

# 有機シリコン化合物の Lewis 肺癌担癌マウスにおける転移抑制効果について

桜井 敏 晴

慶應義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門\*

(平成2年2月16日受付・平成2年5月14日受理)

有機シリコン化合物の抗転移効果をマウス Lewis 肺癌 (3 LL) の自然発生的転移実験系を用いて検討し、有効な化合物とされた SDK-110 (2-trimethylsilylpropylthiopropylamine) の抗転移効果の特性について検討した。用いた自然発生的転移実験系では、BDF 1 マウスの右耳皮内に  $10^6$  個の 3 LL 細胞を移植すると 3 日目には早くも頸部所属リンパ節に転移を認め、7 日目以降には肺転移も認められ、14 日目には 100 % となった。そこで 14 日目に原発腫瘍を切除した 3 LL 自然発生的転移実験系において 13 種の有機シリコン化合物を細胞移植後 1 日目から 10 日目まで連日経口投与し、21 日目のリンパ節と肺への転移を測定した結果、SDK-110 が最も強く有意に肺転移を抑制した。そして SDK-110 の投与量を検討すると、原発腫瘍の増殖にはほとんど影響しない低投与量 (8~30 mg/kg/day) で有意にリンパ節および肺転移を抑制した。また投与スケジュールの検討で癌細胞移植と同時 (day 0) および移植後比較的早期 (day 1~7, day 1~10) の投与により著明な肺転移抑制効果を示した。さらに 3 LL 細胞のマウス尾静脈内移植による実験的肺転移に対しても SDK-110 は低投与量 (8, 16 mg/kg/day) で細胞移植前および移植後の 10 日間投与で有意な抑制効果を示した。

以上の結果は、SDK-110 が転移過程における癌細胞および宿主のある重要な因子に作用することによって癌細胞の原発巣からの遊離や脈管への侵入、さらに肺の脈壁への定着や脈管外への侵入などの過程を抑制している可能性を示唆するものと考えられる。

**Key words :** 有機シリコン化合物, SDK-110, 抗転移効果, Lewis 肺癌

癌の治療は、外科療法や放射線療法、化学療法等の発達により「死に至る病」から「治るがん」に変わりつつある。しかし、依然癌は、日本の死因の第一位となっており、さらに増加傾向にある。それは、癌の最大の特性である「転移」と「再発」が重要な要因となっている<sup>1,2)</sup>。そして、その対策の一つとして薬物療法が多く行われているが、従来の抗癌剤と言われる化学療法剤はいずれも癌細胞の増殖を抑制する物質が主であったため十分な効果が得られていないのが現状である。したがって、癌の転移と再発を予防または抑制するような活性を兼ね備えた新しいタイプの抗癌剤の開発が望まれている<sup>3)</sup>。

一方、シリコン (Si) は半導体の担体として良く知られているがそれを含む有機化合物の生物学的活性と医科学への応用の研究はきわめて乏しい<sup>4,5)</sup>。そこで、我々はシリコンと炭素およびその他の元素を含む有機化合物を合成し、その生物活性を究明するならば、特異な作用メカニズムを持ち、特異な薬効を持つ物質を見だし得ると考えた。今までに多くの有機シリコン化合物の抗腫瘍活性と抗転移活性をマ

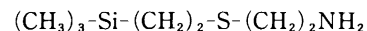
ウス可移植癌を用いて検討し、報告してきた<sup>6-8)</sup>。約 50 種の有機シリコン化合物の内、2-Trimethylsilylethylthioethylamine (SDK-12 A) が、経口投与により低毒性で種々のマウス腫瘍系に対して著しい抗腫瘍活性を示し<sup>9)</sup>、さらに Lewis 肺癌 (3 LL) のリンパ節および肺転移を強く抑制することを報告した<sup>10,11)</sup>。

今回は、さらに新しく SDK-12 A の誘導体を合成しそれらの 3 LL 担癌マウスにおける抗転移効果を検索した。その内で有効な化合物とされた 2-Trimethylsilylpropylthiopropylamine (SDK-110) の抗転移効果の特性について検討したので報告する。

## I 材料および方法

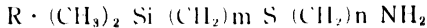
### 1) 有機シリコン化合物 (SDK Compounds)

SDK-12A (信越化学工業株式会社) の化学構造式は下記のごとくである。



そこで下記的一般化学構造式を有する SDK-12A の誘導体が信越化学工業株式会社研究所で合成され実験

に供与された。



Rは種々の置換基 (methyl, propyl, buthyl, phenyl など) であり, m と n は 2 および 3 である。実験に使用した有機シリコン化合物は, すべて水に不溶のため 0.1% P-1570 sugar ester (菱糖株式会社) 溶液に懸濁して用いた。またマウスへの投与は, 経口ゾンパにて強制経口投与で, 種々の投与量と投与スケジュールで投与した。

なお对照薬物として用いた 5-フルオロウラシル (5-FU) は, 慶應義塾大学付属病院薬品管理室を通じ, 注射剤液 (協和発酵株式会社) を入手し, 使用した。

## 2) 動物

実験に使用したマウスは, BDF 1 マウスで日本チャールスリバー株式会社より購入し, 雌の 4~6 週齢 (体重 17~22 g) を用いた。実験は, 室温 22±2°C, 相対湿度 50~60% で, SPF 環境動物室にて行った。

## 3) 腫瘍細胞

用いた腫瘍細胞は, Lewis 肺癌細胞 (3 LL) で (財) 癌研究会・癌化学療法センター (田代先生) より分与され, 当研究室にて C 57 BL/6 N マウス (日本チャールスリバー社) の下肢筋肉内移植により, 継代, 維持されている細胞を用いた。

## 4) 自然発生的転移実験系

自然発生的転移実験系は, Fidler らの方法<sup>12)</sup>の著者らによる変法を用いた。すなわち 3 LL 細胞の 10<sup>5</sup>個

(0.1 ml) を雌 BDF 1 マウスの右耳皮内に移植し, 移植後 14 日目にノンアナル麻酔下で原発腫瘍をすべて切除し重量を測定し原発腫瘍重量とした。そして癌細胞移植後 21 日目に全例屠殺し頸部所属リンパ節転移および肺転移を観察した。転移の測定は, 頸部所属リンパ節および肺の重量を測定し正常マウスのそれぞれの平均重量を除いて転移腫瘍重量とした。さらに肺は, 15% Indian ink (ペリカン社製) 1.5 ml を気管より注入し, 水洗後 Fecket's Solution で固定した。そして漂白された肺表面の転移結節数を, 実体顕微鏡 (オリンパス社製) 下で測定した。

## 5) 実験的肺転移実験系

実験的肺転移実験系は, 3 LL 細胞 10<sup>5</sup>個 (0.1 ml) を雌 BDF 1 マウスの尾静脈より接種し, 14 日目に全例屠殺し, 前記と同様に肺転移を重量と表面転移結節数で測定した。

## 6) 統計処理方法

すべての測定値の平均値の差の検定は, Student's t-test で行い, P<0.05 以下を有意とした。

## II. 実験結果

1) Lewis 肺癌の自然発生的転移実験系における転移細胞の原発腫瘍からの遊離時期の検討

3 LL 自然発生的転移実験系における転移細胞の原発腫瘍からの遊離時期を検討するために次のような実験を行った。すなわち 3 LL 細胞 10<sup>5</sup>個を BDF 1 マウスの右耳皮内に移植し, 移植後 3, 5, 7, 9, 10, 12,

Table 1. Time of release of Lewis lung carcinoma cells in mice implanted i.d. with 3LL tumors

Groups of 6 mice were implanted i.d. into the right ear with 10<sup>5</sup> cells of 3LL tumor on day 0. On the indicated day, the primary tumors from one group of mice were excised and the tumors were weighed. All mice were sacrificed on day 21 when the lymph nodes and lungs were examined for metastases

Day after implantation when primary tumors excised	Primary tumor wt on day of excision (g)	Lymph nodes metastatic wt on day 21 (mg)	No. of mice with metastases on day 21	Numbers of metastases/lung on day 21
3	0.062 ± 0.004*	3.8 ± 0.7*	0/6	0.0 ± 0.0*
5	0.085 ± 0.003	4.5 ± 0.5	0/6	0.0 ± 0.0
7	0.164 ± 0.029	5.9 ± 0.8	2/6	1.0 ± 0.8
9	0.326 ± 0.074	6.8 ± 0.5	3/6	4.3 ± 0.6
10	0.367 ± 0.095	6.8 ± 0.8	3/6	6.0 ± 2.4
12	0.431 ± 0.093	7.8 ± 0.9	5/6	8.6 ± 3.8
14	0.863 ± 0.192	10.6 ± 2.2	6/6	19.6 ± 7.6
21	2.231 ± 0.470	17.8 ± 1.9	6/6	25.4 ± 6.2

\* Mean ± SE

14日目にそれぞれ原発腫瘍を切除し、21日目に全例屠殺してリンパ節転移重量と肺表面転移結節数を測定した。その結果を Table 1 に示した。

Table 1 に示すように 3 LL 自然発生転移実験系では、癌細胞移植後 3 日目以降の原発巣の切除群で早くも所属リンパ節の転移重量の増加が認められた。そして肺表面転移結節は細胞移植後 7 日目以降に原発腫瘍を切除した群のマウスで認められるようになり、細胞移植後 14 日目に原発腫瘍の切除した群のマウスの全例 (100%) に肺の転移結節を認めるようになった。そこで、有機シリコン化合物の抗転移効果の検討における原発腫瘍の切除は癌細胞移植後 14 日目に行った。

2) 有機シリコン化合物の 3 LL 自然発生的肺転移に対する抑制効果

実験に用いた有機シリコン化合物の化学構造と 3 LL 自然発生的肺転移に対する抑制効果を Table 2 に

示した。

実験では、それぞれの有機シリコン化合物の 10, 30 mg/kg/day を癌細胞移植後 day 1 から day 10 まで 10 回連日経口投与した。結果は、溶媒のみを投与した control 群に対する抑制率 (%) で表わした。その結果、SDK 12A と同じ分子内炭素鎖 ( $m=2, n=2$ ) を持つ化合物は、R 基を変えても有意な肺転移抑制効果を小さなかった。次に ( $m=2, n=3$ ) と ( $m=3, n=2$ ) の分子内炭素鎖を持つ化合物は、やや有意な肺転移抑制効果を認められたが構造的関連性は得られなかった。さらに ( $m=3, n=3$ ) の分子内炭素鎖を持つ化合物では、Si に付いている R 基がメチル基の SDK 110 が、強く有意な肺転移抑制効果 (61.8% の抑制率) を示した。しかし R 基を炭素数の多い置換基にするとその活性は減少傾向にあった。

今回試験された有機シリコン化合物の中で SDK-

Table 2. Summary of antimetastatic effect of organic silicone compounds on spontaneous lung metastases in mice bearing Lewis lung carcinoma

Organic Silicone Compounds General Structure							
$R \cdot (CH_3)_2 - Si - (CH_2)_m - S - (CH_2)_n - NH_2$							
Compound (SDK-No.)	Structure			Dose (mg/kg/day, po)	Percentage of inhibition		
	R	m	n		Primary tumor wt.	No. of lung metastases	P
105	i-Pr	2	2	30	9.22	39.32	-
106	n-Bu	2	2	30	0.00	31.25	-
104	n-Oct	2	2	30	0.00	29.75	-
103	Ph	2	2	30	13.93	30.37	-
108	Me	2	3	30	0.00	0.00	-
109	i-Pr	2	3	30	25.62	48.79	P<0.05
101	Me	3	2	30	17.55	46.28	P<0.05
112	i-Pr	3	2	10	31.17	36.34	-
110	Me	3	3	30	8.63	61.80	P<0.01
111	i-Pr	3	3	30	0.45	46.29	P<0.05
115	n-Bu	3	3	30	0.00	7.88	-
114	t-Bu	3	3	30	0.00	38.59	-
116	Ph	3	3	30	0.04	7.04	-

Groups of 8-12 mice were implanted i.d. into the right ear with  $10^5$  cells of 3LL on day 0 and treated daily on days 1 to 10. Primary tumors were amputated on day 14 and weighed. The lungs were examined for metastases at sacrifice on Day 21 after tumor implantation.

Data were summarized from 3 independent experiments.

P value is the significant difference from each respective control group by Student's t-test.

Table 3. Antimetastatic effect of SDK-110 on spontaneous metastases in mice bearing Lewis lung carcinoma cells

Groups of 6-15 female BDF1 mice were implanted i.d. into the right ear with  $10^5$  cells of 3LL on day 0. Drugs suspended in 0.1% P-1570 were administered orally on days 1 to 10 at indicated doses. Control mice received 0.2 ml of 0.1% P-1570 solution on days 1 to 10. Amputation was performed at 14th day and metastases were observed at 21st day after tumor implantation.

Exp. group	Dose (mg/kg, $po \times 10$ )	Primary tumor weight (mg)	T/C (%)	Lymph nodes metastases weight (mg)	T/C (%)	Numbers of lung metastases			T/C (%)	Meta. free Total
						large <sup>b</sup>	small	total		
Experiment I Control	—	654.57 ± 79.66 <sup>a</sup>	—	9.99 ± 1.048 <sup>a</sup>	—	9.11	17.11	26.22 ± 4.342 <sup>a</sup>	—	0/10
5-FU	5.0	599.71 ± 95.95	91.61	6.37 ± 1.727	65.19	2.50 <sup>*</sup>	17.33	19.83 ± 7.669	75.63	1/6
	10.0	315.83 ± 53.34	48.25 <sup>***</sup>	10.44 ± 1.601	106.87	3.00 <sup>*</sup>	6.14 <sup>**</sup>	9.14 ± 2.816	34.86 <sup>***</sup>	1/7
SDK-110	8.0	668.29 ± 89.49	102.09	5.30 ± 1.342	54.23 <sup>**</sup>	2.17 <sup>*</sup>	3.50 <sup>***</sup>	5.67 ± 1.201	21.61 <sup>***</sup>	0/7
	16.0	755.17 ± 61.24	115.36	3.58 ± 0.606	36.64 <sup>***</sup>	6.20	8.60	14.80 ± 2.634	56.44	0/7
Experiment II Control	—	930.10 ± 101.63	—	14.93 ± 1.344	—	13.80	10.13	23.93 ± 3.155	—	0/15
SDK-110	10.0	636.70 ± 96.85	68.45	1.17 ± 0.480	7.84 <sup>***</sup>	7.86	4.28 <sup>*</sup>	12.14 ± 2.604	50.14 <sup>*</sup>	0/8
	30.0	849.88 ± 63.07	91.37	3.73 ± 0.789	24.94 <sup>***</sup>	5.37 <sup>**</sup>	3.57 <sup>***</sup>	9.14 ± 0.553	38.20 <sup>***</sup>	0/8

a: Average ± SE

b: Diameter > 2 mm

c: Significant difference from control group (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.02$ , \*\*\* $P < 0.01$ , \*\*\*\* $P < 0.001$ )

110 (R=methyl, m=3, n=3)が、最も強く有意な肺転移抑制効果を示したので、次に SDK-110 の投与量と投与スケジュールについて検討した。

3) 3 LL自然発生的転移実験系における SDK 110 の投与量の検討

3 LL の自然発生的なリンパ節および肺転移に対する SDK-110 の抑制効果における投与量の影響を検討し、その結果を Table 3 に示した。

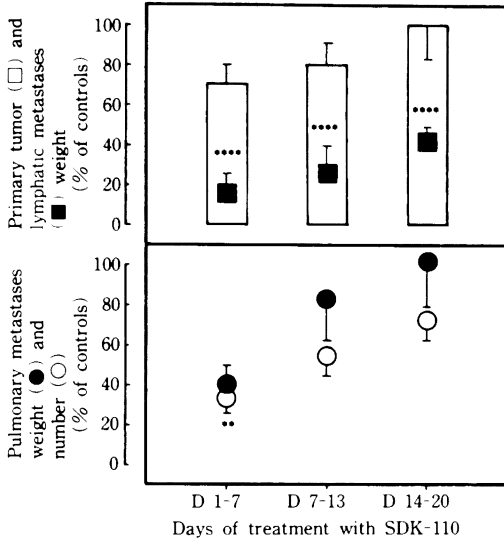


Fig. 1. Effect of treatment schedules with SDK-110 on spontaneous lymphatic and pulmonary metastases in mice bearing Lewis lung carcinoma

Groups of 8–10 mice were implanted i.d. into right ear with  $10^5$  cells of 3 LL on day 0. Treatment with SDK-110 suspended in 0.1% P-1570 solution, was performed orally at 12 mg/kg/day on indicated treatment schedules. Amputation was performed on day 14 and metastases were observed on day 21 after tumor implantation.

Ordinates, mean percentage ratio for each treated group to that of the proper controls. The actual values (100%) obtained in vehicle control (mean  $\pm$  SE) are: the weight of primary tumor,  $1.300 \pm 0.13$  g; the weight of lymphatic metastases,  $11.93 \pm 0.81$  mg; the weight of pulmonary metastases,  $147.25 \pm 18.05$  g; the numbers of pulmonary metastases,  $31.81 \pm 3.19$ .

\*\* ;  $P < 0.02$ , \*\*\*\* ;  $P < 0.001$ , Significant different from the controls by Student's t-test. Bars, SE

SDK-110 は、実験 1 で 8 と 16 mg/kg/day, 実験 2 で 10 および 30 mg/kg/day の投与量で、day 1 から day 10 まで 10 日間連日経口投与した。その結果、SDK-110 は用いたいずれの投与量でも、5-FU と異なり 14 日目の原発肺瘍重量をほとんど抑制しなかったが、21

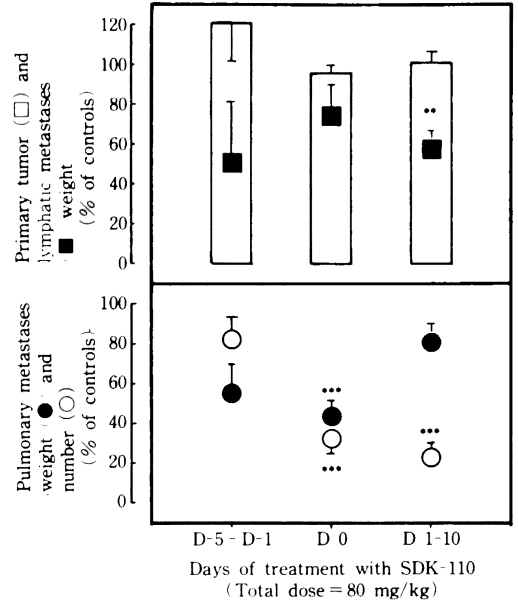


Fig. 2. Effect of pretreatment of the host with SDK-110 on the subsequent growth of i.d. tumor and formation of spontaneous lymphatic and pulmonary metastases in mice bearing Lewis lung carcinoma

Groups of 8–10 mice received SDK-110 at indicated treatment schedules and doses. On day 0, the animals were given i.d. implants into the right ear with  $10^5$  3 LL viable cells. Primary tumors were amputated on day 14 and weighed. The lymph nodes and lungs were examined for metastases at sacrifice on day 21 after tumor implantation.

Ordinates, mean percentage ratio for each treated group to that of the proper controls. The actual values (100%) obtained in vehicle controls (mean  $\pm$  SE) are: the weight of primary tumor,  $1.20 \pm 0.10$  g; the weight of lymphatic metastases,  $6.12 \pm 1.35$  mg; the weight of pulmonary metastases,  $357.5 \pm 49.1$  mg; the numbers of pulmonary metastases,  $37.75 \pm 3.13$ .

\*\* ;  $P < 0.02$ , \*\*\* ;  $P < 0.01$ , significant difference from the controls by Student's t-test. Bars, SE

Table 4. Effect of SDK-110 on artificial metastases in mice bearing Lewis lung carcinoma cells

Groups of 8 mice were implanted i.v. into the tail vein with  $10^5$  cells of 3LL on day 0 and received drugs orally at indicated doses and treatment schedules. Control mice received po 0.2 ml of 0.1% P-1570 solution on indicated days. Sacrifice and examination for metastases were performed on day 14 from tumor cell injection.

Exp. group	Dose (mg/kg/day)	Treatment schedule	Lung metastases weight (mg)	T C (%)	Numbers of lung metastases		T C (%)	
					large <sup>b</sup>	small		total
Experiment I Control	—	D-5-D-1	189.1 ± 34.93 <sup>a</sup>	—	10.00	13.60	23.60 ± 2.925 <sup>a</sup>	—
SDK-110	16.0	D-5-D-1	239.0 ± 67.77	126.35	7.00	5.00 <sup>***c</sup>	12.00 ± 2.695	50.85 <sup>***</sup>
	32.0	D-5-D-1	276.0 ± 77.35	145.92	6.83	8.67	15.00 ± 2.449	63.56
SDK-110	80.0	D 0	323.1 ± 79.72	170.84	10.71	8.00 <sup>*</sup>	18.71 ± 1.885	79.30
	160.0	D 0	288.1 ± 50.14	152.34	12.43	10.00	22.43 ± 4.064	95.03
Experiment II Control	—	D 1-D 10	180.5 ± 41.61	—	7.42	5.33	12.75 ± 1.855	—
SDK-110	8.0	D 1-D 10	143.9 ± 48.10	79.72	3.88	1.88 <sup>***c</sup>	5.75 ± 1.385	45.02 <sup>***</sup>
	16.0	D 1-D 10	160.5 ± 34.59	88.94	4.00	1.71	5.71 ± 1.459	44.81 <sup>***</sup>
5-FU	10.0	D 1-D 10	169.6 ± 36.16	94.00	5.43	3.86	9.29 ± 1.538	72.2 <sup>c</sup>

a: Average ± SE

b: Diameter > 2 mm

c: Significant difference from control group (\*P < 0.05, \*\*P < 0.02, \*\*\*P < 0.01, \*\*\*\*P < 0.001)

日目のリンパ節転移重量および肺転移結節数を著しく有意に抑制した。特にリンパ節転移重量は SDK-110 の 10 mg/kg/day で 92.16%，肺転移結節数は、8 mg/kg/day で 78.39% のそれぞれ最も著しい抑制率を示した。しかしいずれも明かな dose-response は得られなかった。

4) 3 LL 自然発生的転移実験系における SDK-110 の投与スケジュールの検討

i) 3 LL の自然発生的な転移実験系において SDK-110 の 12 mg/kg/day の投与量で① day 1 から day 7 まで② day 7 から day 13 まで③ day 14 から day 20 までと 3 期に分けて投与した。その結果を Fig. 1 に示した。

結果はすべて溶媒のみを投与した control 群に対する比をパーセント (% control) で表わした。その結果、リンパ節転移重量は SDK-110 のいずれの投与スケジュールにおいても有意に抑制されたが、特に①の投与スケジュールで最も強く抑制された(約 83% の抑制率)。また肺転移結節数は①の day 1 から day 7 までの投与スケジュールのみで約 60% の有意な抑制が認められた。

ii) 次に① SDK-110 の 16 mg/kg/day を癌細胞移植前 5 日間 (day 5 から day 1 まで) と② SDK-110 の 80 mg/kg/day を癌細胞移植と同時に (day 0) さらに③ SDK-110 の 8 mg/kg/day を移植後 10 日間 (day 1 から day 10 まで) の投与スケジュールで検討した。その結果を Fig. 2 に示した。

①の SDK-110 を癌細胞移植前にあらかじめマウスに投与してもリンパ節および肺転移のいずれをも抑制しなかったが、②の癌細胞移植と同時に 1 回だけ投与すると肺転移の有意な抑制が認められ(約 64% の抑制率)、さらに③の癌細胞移植後 10 日間の投与によりリンパ節転移をも有意に抑制するようになった(約 56% の抑制率)。

4) 3 LL の実験的肺転移実験系における SDK-110 の抗転移効果

3 LL 細胞  $10^6$  個を BDF 1 マウスに尾静脈より移植し、SDK-110 の種々の投与量と投与スケジュールで経口投与し、14 日目の肺転移重量と肺表面結節数を測定した。結果を Table 4 に示す。

その結果、実験 1 では癌細胞移植前の 5 日前にあらかじめ SDK-110 の 16 mg/kg/day を投与すると、約 49% 肺転移結節数を抑制するが、癌細胞と同時に 1 回だけ投与してもほとんど抑制効果を示さなかった。また実験 2 においては自然発生的転移系で原発腫瘍の増殖および肺転移を同時に抑制した 5-FU の 10 mg/kg

/day の 10 日間の投与ではほとんど肺転移を抑制しなかったが、SDK-110 の 8 および 16 mg/kg/day の 10 日間の投与により約 55% 以上の有意な肺転移結節数の抑制が認められた。

### III. 考 察

今回、有機シリコン化合物の抗転移効果をマウス Lewis 肺癌 (3 LL) の自然発生的転移実験系を用いて検討した。用いた 3 LL 自然発生的転移実験系では、癌細胞移植後 3 日目には早くもリンパ節への転移が認められた。また 7 日目以降には肺への転移も見られるようになり、さらに 14 日目には 100% のマウスに肺転移が認められた (Table 1)。

一般に癌の転移は次のような一連の複雑な生物学的過程を経て成立することが知られている<sup>12-14)</sup>。すなわち原発腫瘍が増殖し、そこから腫瘍細胞が遊離 (release) して脈管 (リンパ管、動・静脈) に侵入 (intravasation) し、全身に散布 (dissemination) し、原発巣とは異なる臓器・組織の脈管壁に一旦定着 (attachment, arrest, lodgement) した後に腫瘍細胞は脈管壁間隙から脈管外に出て (extravasation)、そこで増殖して腫瘍塊である転移巣を形成すると言うものである。当然今回用いたマウスでの 3 LL の自然発生的転移実験系でも腫瘍細胞の移植後種々の時期で同様なことが起こっていると考えられる (Table 1)。そこで 14 日目に原発腫瘍を切除した 3 LL の自然発生的転移実験系で、13 種の有機シリコン化合物の抗転移効果を検討した結果、SDK-110 (2-Trimethylsilylpropylthiopropylamine) が、最も強く有意に肺転移を抑制した (Table 2)。

この SDK-110 の *in vitro* における 3LL 培養細胞に対する 50% 増殖阻止濃度は、4.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、*in vivo* のマウスにおける経口投与の 50% 致死投与量 ( $\text{LD}_{50}$ ) は、875 mg/kg/day である。そしてマウス可移植癌に対する抗腫瘍効果は、B-16 黒色腫や MM-46 乳癌に対して 160 mg/kg/day 以上の投与量で腫瘍増殖抑制効果が認められたが、3 LL に対してはその投与量でわずかな増殖抑制効果を認めたのみであった<sup>15)</sup>。しかし今回の 3 LL 自然発生的転移実験系における SDK-110 の投与量の検討の結果、5-FU では原発腫瘍の増殖を抑制する投与量 (10 mg/kg/day) 以上でない肺転移を抑制しないのに対して、SDK-110 は原発腫瘍の増殖をほとんど抑制しない低投与量 (8~30 mg/kg/day) でリンパ節および肺転移を有意に抑制した (Table 3)。またこの転移抑制効果において明確な用量依存性が認められなかったことから、SDK-110 の作用は既存の抗癌剤のような癌細胞に対する殺細胞効果

のみによるものとは考えにくい。さらに投与スケジュールの検討の結果、SDK 110は癌細胞の移植後同時(day 0)および比較的早期(day 1~7, ~10)の投与により著明な肺転移抑制効果を示した(Figs. 1, 2)。これらの結果から考えて、SDK 110が原発腫瘍の増殖を抑制しない投与量で癌細胞移植後7日目および10日目までの転移細胞が最も原発腫瘍から遊離していると考えられる時期に投与されることによって著明な抗転移活性を示したことは腫瘍細胞の原発腫瘍からの遊離(release)や脈管への侵入(intravasation)をSDK-110がなんらかの作用で抑制している可能性を示唆するものと考えられる。それは、他の多くの研究者によって報告された種々の抗転移効果を示す化合物と同様な作用をSDK-110が持っているためかも知れない。たとえばRazoxane((±)1, 2-bis(3, 5-dioxopiperazin-1-yl) propane; ICRF159)は原発腫瘍の特異的な新生血管系の形成を正常な血管系にすることで転移を抑制すると報告されている<sup>16,17)</sup>。またwarfarin<sup>18)</sup>、RA233(persantin analogue)<sup>19)</sup>、DM-COOK(p-(3, 3-dimethyl-1-triazeno) benzoic acid potassium salt)<sup>20-22)</sup>などでは、それぞれの持つ生理活性(癌細胞への直接作用、免疫賦活化作用、抗血液凝固作用、抗血小板凝集作用、抗フィブリノーゲン作用等)により原発腫瘍からの腫瘍細胞の遊離や脈管への侵入を抑え、その結果抗転移効果を発揮していると報告されている。事実、SDK-110も免疫賦活化作用<sup>15)</sup>や癌細胞の血小板凝集能への影響<sup>23)</sup>も認められている。そしてさらにそれらの作用により、SDK-12 Aが示した<sup>11)</sup>のと同様に、原発腫瘍より循環器系への腫瘍細胞の出現を抑制していると考えられる。また、Voronkov M Gら<sup>4)</sup>はシリコンを含むアトラン化合物(silatranes)の抗腫瘍効果を検討し、腫瘍の周囲の結合組織におけるコラーゲンの合成を促進し、結合間質の発達を増強することにより腫瘍の増殖を抑えると報告した。同じ有機シリコン化合物であるSDK-110も同様に腫瘍細胞に作用し抗転移効果を発現しているのかも知れない。

一方、3 LL細胞のマウス尾静脈内移植による実験的肺転移系において、5-FUが自然発生的転移実験系で原発腫瘍の増殖と肺転移を共に抑制した10 mg/kg/dayの投与量でも転移抑制効果を示さなかったのに対し、SDK-110は原発腫瘍の増殖を抑制しない低投与量(8, 16 mg/kg/day)での癌細胞移植前および移植後10日間の投与により有意な抗転移効果を示したことから(Table 4), SDK-110は癌細胞の肺の脈管壁への定着や脈管外へ出る過程をも抑制する可能性を示唆するものと考えられる。

以上の諸点から考えて、SDK 110は、癌の転移成立過程におけるある重要な因子に作用することによって、抗転移効果を示すのではないかと考察された。そこで現在 SDK-110の抗転移効果の作用メカニズムの解明のために、癌の転移成立過程で重要な要因となっている宿主細胞や細胞間質と癌細胞との相互作用に関連した癌細胞の特性(浸潤性、接着性、運動性、さらに細胞間相互作用等)にSDK-110がいかに関与しているかを検討しているところである。

#### 謝 辞

本研究は、元慶應義塾大学医学部薬化学研究所化学療法部門 故豊島 滋教授より御指導を受けたものであり、本稿を終るにあたり、深甚なる謝意を捧げます。本研究に多大なご協力、ご助言を頂きました当研究室の講師、助手、および各位に感謝します。また御指導御校閲を頂きました昭和大学医学部第一生化学教室 紺野邦夫教授、第二生化学教室 佐藤水雄教授に感謝します。

なお本論文の要旨は第34回日本化学療法学会総会(昭和61年、6月、倉敷)にて発表した。

#### 文 献

- 1) 豊島 滋 著：ガンの再発と転移。増補新版，自由国民社，1981
- 2) 蝶良英郎，西川秀樹，智片英治，山下 喬：臨床の立場から転移の問題点を探る：〈特集〉癌転移の機構とその抑制。癌と化学療法12：1189~1195，1985
- 3) Hellmann K: Antimetastatic Drugs; Function and Value. In: Welch D R, Bhuyan B K and Liotta L A (eds.), Cancer Metastasis Experimental and Clinical Strategies. Alan R. Liss, Inc., New York pp 1~14, 1986
- 4) Voronkov M G: Biological Activity of Silatranes, In 'Topics in current chemistry', New York, Springer verlag 84: 77~135, 1979
- 5) Crowe A J: Organometallics in medicine. Chemistry and Industry 18: 304~310, 1983
- 6) 豊島 滋，福島紘司，藤田晴久，桜井敏晴，他8名：有機シリコン化合物の抗腫瘍性(I)：29の有機シリコン化合物の抗腫瘍活性に関する第一次スクリーニングテスト。癌と化学療法7(11)：1945~1951, 1980
- 7) 豊島 滋，福島紘司，瀬戸淑子，桜井敏晴，他5名：有機シリコン化合物の抗腫瘍性(II)：20の有機シリコン化合物の抗腫瘍活性一次スクリーニングテスト。癌と化学療法8(4)：579~585, 1981
- 8) 豊島 滋，福島紘司，桜井敏晴，杉本喜憲，佐藤博，田口宏子：有機シリコン化合物の抗腫瘍性(IV)：SDK-50とSDK-47の抗腫瘍活性。癌と化学療法9(2)：225~229, 1982
- 9) 豊島 滋，福島紘司，桜井敏晴，他6名：有機シリコン化合物の抗腫瘍性(III)：トリメチルシリルエ



- チルチオエチルアミン (SDK-12A) の抗腫瘍性とそ  
の特長について。癌と化学療法 8 (7) : 1130~1136,  
1981
- 10) Sakurai T, Fukushima K, Fujita H, Toyoshima  
S: Antitumor and antimetastatic effects of 2-  
Trimethylsilylethylthioethylamine (SDK-12A)  
on Lewis lung carcinoma. Proc. 13th Int. Cong.  
Chemother. 284 : 131~140, 1983
- 11) 桜井敏晴, 福島紘司: Lewis 肺癌担癌マウスにおけ  
る 2-Trimethylsilylethylthioethylamine (SDK-  
12A) の転移抑制効果とその特性に関する検討。医  
学のあゆみ 150 : 691~692, 1989
- 12) Fidler I J: Tumor heterogeneity and biology of  
cancer invasion and metastasis. Cancer Research  
38 : 2651~2660, 1978
- 13) Poste G, Fidler I J: The pathogenesis of metas-  
tasis. Nature 283 : 139~146, 1980
- 14) Fidler I J, Kripke M L: Biology of Cancer  
Metastasis. In: LaFond R E (ed.), Cancer: The  
Outlaw Cell Second Edition. American Chemical  
Society, Washinton DC, pp 159~181, 1988
- 15) 福島紘司, 桜井敏晴, 八巻由江, 瀬戸淑子, 藤田晴  
久: 新規の Alkylamine 基を有する有機シリコン  
化合物の抗腫瘍効果。Chemotherapy 35 : 32~33,  
1987
- 16) Salsbury A J, Burrange K, Hellmann K: His-  
tological analysis of the anti-metastatic effect  
of ICRF 159. Cancer Research 34 : 843~849, 1974
- 17) Hellmann K, Gilbert J, Evans M, Cassell P,  
Taylor R: Effect of razoxane on metastases  
from colorectal cancer. Clin. Expl. Metastasis  
5 : 1~8, 1987
- 18) Zacharski L R: Mechanisms of inhibition of  
cancer dissemination by warfarin. In: Honn K V,  
Powers W E and Sloane B F (eds), Mechanisms  
of Cancer Metastasis; Potential therapeutic  
implications, Martinus Nijhoff, Boston, pp 145~  
158, 1986
- 19) Gastpar H, Ambrus J L, Eimeren V: Experimen-  
tal and clinical experience with pyrimido-  
pyrimidine derivatives in the inhibition of malig-  
nant metastasis formation. In: Honn K V and  
Sloane B F (eds.), Hemostatic Mechanisms and  
Metastasis. Martinus Nijhoff, Boston, pp 393~  
408 1984
- 20) Giraldi T, Sava G, Cuman R, Nisi C, Lassiani L:  
Selectivity of the anti-metastatic and cytotoxic  
effects of p-(3,3-dimethyl-1-triazeno) benzoic  
acid potassium salt, ( $\pm$ )1,2-di(3,5-dioxopiper-  
azine-1-yl-) propane and cyclophosphamide in  
mice bearing Lewis lung carcinoma. Cancer Res.  
41: 2524~2528, 1981
- 21) Sava G, Giraldi T, Zupi G, Sacchi A: Effects of  
antimetastatic dimethyltriazenes in mice bear-  
ing Lewis lung carcinoma lines with different  
metastatic potential. Invasion & Metastasis 4:  
171~178, 1984
- 22) Giraldi T, Sava G, Perissin L, Zorzet S: Role of  
host responses in the drug treatment of metas-  
tasis. Adv. Expl. Med. Biol. (USA), 233 : 351~  
360, 1988
- 23) 桜井敏晴, 藤田晴久, 福島紘司: 有機シリコン化  
合物 (SDK-110) とその 5-FU 結合誘導体 (SDK-12  
B-14) の抗転移効果の発現機序 (I) - 癌細胞への  
直接作用について。第 47 回日本癌学会総会記事,  
47, 434, 1988

## ANTIMETASTATIC EFFECT OF ORGANIC SILICONE COMPOUNDS IN MICE BEARING LEWIS LUNG CARCINOMA

Toshiharu Sakurai

Division of Chemotherapy, Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Keio University,  
35 Shinanomachi, Shinjuku ku, Tokyo 160, Japan

The antimetastatic effects of organic silicone compounds have been examined in mice bearing Lewis lung carcinoma (3 LL). Of the evaluated derivatives, SDK 110 (2-Trimethylsilylpropylthio-propylamine) administered orally on days 1 to 10, extremely and significantly inhibited lymphatic and pulmonary spontaneous metastases in mice bearing 3 LL. At low doses that do not influence the growth of the primary tumor implant, SDK 110 inhibited spontaneous lymph node and lung metastases. The treatment was most effective when SDK 110 was administered orally consecutively on days 1 to 7 and day 10, or once on day 0 after tumor implantation. Also, SDK 110 markedly inhibited artificial lung metastases in mice by i. v. inoculation of tumor cells. Even when SDK 110 was administered prior to tumor inoculation, a considerable decrease in the number of lung metastatic foci was recognized. These observations are compatible with the hypothesis that the antimetastatic effect of SDK-110 is due to its influence on an important factor of the tumor cells or the host in a metastatic cascade preventing the release of 3 LL cells from the primary tumor into the circulation, and hence their arrest and extravasation into secondary sites.