

ニトロソウレア蔗糖誘導体, 6-[[(2-Chloroethyl)nitrosoamino]carbonyl]amino]-6-deoxysucrose(NS-1C) および 6'-[[(2-Chloroethyl)nitrosoamino]carbonyl]amino]-6'-deoxysucrose(NS-1D)に関する研究

I. マウス腫瘍に対する抗腫瘍効果

田 納 晃<sup>1)</sup>・枝 浪 謙一<sup>1)</sup>・小宮山 寛機<sup>2)</sup>  
梅 沢 嶽<sup>1)</sup>・須 綱 哲 夫<sup>3)</sup>

- 1) 日新製糖株式会社  
2) 北星研究所制癌室  
3) 慶應義塾大学理工学部応用化学科

(昭和 60 年 5 月 27 日受付)

新しい水溶性ニトロソウレア誘導体である 6-[[(2-chloroethyl) nitrosoamino] carbonyl] amino-6-deoxysucrose (NS-1 C), および 6'-[[(2-chloroethyl) nitrosoamino] carbonyl] amino]-6'-deoxysucrose (NS-1 D) の L1210 leukemia, Lewis lung carcinoma, B-16 melanoma, IMC-carcinoma, sarcoma-180 および colon-38 に対する抗腫瘍効果を検討した。NS-1 C および NS-1 D ともに上記の腫瘍に対し強い抗腫瘍効果を示した。L1210 細胞移植後 Day 1 に NS-1 C または NS-1 D を投与したところ最適量では、すべてのマウスで腫瘍の増殖がみられず、60 日以上生存した。NS-1 C および NS-1 D は固型腫瘍に対しても効果を示し、Lewis lung carcinoma あるいは sarcoma-180 に対して Day 1 に薬剤を 1 回投与した場合、ほとんどのマウスが 60 日以上生存した。Lewis lung carcinoma に対する ip 治療の効果は、2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-D-glucopyranose (chlorozotocin) より優れ、また sarcoma-180 担癌マウス iv 治療群は 1-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU) よりも顕著であった。以上のように NS-1 C および NS-1 D の両物質は、他のニトロソウレア物質に比べ優ると劣らない抗腫瘍活性を有するものと思われる。

ニトロソウレア物質が、動物腫瘍に対し優れた抗腫瘍効果を有することは既によく知られており、これまでに多くのニトロソウレア系物質が合成されその活性が検討されてきた。米国では、BCNU, CCNU および Methyl-CCNU が脳腫瘍中心に臨床的に使用されており、一方日本では ACNU の効果が臨床的な評価を受けてきた<sup>1~4)</sup>。しかし、これらの薬剤は毒性が強く特に遲延型の骨髄毒性があり、さらにそれを軽減するためにクロロゾトシンなどいろいろな単糖および 2 糖の誘導体が合成され副作用を含めその生物活性が検討されている<sup>5~10)</sup>。

これらの中で用いられている糖は大部分が単糖であり蔗糖を含むニトロソウレア誘導体としては、ALMQVIST<sup>14)</sup>らの 6'-dideoxy-6-6'-di(3-methyl-3-nitrosoureido)sucrose および 1, 6, 6'-trideoxy-1, 6, 6'-tri(3-methyl-3-nitrosoureido)sucrose についての報告があるに過ぎない。そこで今回我々は、ニトロソウレアに蔗糖のついた誘導体すなわち NS-1C と NS-1D を合成し各種実験

腫瘍に対する抗腫瘍活性について調べ優れた成績を得たので報告する。

I. 材料と方法

1. 実験動物

5~7 週齢、♂ CDF<sub>1</sub> マウス (BALB/C × DBA/2), BDF<sub>1</sub> マウス (C 57 BL/6 × DBA/2) および ddY マウスは、それぞれ静岡実験動物農業協同組合 (浜松) より購入し、一定期間の飼育を経て実験に供した。

2. 肿瘍

使用したマウス腫瘍の種類、接種細胞数、動物の種類および移植部位を Table 1 に示す。L1210 leukemia, colon-38, Lewis lung carcinoma および B-16 melanoma は、癌化学療法センターの塙越 茂博士より入手し、当研究室で DBA/2 マウスあるいは C 57 BL/6 マウスに移植継代しているものを用いた。IMC-carcinoma は微生物化学研究所より入手し、CDF<sub>1</sub> マウスの腹腔に継代して使用し、また sarcoma-180 は、当研究室で ddY

Table 1 Summary of experimental methods

Tumor	Animal	Inoculation		Administration schedule route
		size (cells/mouse)	site	
L1210 leukemia	CDF <sub>1</sub>	1×10 <sup>6</sup>	ip	day 1 ip
Lewis lung carcinoma	BDF <sub>1</sub>	5×10 <sup>6</sup>	sc	day 1 ip,iv
B-16 melanoma	BDF <sub>1</sub>	4×10 <sup>6</sup>	sc	day 1 ip,iv
IMC-carcinoma	CDF <sub>1</sub>	1×10 <sup>6</sup>	sc	day 1 ip
Sarcoma-180	ddY	5×10 <sup>6</sup>	sc	day 1 ip,iv
Colon-38	BDF <sub>1</sub>	50% homogenate	sc	day 1 ip

Table 2 Effect on L1210 leukemia (ip-ip, day 1)

Sample	Dose (mg/kg)	MSD(range) (day)	ILS (%)	60-day survivors
Control	—	>8( 8)	0	0/7
NS-1C	10	11( 9~12)	38	0/7
	20	12(10~15)	50	0/7
	50	14(12~>60)	75	3/7
	100	>60	—	7/7
	150	>60	—	7/7
	200	10( 9~13)	25	0/7
NS-1D	25	11( 8~11)	38	0/7
	50	14(11~>60)	75	1/7
	100	18(11~>60)	125	5/7
	150	20(20~>60)	150	6/7
	200	>60	—	7/7
	300	12( 9~>60)	50	3/7
ACNU	10	14(10~17)	75	0/7
	20	21(12~>60)	163	3/7
	30	>60	—	7/7
	40	>60	—	7/7
	50	16(11~50)	100	0/7
	60	8( 5~ 8)	toxic	0/7
CZT	5	12(10~16)	50	0/7
	10	13(12~>60)	63	3/7
	15	16(16~>60)	100	4/7
	20	19(16~>60)	138	4/7
	25	16(16~>60)	100	5/7
	30	32(12~>60)	300	4/7
	40	8( 7~47)	toxic	0/7

L1210 cells( $1 \times 10^6$  cells/mouse) were inoculated ip into CDF<sub>1</sub>(BALB/C×DBA/2) mice.

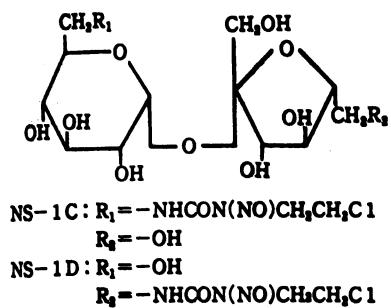
Drugs were dissolved in sterile physiological saline before use and were administered ip at a volume of 0.1ml/10g body weight on day 1.

Antitumor activities were evaluated by the number of 60-day survivors and the increase in life-span (ILS) :  $(T/C - 1) \times 100\%$ , where T is the mean survival days(MSD) of the treated group and C is the MSD of the control group. MSD was calculated by the data of dead mice only.

MSD : Mean survival days.

ILS : Increase in life span.

Fig. 1 Structures of NS-1 C and NS-1 D



マウスの皮下に累代移植した株を使用した。

### 3. 薬剤

NS-1 C, NS-1 D およびクロゾトシン(以下 CZT)は、慶應義塾大学理工学部応用化学科および日新製糖研究室にて合成し、対照に用いた ACNU は市販品を用いた<sup>11)</sup>。これらは使用前に、それぞれ目的の投与量となるように滅菌した生理食塩水に溶解しマウスの体重 10g 当り 0.1 ml の割合で投与した。NS-1 C および NS-1 D の構造を Fig. 1 に示す。

### 4. 移植細胞液の調製および抗腫瘍実験

Table 3 Effect on Lewis lung carcinoma (sc-iv or ip, day 1)

Sample	Administration route	Dose (mg/kg)	MSD(range) (day)	ILS (%)	60-day survivors	TGI on day 14(%)
Control	iv	—	22(18~33)	—	0/7	—
NS-1C	iv	50	28(27~>60)	27	1/7	25
		75	32(31~46)	45	0/7	46
		100	29(27~>60)	32	1/7	72
		150	36(28~>60)	64	5/7	94
		200	19(7~>60)	toxic	2/7	—
NS-1D	iv	50	29(22~>60)	32	1/7	12
		100	29(22~>60)	32	1/7	62
		150	35(32~>60)	59	3/7	73
		200	>60	—	7/7	100
		300	35(36~>60)	64	6/7	99
Control	ip	—	20(18~28)	—	0/5	—
NS-1C	ip	40	22(18~26)	10	0/5	39
		59	25(21~>60)	25	1/5	62
		89	27(19~34)	35	0/5	23
		133	27(19~38)	35	0/5	60
		200	29(18~>60)	45	1/5	77
NS-1D	ip	59	26(19~34)	30	0/5	24
		89	24(19~34)	20	0/5	35
		133	23(22~25)	15	0/5	44
		200	27(23~>60)	35	1/5	77
		300	35(28~>60)	75	3/5	97
CZT	ip	8	20(15~24)	0	0/5	34
		12	23(19~29)	15	0/5	53
		18	28(26~>60)	40	1/5	66
		27	28(21~39)	40	0/5	86
		40	12(7~21)	toxic	0/5	—

Lewis lung cells ( $5 \times 10^5$  cells/mouse) were inoculated sc into BDF<sub>1</sub> (C57BL/6×DBA/2) mice. Injection of drugs were made either iv or ip on day 1. Antitumor activities were evaluated by ILS, the number of 60-day survivors and tumor growth inhibition (TGI). The tumor area was calculated by measuring major and minor diameters of the solid tumor with a slide calipers every 3-5 days after implantation and TGI was calculated by the following formula.

$$\text{TGI}(\%) = \left( 1 - \frac{\text{tumor area in the treated group}(\text{mm}^2)}{\text{tumor area in the control group}(\text{mm}^2)} \right) \times 100$$

ILS: Increase in life-span.

MSD: Mean survival days; Data refer to dead mice only.

TGI: Tumor growth inhibition.

Table 4 Effect on B-16 melanoma (sc-ip or iv, day 1)

Sample	Administration route	Dose (mg/kg)	MSD(range) (day)	ILS (%)	60-day survivors	TGI on day 22(%)
Control	ip	—	27(22~32)	—	0/5	—
NS-1C	ip	40	28(25~31)	4	0/5	28
		59	28(22~36)	4	0/5	22
		89	32(29~37)	19	0/5	44
		133	39(37~41)	44	0/5	62
		200	43(34~>60)	59	2/5	86
NS-1D	ip	59	25(22~28)	-7	0/5	21
		89	30(22~37)	11	0/5	33
		133	30(23~38)	11	0/5	46
		200	38(32~45)	41	0/5	58
		300	36(11~44)	33	0/5	89
CZT	ip	8	28(22~36)	4	0/5	33
		12	43(25~53)	59	0/5	17
		18	44(22~60)	63	1/5	55
		27	36(7~50)	33	0/5	89
		40	13(7~36)	toxic	0/5	—
Control	iv	—	27(20~42)	—	0/7	—
NS-1C	iv	40	36(21~58)	33	0/7	—
		59	29(26~>60)	7	1/7	37
		89	37(28~48)	37	0/7	37
		133	34(13~47)	26	0/7	57
		200	19(12~>60)	toxic	2/7	—
NS-1D	iv	59	27(21~31)	0	0/7	—
		89	29(22~31)	7	0/7	16
		133	35(25~41)	30	0/7	51
		200	39(28~43)	44	0/7	49
		300	49(47~>60)	81	1/7	86
ACNU	iv	12	31(25~40)	15	0/7	16
		18	35(14~44)	30	0/7	71
		27	46(37~>60)	70	1/7	83
		40	26(14~55)	toxic	0/7	—
		60	9(8~16)	toxic	0/7	—

B-16 melanoma cells ( $4 \times 10^5$  cells/mouse) were inoculated sc into BDF<sub>1</sub> mice. Injections of drugs were made either ip or iv on day 1.

MSD : Mean survival days; Data refer to dead mice only.

ILS : Increase in life-span.

TGI : Tumor growth inhibition.

L 1210 leukemia および IMC-carcinoma 細胞は、CDF<sub>1</sub> マウスの腹腔移植 7 日後の腹腔より採取し、イーグル MEM 培地で希釈、チュルク氏液を用いて血球計算板にて細胞数をカウントした後、一定数を接種した。Lewis lung carcinoma および B-16 melanoma 細胞は、BDF<sub>1</sub> マウスの皮下移植の 10 日後の腫瘍を摘出し、ステンレス 60 および 80 メッシュを通過させて単細胞浮遊液を作製し、トリパンブルーを用いて血球計算板にてカウントした生細胞を一定数接種した。sarcoma-180 細

胞は、ddY マウスの皮下移植 7 日後の腫瘍を摘出し先の固型腫瘍と同様の処理を行ない接種した。colon-38 細胞は、BDF<sub>1</sub> マウスの皮下移植 30 日後の腫瘍の 50% ホモジネートを調製し、マウス当り 0.1 ml を接種した。治療実験には 1 群 5 匹ないし 7 匹のマウスを使用し、腫瘍細胞移植 1 日後に薬剤をマウスの腹腔または尾静脈へ 1 回投与し抗腫瘍活性を評価した。

#### 5. 抗腫瘍活性の評価

L 1210 leukemia に対する効果は、Increase in Life

Table 5 Effect on IMC-carcinoma (sc-ip, day 1)

Sample	Administration route	Dose (mg/kg)	MSD(range) (day)	ILS (%)	60-day survivors	TGI on day 35(%)
Control	ip	—	38(34~41)	—	0/5	—
NS-1C	ip	40	42(20~57)	11	0/5	22
		59	43(34~>60)	13	1/5	51
		89	42(36~>60)	11	1/5	48
		133	50(46~57)	32	0/5	52
		200	47(45~>60)	24	3/5	82
NS-1D	ip	59	37(17~48)	-3	0/5	14
		89	41(29~48)	8	0/5	7
		133	48(40~58)	26	0/5	39
		200	48(43~>60)	26	3/5	87
		300	23(11~>60)	toxic	3/5	100
ACNU	ip	12	40(35~44)	5	0/5	10
		18	47(42~>60)	24	1/5	57
		27	50(46~>60)	32	2/5	69
		40	31(28~>60)	toxic	1/5	—
		60	14( 6~29)	toxic	0/5	—
CZT	ip	8	32(25~>60)	-16	1/5	40
		12	47(39~>60)	24	1/5	53
		18	47(43~>60)	24	1/5	63
		27	32(25~>60)	toxic	3/5	100
		40	14( 9~>60)	toxic	1/5	—

IMC-carcinoma cells ( $1 \times 10^6$  cells/mouse) were inoculated sc into CDF<sub>1</sub> mice. Injections of drugs were made ip on day 1.

MSD, ILS and TGI: see footnotes to Table 4.

Span (ILS) および 60 日以上延命したマウスの数 (60-day survivors) で判定した。ILS は、 $(T/C - 1) \times 100\%$  の式 [T: 治療群の平均生存日数 (MSD), C: 対照群の平均生存日数] より求めた。

固型腫瘍 (Lewis lung carcinoma, B-16 melanoma, IMC-carcinoma および sarcoma-180) に対する効果は、ILS, 60 日以上延命したマウス数および腫瘍増殖抑制率 (Tumor Growth Inhibition) で判定し、腫瘍増殖抑制率 (低下 TGI) は次の式で計算した。

$$TGI(\%) = \left\{ 1 - \frac{\text{治療群の腫瘍面積} (\text{mm}^2)}{\text{対照群の腫瘍面積} (\text{mm}^2)} \right\} \times 100$$

腫瘍面積は、スライド式ノギスで固型腫瘍の長径と短径を、移植後 3 ~ 5 日ごとに測定して求めた。

## II. 成 績

### 1. L1210 leukemia に対する効果

NS-1C, NS-1D, CZT および ACNU の L1210 leukemia に対する抗腫瘍活性を Table 2 に示す。NS-1C および NS-1D を腫瘍移植 24 時間後に、腹腔 1 回投与法で治療したところ優れた効果を示し、NS-1C の 100 および 150 mg/kg 投与群すべてのマウスが 60 日以上生存した。50 mg/kg 投与群は、効果がやや低下したも

のの 7 匹中 3 匹のマウスが 60 日以上生存し完全に治癒した。また、NS-1D で治療した場合は、100 および 150 mg/kg 投与群で ILS がそれぞれ 125% および 150% と効果があり 5 ないし 6 匹が 60 日以上生存し、200 mg/kg 投与群ではすべてのマウスが 60 日以上生存した。これに対し、positive control として用いた ACNU 投与群の至適投与量は、30 ないし 40 mg/kg でありこの dose ですべてのマウスが 60 日以上生存した。また、CZT 投与群は、15 ないし 30 mg/kg 投与群が最も優れ、4 ないし 5 匹が 60 日以上生存したが、他の 3 剤に比べ治療効果はやや劣ると思われる。

### 2. Lewis lung carcinoma に対する効果

皮下に移植した Lewis lung carcinoma に対する効果を調べ Table 3 に示す成績を得た。

NS-1D を 200 mg/kg Day 1 に iv 投与した場合、腫瘍の増殖は全くみられずすべてのマウスが治癒した。NS-1C を 150 mg/kg iv 投与した群では、ILS が 64% を示し、7 匹中 5 匹のマウスが 60 日以上生存した。一方、ip 投与では NS-1D を 300 mg/kg 投与した場合、ILS は 75% であり 5 匹中 3 匹のマウスが 60 日以上生存した。また、NS-1C の ip 投与群では、200 mg/kg

Table 6 Effect on sarcoma-180 (sc-ip or iv, day 1)

Sample	Administration route	Dose (mg/kg)	MSD(range) (day)	ILS (%)	60-day survivors	TGI on day 15 (%)
Control	ip	—	22(19~31)	—	0/5	—
NS-1C	ip	40	30(19~42)	36	0/5	34
		59	28(19~38)	27	0/5	40
		89	33(27~38)	50	0/5	84
		133	>60	—	5/5	100
		200	12( 8~>60)	toxic	1/5	—
NS-1D	ip	59	28(24~36)	27	0/5	44
		89	30(26~38)	36	0/5	64
		133	34(27~>60)	55	1/5	92
		200	32(28~>60)	45	3/5	100
		300	>60	—	5/5	100
ACNU	ip	12	26(19~>60)	18	1/5	48
		18	28(26~>60)	27	1/5	91
		27	37(35~>60)	68	3/5	100
		40	40(38~>60)	82	3/5	100
		60	19( 8~>60)	toxic	1/5	—
Control	iv	—	18(14~28)	—	0/7	—
NS-1C	iv	40	31(22~>60)	72	1/7	58
		59	29(21~35)	61	0/7	71
		89	35(26~>60)	94	1/7	82
		133	41(39~>60)	128	5/7	100
		200	15(15~>60)	toxic	6/7	100
NS-1D	iv	59	27(22~36)	50	0/7	42
		89	28(23~36)	56	0/7	57
		133	34(28~>60)	89	1/7	85
		200	40(33~>60)	122	3/7	97
		300	24( 8~>60)	33	5/7	99
ACNU	iv	12	32(26~>60)	78	1/7	72
		18	34(27~>60)	89	2/7	96
		27	26(18~>60)	44	2/7	100
		40	18( 7~24)	0	0/7	100
		60	15( 7~24)	toxic	0/7	—

Sarcoma-180 cells ( $5 \times 10^5$  cells/mouse) were inoculated sc into ddY mice. Injections of drugs were made either ip or iv on day 1.

MSD, ILS and TGI: see footnotes to Table 4.

の場合、ILS が 45% であり 5 匹中 1 匹のマウスが 60 日以上生存した。これに比べ CZT は、18 mg/kg の 1 回投与で最も優れた成績が得られたが、ILS は 40% であった。

### 3. B-16 melanoma に対する効果

NS-1C と NS-1D の B-16 melanoma に対する効果を調べ Table 4 に示した。すなわち、NS-1C の 200 mg/kg ip 投与で ILS は 59% を示し、5 匹中 2 匹のマウスで腫瘍が消失し 60 日以上生存した。また、NS-1D の iv 1 回投与では、300 mg/kg 投与群の ILS が 81%

を示し 7 匹中 1 匹のマウスが 60 日以上生存し、ACNU および CZT とはほぼ同等の効果を示した。

### 4. IMC-carcinoma に対する効果

4 種類のニトロソウレア化合物の IMC-carcinoma に対する効果を Table 5 に示す。NS-1C の 200 mg/kg 投与群および NS-1D の 200 あるいは 300 mg/kg 投与群で延命効果がみられ 5 匹中 3 匹のマウスが治癒した。これに対して ACNU 投与の場合は、27 mg/kg 投与群で 5 匹中 2 匹が、また、CZT では 27 mg/kg 投与群で 5 匹中 3 匹が治癒した成績が得られ、4 種類ともほぼ同

Table 7 Effect on colon-38 (sc-ip, day 1)

Sample	Dose (mg/kg)	Tumor size on day 34 (mm <sup>3</sup> )	TGI on day 34 (%)	Tumor size on day 60 (mm <sup>3</sup> )	TGI on day 60 (%)	No. of cured
Control	—	221	—	545	—	0/5
NS-1C	59	160	27.6	510	6.4	1/5
	89	178	19.5	461	15.4	1/5
	133	195	11.8	493	9.5	1/5
	200	58	73.8	100	81.7	2/5
	300	—	toxic	—	toxic	0/5
NS-1D	89	156	29.4	402	26.2	2/5
	133	166	24.9	292	46.4	2/5
	200	96	56.6	308	43.5	1/5
	300	76	65.7	268	50.8	2/5
	450	—	toxic	—	toxic	0/5
ACNU	12	114	48.4	304	44.2	3/5
	18	152	31.2	465	14.7	1/5
	27	95	57.0	236	56.7	3/5
	40	—	toxic	—	toxic	1/5
	60	—	toxic	—	toxic	0/5
CZT	8	267	-20.8	629	—	0/5
	12	163	26.2	462	15.2	1/5
	18	206	6.8	665	—	0/5
	27	217	1.8	433	20.6	0/5
	40	—	toxic	—	toxic	0/5

Colon-38 cells (50% homogenate 0.1ml/mouse) were inoculated sc into BDF<sub>1</sub> mice. Injections of drugs were made ip on day 1.

The mice remaining alive at 60 days after tumor inoculation without bearing tumors were considered as cured.

TGI: see footnotes to Table 4.

結果の効果がみられた。

#### 5. sarcoma-180に対する効果

NS-1C, NS-1D および ACNU の sarcoma-180 に対する抗腫瘍活性を調べその結果を Table 6 に示した。NS-1C は、133 および 200 mg/kg 投与群が、また、NS-1D は 200 および 300 mg/kg 投与群が最も優れた効果を示した。対照に用いた ACNU も 27 および 40 mg/kg 投与群で延命効果を示し、ip 治療群で 5 匹中 3 匹のマウスが治癒した。

興味あることに、投与経路による比較では NS-1D 投与群の ip-iv 投与間に効果の差はみられなかつたが、NS-1C では、iv 投与にやや優れた効果が見られた。

#### 6. colon-38に対する効果

colon-38 に対するニトロソウレアの抗腫瘍活性を Table 7 に示す。NS-1C, NS-1D および ACNU 投与群とともに腫瘍の増殖抑制および治癒マウスが認められた。

#### III. 研究

新たに合成した 2 種のニトロソウレア誘導体 NS-1C および NS-1D の抗腫瘍活性を種々のマウス可移植性腫瘍を用いて検討した。その結果、両薬剤とも用いたすべての実験腫瘍 (L 1210 leukemia, Lewis lung carcinoma, B-16 melanoma, sarcoma-180, IMC-carcinoma および colon-38) に対し優れた抗腫瘍活性が認められた。特に L 1210 leukemia に対し、Day 1, 1 回投与法で NS-1C の 100 ないし 150 mg/kg 投与群および NS-1D の 200 mg/kg 投与群すべてのマウスが 60 日以上生存し、ACNU あるいは CZT と比較し優るとも劣らない成績が得られた。

一方、Lewis lung carcinoma と B-16 melanoma は転移の早い腫瘍であり、一部では人癌のモデルに近いと考えられているが一般に化学療法剤に対し、かなり抵抗性を示すとされている<sup>16)~18)</sup>。我々の実験では、CZT は Lewis lung carcinoma に対しどんど効果を示さなかつたが、NS-1C と NS-1D は、ip および iv 投与のい

それでも優れた抗腫瘍活性を示し、特に iv 投与でより効果的であった。このことは、両薬剤が MONTGOMERY<sup>10)</sup>らが述べているように、増殖した Lewis lung carcinoma に対しても増殖抑制効果が見られることが期待される。

さらに、NS-1 C と NS-1 D はいずれも Lewis lung carcinoma ばかりでなく IMC-carcinoma, sarcoma-180 および colon-38 に対しても効果を示し、特に sarcoma-180 に対し至適投与群のすべてのマウスが ip 1回投与で完全に治癒した。

これまで示した NS-1 C と NS-1 D の抗腫瘍活性から、両者間でその効果に特に明確な差は見られなかつたが、sucrose に結合しているクロロエチル基の位置により毒性値に約 2 倍の差がみられた。

2 糖類に結合したニトロソウレア剤として TA-077 [1-(2-chloroethyl)-3-isobutyl-3-( $\beta$ -maltosyl)-1-nitrosourea] があるが、実験動物では骨髓毒性の回復は比較的速やかであるとされている<sup>10)</sup>。TA-077 は各臓器内の maltase により代謝され glucose 1 分子を離脱して TA-G となり効果を示すとされており<sup>10)</sup>、NS-1 C および NS-1 D も同様に sucrase により代謝されてニトロソウレアの結合した glucose または fructose となり抗腫瘍作用を発揮するものと考えられる。

このことが、NS-1 C および NS-1 D 間での毒性値の差となって現われたものと思われるが、今後、骨髓毒性を含めさらに検討したい。

(謝辞) 終わりに、本研究に使用したサンプルを合成して下さいました日新製糖株式会社研究室の大木修一氏、青井正治氏、山下秀世氏に深謝致します。

### 文 献

- 1) JOHNSTONE, T. P.; G. S. MCCALEB, S. D. CLAYTON, J. L. FRYE, C. A. KRAUTH & J. A. MONTGOMERY : Synthesis of analogues of N-(2-chloroethyl)-N'-(*trans*-4-methylcyclohexyl)-N-nitrosourea for evaluation as anti-cancer agents. *J. Med. Chem.* 20 : 279~290, 1977
- 2) WASSERMAN, T. H.; M. SLAVIK & S. K. CARTER : Clinical comparison of the nitrosoureas. *Cancer* 36 : 1258~1268, 1975
- 3) SHIMIZU, F. & M. ARAKAWA : Effect of 3-[*(4*-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride on lymphoid leukemia L 1210. *Gann.* 66 : 149~154, 1975
- 4) 横山正和 : ACNU. 癌と化学療法 7 : 339~349, 1980
- 5) 横山正和 : Nitrosoureas. 癌と化学療法 8 : 847~858, 1981
- 6) ANDERSON, T.; M. MC MENAMIN, P. SCHEIN, J. MCCALEB & J. MONTGOMERY : 2-[3(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-2-deoxy-D-glucopyranose, DCNU (NSC 178248) : A water-soluble nitrosourea with reduced bone marrow toxicity. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res. and ASCO.* 15 : 60, 1974
- 7) FOX, P. A.; L. C. PANACI & P. S. SCHEIN : Biological and biochemical properties of 1-(2-chloroethyl)-3-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1-nitrosourea (NSCD 25147), a nitrosourea with reduced bone marrow toxicity, *Cancer Res.* 37 : 783~787, 1977
- 8) AOSHIMA, M. & Y. SAKURAI : Comparative studies on the antitumor activity and the bone marrow toxicity of 1-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea and 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-D-glucopyranose. *Gann.* 68 : 247~250, 1977
- 9) AKAIKE, Y.; Y. ARAI, H. TAGUCHI & H. SATOH : Effect of 1-(2-chloroethyl)-3-isobutyl-3-( $\beta$ -maltosyl)-1-nitrosourea on experimental tumors. *Gann.* 73 : 480~487, 1982
- 10) 瀬戸幹夫, 赤池幸男, 新井淑久, 他 : 1-(2-chloroethyl)-3-isobutyl-3-( $\beta$ -maltosyl)-1-nitrosourea (TA-077) の抗腫瘍効果, 第 1, 2, 3 報 第 39 回日本癌学会総会記事。p. 195, 213, 214, 1980
- 11) KOMIYAMA, K.; K. EDANAMI, T. KURODA & I. UMEZAWA : Antitumor effect of 3-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-3-deoxy-D-glucopyranose on murine tumors. *Gann.* 72 : 53~59, 1981
- 12) SEKIDO, S.; K. NINOMIYA & M. IWASAKI : Biologic activity of MCNU : A new antitumor agent. *Cancer Treat. Rep.* 63 : 961~970, 1979
- 13) EDANAMI, K.; KOMIYAMA, T. KURODA & I. UMEZAWA : Antitumor activity of a nitrosourea derivative, CNUA, on murine tumors. *Cancer Chemother. Pharm.* 13 : 22~26, 1984
- 14) ALMQVIST, R. G. & E. J. REIST : Synthesis of nitrosourea derivatives of sucrose as central nervous system anticancer agents. *J. Med. Chem.* 20. 10 : 1246~1249, 1977
- 15) SUAMI, T.; T. KATO, K. KANAI, S. OHKI & H. YAMASHITA : Synthesis and preliminary evaluation of 2-chloroethyl-nitrosourea derivatives of sucrose. *J. Carbohydr. Chem.* 3. 3 : 417~427, 1984
- 16) MONTGOMERY, J. A.; G. S. MCCALEB, T. P. JOHNSTONE, J. G. MAYO & W. R. LASTER, JR. : Inhibition of solid tumors by nitrosoureas. 1. Lewis lung carcinoma. *J. Med. Chem.* 20. 2 : 291~295, 1977

- 17) MAYO, J. G.: Biologic characterization of the subcutaneously implanted Lewis lung tumor. *Cancer Chem. Rep.* part 2. 3. 1: 325~330, 1972
- 18) GRISWOLD, D. P. JR.: Consideration of the sub-cutaneously implanted B-16 melanoma as a screening model for potential anticancer agents. *Cancer Chem. Rep.* part 2. 3. 1: 315~324, 1972

**STUDIES OF NITROSOUREA DERIVATIVES OF SUCROSE,  
6-[[[(2-CHLOROETHYL) NITROSOAMINO] CARBONYL]  
AMINO]-6'-DEOXYSucrose (NS-1C) AND 6'-[[[(2-  
CHLOROETHYL) NITROSOAMINO] CARBONYL]  
AMINO]-6'-DEOXYSucrose (NS-1D)**

**I. ANTITUMOR EFFECTS ON MURINE TUMORS**

**AKIRA TANOH<sup>1)</sup>, KEN-ICHI EDANAMI<sup>2)</sup>, KANKI KOMIYAMA<sup>2)</sup>,  
IWAQ UMEZAWA<sup>2)</sup> and TETSUO SUAMI<sup>3)</sup>**

1) Nissin Sugar MFG. Co., Ltd.

2) The Kitasato Institute

3) Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University

The antitumor activities of **6-[[[(2-chloroethyl)-nitrosoamino]carbonyl]amino]-6'-deoxysucrose (NS-1C)** and **6'-[[[(2-chloroethyl)-nitrosoamino]carbonyl]amino]-6'-deoxysucrose (NS-1D)**, novel water-soluble nitrosourea derivatives, against L 1210 leukemia, Lewis lung carcinoma, B-16 melanoma, IMC-carcinoma, sarcoma-180 and colon-38 were studied.

Both NS-1 C and NS-1 D possessed significant antitumor activities against the above tumors. All mice with L 1210 leukemia cells were cured and survived for over 60 days when they were given a single injection of NS-1 C or NS-1 D at their optimal doses on day 1 after tumor inoculation. They were also effective against solid tumors. In particular, almost all mice with Lewis lung carcinoma and sarcoma-180 survived for over 60 days when they were given a single injection on day 1 and their activities were superior to 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-D-glucopyranose (chlorozotocin) in ip treatment of Lewis lung carcinoma and to 1-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU) in iv treatment of sarcoma-180.

These findings suggest that both NS-1C and NS-1 D possess antitumor activities superior to those of other nitrosoureas.