neocarzinostatin on EHRlich ascitic tumor in mice

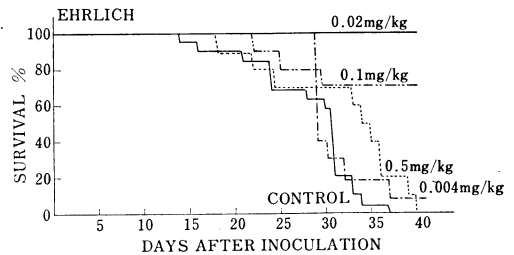


Fig. 2 Effect of neocarzinostatin on SN-36 tumor in mice

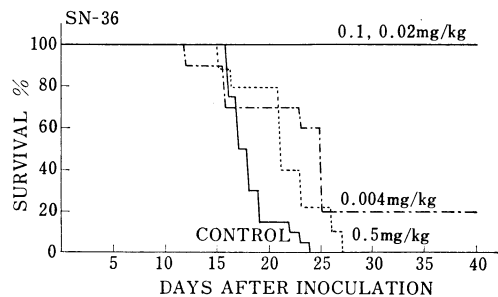


Fig. 3 Effect of neocarzinostatin on Sarcoma 180 in mice

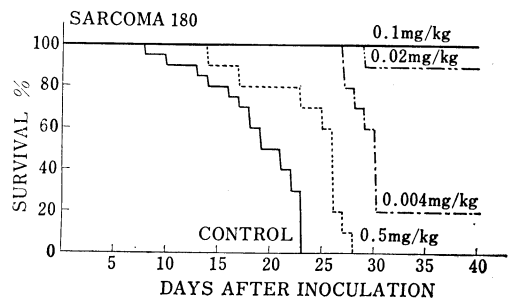


Fig. 4 Effect of neocarzinostatin on MH 129 P in mice

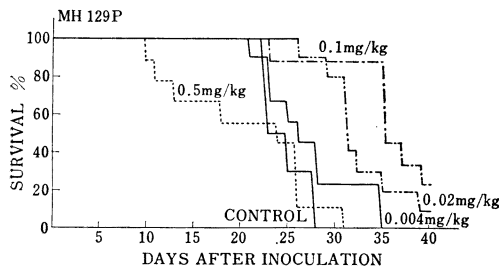
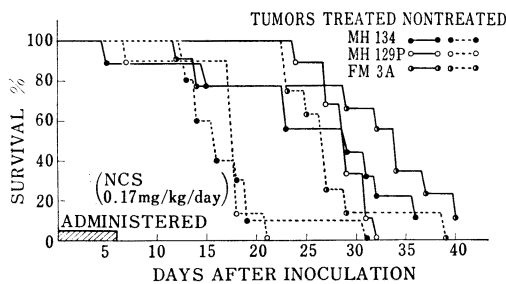


Fig. 5 Effect of neocarzinostatin on various tumors in mice



た。いつばう、Fig. 4 にみられるようにマウス腹水肝癌 MH 129 P に対する延命効果は 0.1 mg/kg 投与群で対照のほぼ 50% 延命にとどまり EHRlich, SN-36 および Sarcoma 180 のそれに比較し小さかつた。

次に同系の MH 134 およびマウス乳癌由来の FM 3 A について Sarcoma 180, SN-36 および EHRlich 担癌マウスに明確な延命効果を示す投与量の約 2 倍の 0.17 mg/kg 投与時の制癌効果を検討した (Fig. 5)。治療開始 4 日ならびに 8 日後の NCS のそれぞれの腫瘍に対する細胞効果は著明であつたにもかかわらず延命効果は小さく非投与群の死後 5~10 日以内に全てのマウスが癌死した。細胞効果所見の詳細については次報にゆずるが<sup>6)</sup>、治療開始 4 日後 MH 129 P, MH 134 および FM 3 A ともに腫瘍細胞密度の低下、分裂異常像、巨細胞、反応細胞の出現が認められた。8 日後、各々の腫瘍細胞はほとんど消滅したが、ごくまれに反応細胞にまじつて巨細胞が認められた。腹水量は少なく対照にくらべて薄かつた。

#### 考 察

NCS はマウス腹水癌のうち EHRlich, Sarcoma 180

および SN-36 に対してはこれまでの報告のように明確な制癌効果を示したが、いつばう MH 134, MH 129 P および FM 3 A に対しては最大耐量に近い投与量でも延命効果が前述の 3 腫瘍にくらべ小さかつた。これら NCS の効果が小さかつた 3 種のマウス腹水腫瘍は、とくに転移形成の強い腫瘍であり、また簡単に言及したとおり、腹水塗抹標本では明らかな細胞効果が認められたにもかかわらず延命効果は小さかつた。NCS のこれら腹水腫瘍に対する延命効果の小さい理由としては強い転移形成によるものと考えられるが、いつばう NCS は転移形成の強いマウス白血病 L 1210 に対しては優れた制癌効果を示すことが明らかにされている<sup>4)</sup>ので、転移形成だけでなく、マウス腹腔内における腫瘍細胞の薬剤感受性、さらに腫瘍細胞と宿主相関の差<sup>5)</sup>をも考慮されるべきであろう。

いずれにしても NCS の体内分布とも相俟つて NCS が病理学的にどのようなタイプの癌に有効なのかを明らかにしてゆきたい。

#### 文 献

- 1) ISHIDA, NAKAO ; K. MIYAZAKI, K. KUMAGAI & M. RIKIMARU : Neocarzinostatin, an antitumor antibiotic of high molecular weight. *J. Antibiotics, Ser. A* 16 : 68~76, 1965
- 2) MEIENHOFER, JOHANNES ; H. MAEDA, C. B. GLASER, J. CZOMBOS & K. KUROMIZU : Primary structure of neocarzinostatin, an antitumor protein. *Science* 178 : 875~876, 1972
- 3) HOMMA, MORIO ; T. KOIDE, T. SITO-KOIDE, I. KAMO, M. SETO, K. KUMAGAI & N. ISHIGA : Specific inhibition of DNA synthesis in HeLa cells by neocarzinostatin. *6th International Congress of Chemotherapy, I*, 115, 1969
- 4) BRADNER, W. T. & D. J. HUTCHISON : Neocarzinostatin (NSC-69856) : An antitumor antibiotic effective against ascitic leukemia L 1210 in mice. *Cancer Chemoth. Rep.* 50 : 88~93, 1966
- 5) 谷野隆江 : 癌-宿主相関性一、担癌個体の癌増殖規制について一。蛋白質 核酸 酵素 18, 10 : 38~48, 1973
- 6) 松本重宏・菊地幹雄・石田名香雄・阿部郁夫・佐藤春郎 : ネオカルチノスタチン (NCS) のマウス腹水腫瘍 MH 129 P に対する細胞学的効果。 *Chemotherapy* 22(6) : 1124~1125, 1974.