

速 報

ネオカルチノスタチン (NCS) のマウス腹水腫瘍細胞
MH 129 P に対する細胞学的効果

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

東北大学抗酸菌病研究所

(昭和 49 年 5 月 7 日受付)

石田らによつて見出された抗腫瘍性抗生物質ネオカルチノスタチン (Neocarzinostatin, NCS) は各種の実験腫瘍に対して有効でその制癌スペクトルが広い特徴をもつ。また既知の多くの抗腫瘍剤が無効な腫瘍, 例えばマウス白血病 SN-36 や L 1210 にも著効を示すことが報告されており^{1,2)}, 我々も最近のロット差のない一定した NCS の新製剤を用いて各種担癌マウスの延命効果について報告したが³⁾, 今回はその細胞学的効果について報告する。

本剤の細胞学的効果についてはすでに Sarcoma 180 腹水腫瘍細胞, HeLa 細胞などについて検討されているが^{4,5)}, 今回はマウス腹水肝癌 MH 129 P, C 3 H/He マウスの系を用いてその細胞学的効果を検討した。

実験材料および方法:

NCS: 科薬抗生物質研究所製造のアンブル製剤ロット 721257 を使用し, 希釈は生理食塩液にて行なつた。

マウスならびに移植腫瘍: マウスは船橋農場から購入した C 3 H/He 系マウス, 雌, 体重 18~20 g を用い, 腫瘍は東北大学抗酸菌病研究所継代のマウス腹水肝癌 MH 129 P を使用した。マウスに 1×10^6 個の腫瘍細胞を腹腔内に接種, 24 時間後から治療を開始 1 日 1 回, 連日 6 日間にわたつて腹腔内から NCS を投与した。治療開始後 24, 48, 72, 120 時間と経時的にマウスから腹水を採取, 塗抹標本作成後, WRIGHT-GIEMSA 2 重染色を施し, 水洗, 透徹, 封入の上, 鏡検した。

実験成績:

腹水型の腫瘍細胞 MH 129 P に対する NCS の効果は薬剤投与群において 24 時間後から著明にあらわれ, その細胞学的効果は分裂頻度の低下, 分裂異常 (分離不全, クロマチンの凝集など), 巨細胞の出現などであつた。すなわち, 最大耐量の 0.5 mg/kg 投与群では腫瘍細胞はほとんど消滅し, 貪食細胞, 好中球などの反応細胞の出現が認められた。次に 0.1 および 0.02 mg/kg 投

与群では腫瘍細胞の多核化, 核の偏在, 染色体の断裂, 散乱, 架橋形成などの分裂異常, 腫瘍細胞の巨大化がみとめられた (Plate 3, 4)。連続投与時に於ける最大耐量の 1/100 の 0.004 mg/kg 投与群に於いてもほぼ同様の腫瘍細胞に対する細胞効果が認められたが, その程度は

Plate 1 Nontreated tumor cells (MH 129 P), 72 hr after ip transplantation, WRIGHT-GIEMSA. $\times 100$.

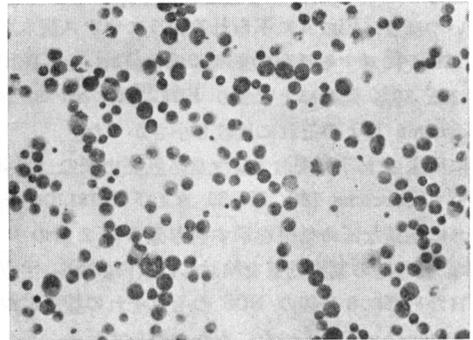


Plate 2 Ascitic smear, 48 hr after treatment of NCS (0.1 mg/kg). Decrease of tumor cells and appearance of giant tumor cells and reactive cells. WRIGHT-GIEMSA. $\times 100$.

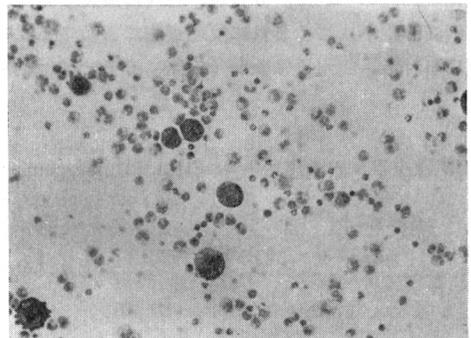


Plate 3 Tumor cells, 24 hr after NCS treatment (0.1 mg/kg). Scattering, fragmentation, coagulation of chromosomes, and bridge formation in tripolar anaphase. WRIGHT-GIEMSA. $\times 400$.

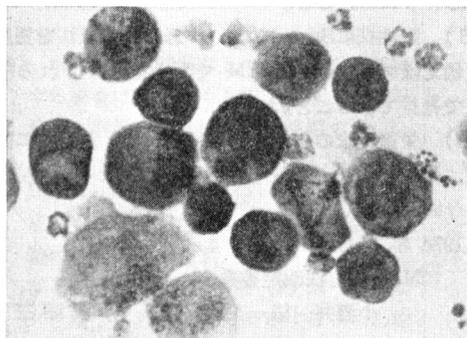
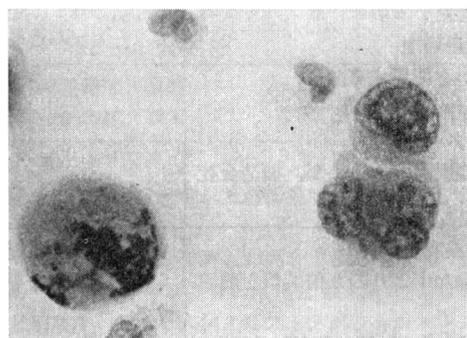


Plate 4 Tumor cells, 48 hr after NCS treatment (0.02 mg/kg). Appearance of multi- and mono-nucleate giant cells and bridge formation in asymmetric anaphase. WRIGHT-GIEMSA. $\times 400$.



微弱であった。NCS 濃度に拘わらず 6 日間連続投与に対し腫瘍細胞の密度は経時的に低下し、120 時間後、それらの細胞のほとんどが消滅し、わかつて反応細胞の増加がみとめられた (Plate 2)。

考察と結論：

NCS 腹腔内投与による細胞学的効果をマウス腹水肝癌 MH 129 P を用いて検討した結果、有糸分裂の一時的減少とこれにつづく分裂異常像、巨細胞化を認めた。静止核ではクロマチンの形態異常、核質内容の不整な巨

核の分葉核、多核化などの異常がみとめられた。いつぼう、異常分裂細胞像においては、染色体の散乱、架橋形成、分離不全、多極分裂が認められた。制癌性物質の腫瘍細胞へ作用する場による分類がいろいろ試みられているが⁹⁾、これら分類から NCS の作用点を正確に分類することは困難であった。分裂期の細胞に作用する点においては他の制癌剤と同様であり、細胞形態学的変化からみた場合も他の制癌剤との明瞭な差はなく、ほぼ類似の細胞効果がみられた。また NCS 投与により腹水が薄くなり腫瘍細胞の密度が低下し、いつぼう、反応細胞の増加が著明であることは腫瘍細胞の破壊と増殖抑制が招来され、生存日数の延長を認めた前報の実験成績につながるものと考えられる⁹⁾。

本研究は昭和 48 年度厚生省がん研究助成金によつた。記して謝意を表する。

文 献

- 1) ISHIDA, N., K. KUMAGAI, K. MIYAZAKI & M. RIKIMARU: Neocarzinostatin, an antitumor antibiotic of high molecular weight, isolation, physicochemical properties and biological activities. *J. Antibiotics, Ser. A* 16 (1): 68~76, 1965
- 2) BRADNER, W. T. & D. J. HUTCHISON: Neocarzinostatin (NCS 69856), an antitumor antibiotic effective against ascitic leukemia L 1210 in mice. *Cancer Chemother. Rep.* 50: 88~93, 1966
- 3) 松本重宏, 菊地幹雄, 石田名香雄, 阿部郁夫, 佐藤春郎: 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。 *Chemotherapy* 22(6): 1122~1123, 1974
- 4) NISHIKAWA, T., K. KUMAGAI, A. KUDO & N. ISHIDA: Cytological studies on the effect of neocarzinostatin on Sarcoma 180 *in vivo*. *J. Antibiotics, Ser. A* 18(5): 223~227, 1965
- 5) KUMAGAI, K., Y. ONO, T. NISHIKAWA & N. ISHIDA: Cytological studies on the effect of neocarzinostatin on HeLa cells. *J. Antibiotics, Ser. A* 19(2): 69~74, 1966
- 6) DE ROBERTIS, E. D. P., W. W. NOWINSKI & F. A. SAVEZ: *General Cytology*, 3rd. Ed., 420~422, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1960