

液性抵抗因子と癌に関する実験的研究

第 2 編

血清 properdin 上昇作用を有する薬剤の担癌生体に
およぼす影響に関する実験的研究

(本論文の要旨は第20回日本癌学会総会において発表した)

岡山大学医学部第1外科教室 (指導: 田中教授)

三 宅 一 忠

〔昭和40年9月24日受稿〕

目 次

第1章 緒 言	第1節 Pantothenic acid 投与時における影響
第2章 実験材料ならびに実験方法	第2節 GABA 投与時における影響
第1節 実験動物	第3節 Vitamin K投与時における影響
第2節 実験材料	第4節 Orotic acid 投与時における影響
第3節 血清採取および properdin 値の測定	第5節 諸種薬剤投与時の体重変化
第4節 実験群	第4章 考案並びに綜括
第3章 実験成績	第5章 結 論

第1章 緒 言

第1編において、正常家兎に制癌剤を投与した場合の血清 properdin 値の低下を防止すべく、各種薬剤を screening し、Pantothenic acid, GABA, Orotic acid, Vitamin K 及び総合必須アミノ酸がその低下防止に役立ち、しかも投与終了後も高値を保持すること、かつ正常家兎に夫々を単独投与しても、血清 properdin 値を高値に保ちうることを証明した。ところで、かかる properdin 上昇作用を有する薬剤を担癌動物に投与してやれば、果して延命効果がみられるかどうか極めて興味のあるところであり、血清 properdin と癌の関係をより詳細に知る上でも有意義なことと考えられる。

すでに Spicer et al¹⁾ は高力価の properdin (500—1000U/ml) を有する血清を調整し、5人の癌患者に投与し、血清 properdin の不足を補い、数日間正常値を保つべくつとめた。神経芽細胞腫の一患児は初回の血清投与後16週間生存したが、腫瘍には縮少がみられていない。他の4人はいずれも急性白血病患者であつたが、血液像に改善がみられず、初回投与後3, 4, 9, 及び35日目に死亡している。これら

患者はいずれも癌末期状態であり、例数も少ないため、血清 properdin 投与が全く無効であると断定するのは早計と思われる。また血清 properdin 単独投与が制癌性に作用するのではなく、properdin を上昇せしめるが如き生理学的機能の亢進そのものが、制癌性に働くという可能性も考えられる。したがつて、これらの点を確認するために properdin 上昇作用を有する薬剤を用いて、動物実験を行なう必要がある。すなわち、比較的腫瘍死の期間が一定している Ehrlich 腹水癌担癌マウスに上記の薬剤を投与し、その延命効果と、経日的の血清 properdin 値の変動を追求し、両者の相関の有無をみようとして試みた。このさい制癌剤の一つとして、第1編において使用した Thio-TEPA を選んだ。ために Carzinophilin で screening した総合必須アミノ酸は除外することとした。家兎で screening して得たものをマウスに投与することは問題であるが、家兎に可移植性の Brown-Pearce 癌は、その生着、増殖が不確実であり、したがつて延命効果をみるには不適當である。さらに家兎において純系を求めることが不可能であつたため、あえてマウスを使用することとした。

第2章 実験材料ならびに実験方法

第1節 実験動物

実験動物は岡大マウスコロニーで育成せられた Cb 系マウスで、生後4週間のものを購入し、体重 20g 前後にしたものを使用した。マウスの飼料はオリエンタル酵母製の実験用固形飼料 MF および新鮮野菜をもつて飼育した。

第2節 実験材料

1) 実験に使用した悪性腫瘍は、マウス Ehrlich 腹水癌で、マウス腹腔内で純培養状態にある腹水癌を、移植後7日目に採取し、マウス一匹あたり100×104個を腹腔内に移植した。

2) 投与薬剤は properdin 値上昇作用を有する薬剤の中から、Pantothenic acid (Pa. A) Amino-butyric acid (GABA), Vitamin K (V. K). 及び Orotic acid (Or. A) を選び、制癌剤は Thio-TEPA 及び Mitomycin C (MC) を用いた。

第3節 血清採取及び血清 properdin 値の測定

1) 早期空腹時マウスを断頭殺し、頸動脈より採血し、得た血清を一実験群の経日的採血が完了するまで -30°C の冷凍室に保存した。

2) これら血清 Pr. 値の測定は、折田²⁾ の zymosan assay 法によつた。

第4節 実験群

Cb 系マウスを1群15~20匹として、Ehrlich 癌を移植して実験に供した。上記の Pr. 上昇作用を有する各種薬剤を、これら担癌マウスに投与して、その延命効果や、血清 Pr. 値の測定を行なつたが、薬剤は夫々について、薬剤単独使用群、制癌剤投与群、薬剤に制癌剤を併用投与した群及び非投与対照群の4群に大別される。使用する薬剤によつては単独使用群をさらに数群に分けた。

併用群の場合、腹水癌移植後24時間して薬剤と制癌剤を同時投与せるものを同時併用群と呼び、移植1時間後より薬剤を与え、24時間後より制癌剤を投与せる群を単に併用群と呼んだ。薬剤は1日1回連続10日間皮下注射により、制癌剤は、Thio-TEPAでは30γ/マウス、MC. では10γ/マウスを1日1回連続7日間腹腔内に投与した。

第1項 Pantothenic acid 投与時における影響

Pa. A をマウス1匹あたり 2mg, 5mg, 10mg を単独にて、夫々の群に投与し、併用せる群にあつて

は、Pa. A 5mg と Thio-TEPA の同時併用群及び併用群をつくり、さらに Pa. A 5mg と MC. の併用群においても同様の2群をつくつた。

第2項 GABA 投与時における影響

GABA を 10mg/マウス 投与した単独投与群、GABA 10mg と Thio-TEPA 及び MC. を併用した各併用群をつくつた。

第3項 Vitamin K 投与時における影響

V. K を夫々、マウスあたり 2mg, 4mg, 8mg を投与した単独投与群と V. K 2mg と Thio-TEPA を用いた併用群において実験を行なつた。

第4項 Orotic acid 投与時における影響

Or. A を夫々マウスあたり 1mg, 4mg を注射した単独投与2群と Or. A 1mg と TEPA を用いた併用群をつくつた。

第5項 諸種薬剤投与時の体重変化

Ehrlich 腹水癌マウスに Pa. A 5mg, GABA 10mg Or. A 1mg, V. K 2mg を夫々単独投与した場合、および Pa. A, GABA と Thio-TEPA, MC. を夫々の組合せで併用した場合の体重の変化を観察した。

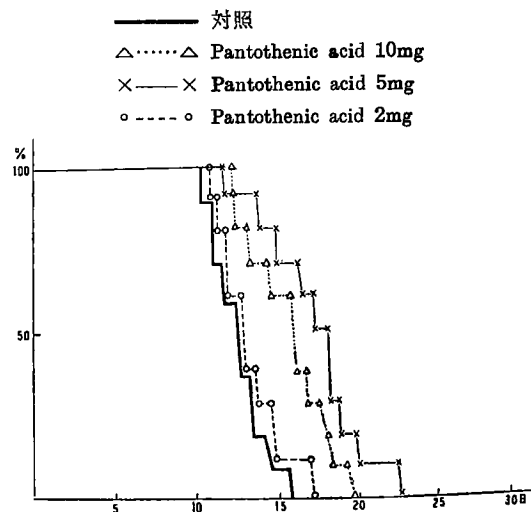
第3章 実験成績

第1節 Pantothenic acid 投与時における影響

第1項 延命効果

1) SD₅₀ は対照群及び Pa. A 2mg 投与群では13日、Pa. A 5mg 投与群17日、Pa. A 10mg 16日であつた。すなわち、Pa. A 2mg 投与では対照群に対し

図1 Ehrlich 腹水癌マウスに Pantothenic acid を投与せる場合の生存百分率曲線



て、全く効果はみとめられず、Pa. A 5mg 以上の投与で延命効果がみとめられた。(図1)

2) Pa. A 5mg と Thio-TEPA 80γ を併用せる群においては、Thio-TEPA、単独投与群 SD₅₀ 17日にたいして、同時併用群19日、併用群22日であり、無処置対照群13日に対し、併用例では6~9日間の延命効果がみとめられる。Thio-TEPA 単独投与例に較べても、Pa. A 5mg の併用はさらに2~5日間の延命効果がみられた。(図2)

図2 Ehrlich 腹水癌マウスに Thio-TEPA と Pantothenic acid を投与せる場合の生存百分率曲線

- 対照
- Pantothbente acid 5mg
- ×——× Thio-TEPA 80γ
- Thio-TEPA 80γ+Pantothenic acid 5mg
- Thio-TEPA, Pantothenic acid 5mg

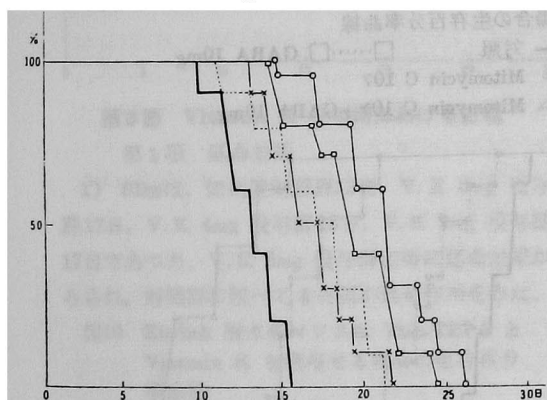
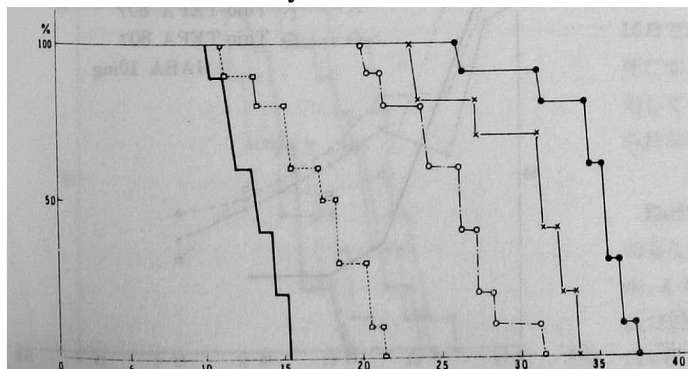


図3 Ehrlich 腹水癌マウスに Mitomycin C と Pantothenic acid を投与せる場合の生存百分率曲線

- 対照
-□ Pantothenic acid 5mg
- Mitomycin C 10γ
- Mitomycin C 10γ+Panthenic acid 5mg (併用)
- ×——× Mitomycin C 10γ. othenic aci 5mg (同時併用)



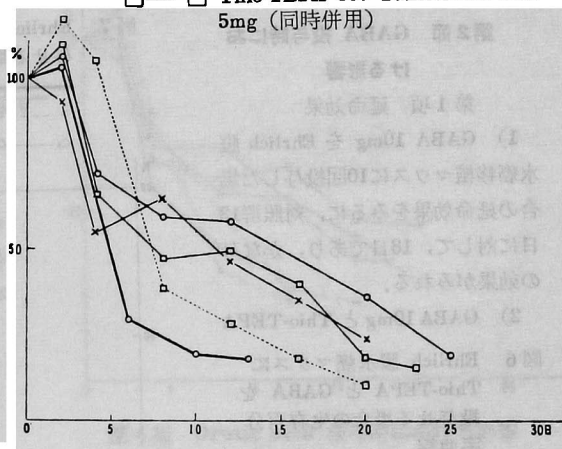
3) Pa. A 5mg と MC. 10γ 併用群においては、MC. 連続7日間単独投与群の SD₅₀ 26日に対して MC. 10γ と Pa. A 5mg 同時併用群で32日、併用群で35日の延命効果をみた。MC. 単独使用の場合でも対照群と比較して、かなりの制癌効果がみとめられるが、Pa. A の併用によりさらに6~9日間の延命効果がみとめられる。(図3)

第2項 properdin 値の変動

1) 対照群においては、Ehrlich 腹水癌移植後、わずかなPr. 値上昇をみとめるも、早期に急速なPr.

図4 Ehrlich 腹水癌マウスに Thio-TEPA と Pantothenic acid 投与時の Properdin 値の変動

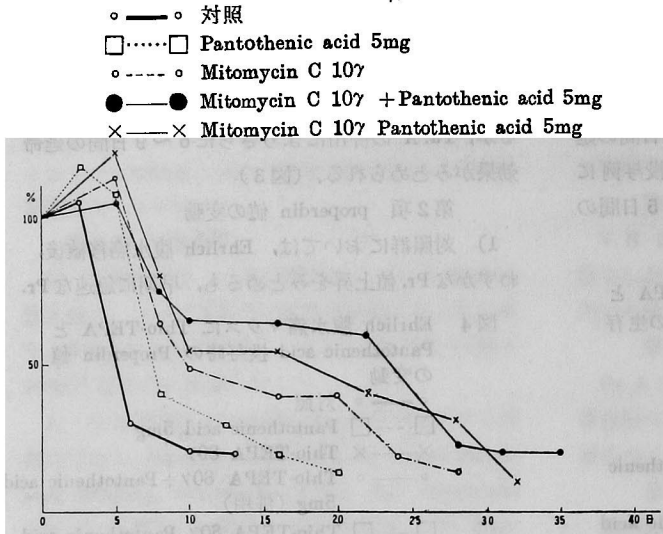
- 対照
- Pantothenic acid 5mg
- ×——× Thio-TEPA 80γ
- Thio-TEPA 80γ+Pantothenic acid 5mg (併用)
- Thio-TEPA 80γ Pantothenic acid 5mg (同時併用)



値減少傾向がみとめられる。Pa. A 5mg 投与群では20%以上の上昇をみとめたが、以後減少傾向をしめすのは、対照群と同様であるが、その減少度は稍緩徐である。Thio-TEPA 及び Pa. A 併用例では、投与中止後に Pr. 値減少傾向が阻止せられる傾向をしめた。(図4)

2) Pa. A, MC. 併用群においては、先ず MC. 単独投与の場合をみると、Pr. 値は移植後5日頃まで上昇して高値にあり、その後の Pr. 値低下をみても、対照群に較べて軽度である。Pa. A は単独使用の場合、担癌マウス Pr. 値減少に対する効果は極く微々たるものであるが、MC. と併用した例では10日目以後において、Pr. 値低下に対してかなり有効である。(図5)

図5 Ehrlich 腹水癌マウスに Mitomycin C と Pantothenic acid 投与時の Properdin 値の変動



第2節 GABA 投与時に
ける影響

第1項 延命効果

1) GABA 10mg を Ehrlich 腹水癌移植マウスに10回投与した場合の延命効果をみるに、対照群13日に対して、18日であり、かなりの効果がみれる。

2) GABA 10mg と Thio-TEPA

図6 Ehrlich 腹水癌マウスに Thio-TEPA と GABA を投与せる場合の生存百分率曲線

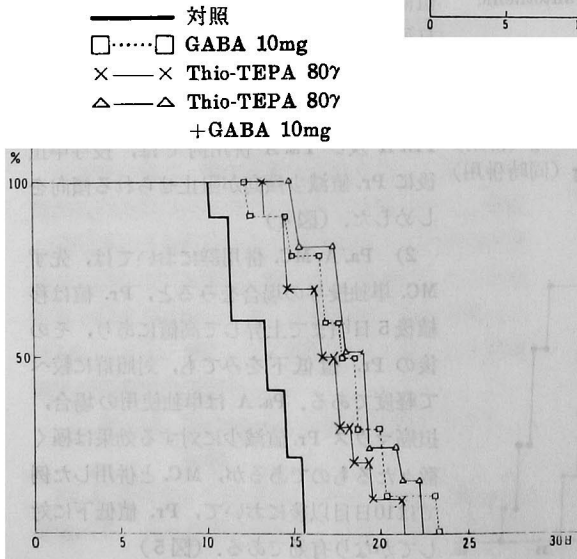


図7 Ehrlich 腹水癌マウスに Mitomycin C と GABA とを投与せる場合の生存百分率曲線

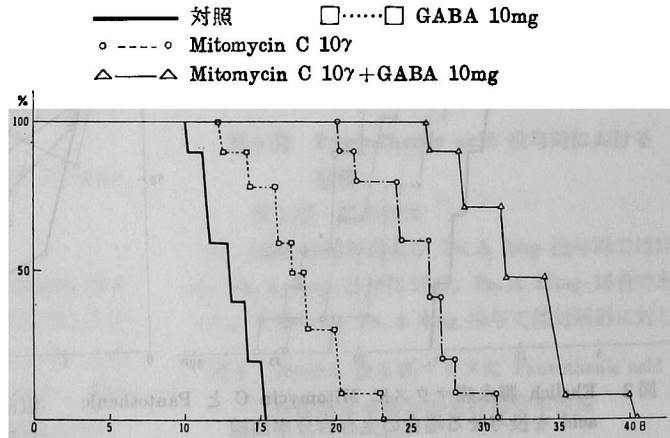
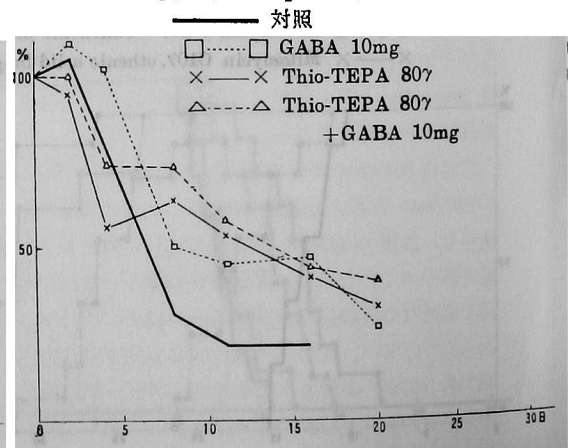


図8 Ehrlich 腹水癌マウスに Thio-TEPA と GABA 投与時の Properdin 値の変動



併用群では、Thio-TEPA 単独投与群との間に有意の差はみられず、夫々に19日と17日であつた。(図6)

3) GABA 10mg と MC. 併用群では、SD₅₀ が34日であり、MC. 単独投与群の27日に比し、明らかに延命作用がみられる。併用群の中には40日以上長期生存したものもある。(図7)

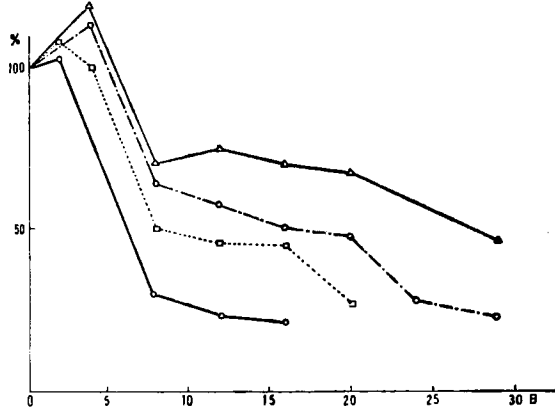
第2項 properdin 値の変動

1) GABA 単独投与群, Thio-TEPA 単独投与群でも対照群に比して、Pr. 値は明らかに高値に保もたれるが、Thio-TEPA と GABA 併用群では明らかに高値に保もたれている。(図8)

2) GABA と MC. 併用群では、Pr. 値低下が著明に阻まれ、腫瘍移植1週以降、むしろ上昇の傾向がみられる。

しかし腫瘍死のおこる20日以後においては、Pr. 値はふたたび下降を示すも、その程度は GABA 及び MC. の夫々の単独投与群に比し緩徐である。(図9)

図9 Ehrlich 腹水癌マウスに Mitomycin C と GABA 投与時の Properdin 値の変動



第3節 Vitamin K 投与時における影響

第1項 延命効果

1) SD₅₀は、無処置対照群13日、V. K 8mg 投与群12日、V. K 4mg 投与群15日、V. K 2mg 投与群17日であった。V. K 2mg 投与群に特に延命効果がみられ、対照群に較べて4日間の延命作用をみた。

図10 Ehrlich 腹水癌マウスに Thio-TEPA と Vitamin K を投与せる場合の生存百分率曲線

—○— 対照
 ○—○ Vitamin K 2mg
 △—△ Vitamin K 4mg
 ●—● Vitamin K 8mg
 ×—× Thio-TEPA 80γ
 ▲—▲ Thio-TEPA 80γ + Vitamin K 2mg



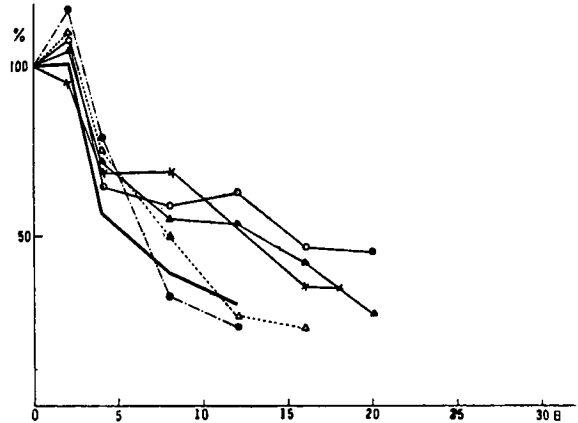
2) V. K 2mg と Thio-TEPA 併用群では SD₅₀ は、19日で、Thio-TEPA 単独投与群 SD₅₀ 17日に較べ延命効果は僅少であった。(図10)

第2項 properdin 値におよぼす影響

V. K 4mg, 8mg 投与群では対照群に比し、Pr. 値減少度はほとんど差がなく、10日目以後には対照群以下に低下する。V. K 2mg 投与群、及び併用群では、5日目以降多少とも Pr. 値低下の改善がみとめられたにすぎない。(図11)

図11 Ehrlich 腹水癌マウスに Thio-TEPA と Vitamin K 投与時の Properdin 値の変動

— 対照
 ▲—▲ Vitamin K 2mg
 △—△ Vitamin K 4mg
 ●—● Vitamin K 8mg
 ×—× Thio-TEPA 80γ
 ○—○ Thio-TEPA 80γ + Vitamin K 2mg



第4節 Orotic acid 投与時における影響

第1項 延命効果

Ehrlich 腹水癌マウスに、Or. A 4mg, 1mg 投与したところ、Or. A 4mg 投与群では、投与3~4日後に全例とも斃死した。Or. A 1mg 投与群は SD₅₀ 16日で、対照群に比し稍延命する。

2) Or. A 1mg と Thio-TEPA との併用群では SD₅₀ 15日で、Or. A 単独投与群に比べても、逆に早期に死亡する傾向をみとめた。Thio-TEPA 単独投与群に対しても、勿論より短命であり、延命効果はみとめられない。(図12)

第2項 properdin 値の変動

Ehrlich 癌移植後3日目以後、Pr. 値の急速な低下のおこることは、今迄の実験の場合と同様であり、Or. A 投与群は対照群に較べると5日以後低下の傾向は緩解せられている。Or. A と Thio-TEPA 併用群では、対照群に比し Pr. 値減少傾向は強い。(図13)

図12 Ehrlich 腹水癌マウスに Thio-TEPA と Orotic acid 投与時の生存百分率曲線

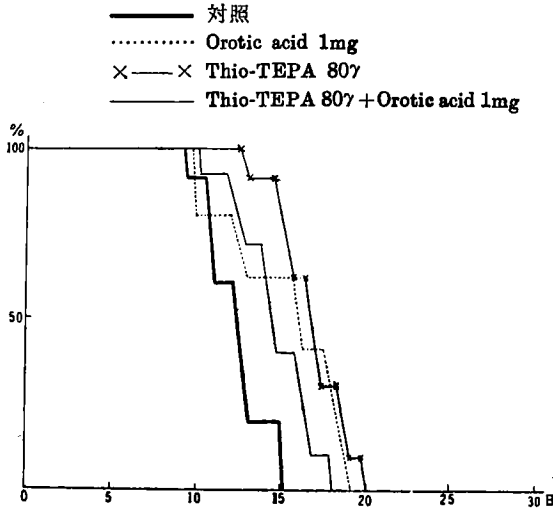
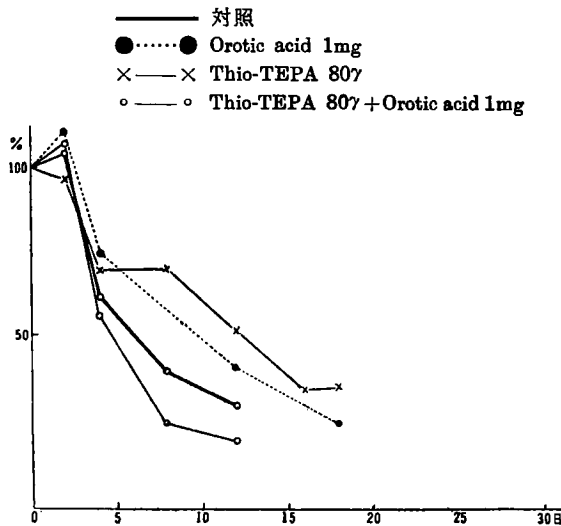


図13 Ehrlich 腹水癌マウスに Thio-TEPA と Orotic acid 投与時の Properdin 値の変動



第5節 諸種薬剤投与時の体重変化

対照群は腹水の増加につれて体重増加は著明となり死亡する。

1) Pa. A, V.K, GABA 単独投与においては、対照群に較べて、わずかに体重増加度が抑制せられるようであるが、有意の差はない。Or. A は体重の増加はおこらず、むしろ減少傾向をしめした。(図14)

図14 Pantothenic acid, Orotic acid, Vitamin K, GABA 併用時の Ehrlich 腹水癌マウスの平均体重変化

実験動物群	投 与 前	投与6日目	投与9日目
対 照	11.7±4.2 (g)	14.9±6.8 (g)	
Pantothenic acid	11.9±1.1	12.4±1.2	13.4±2.3 (g)
Orotic acid	12.3±1.1	11.6±1.3	10.4±0.6
Vitamin K	12.8±1.8	13.7±2.3	15.9±3
GABA	10.7±1.3	11.6±1.4	13.4±2.8

2) Thio-TEPA と Pa. A, GABA の併用の場合、対照群にくらべて、Thio-TEPAおよび併用群にはわずかな体重増加率の低下がみられた。(図15)

3) MC. と Pa. A, GABA の併用の場合、MC. および併用群には、体重増加はほとんどみられない。癌性腹水の増加も対照群に比較して少ない。(図16)

図15 Thio-TEPA と Pantothenic acid, GABA 併用時の Ehrlich 腹水癌マウスの平均体重変化

実験動物群	投 与 前	投与6日目	投与9日目	投与12日目	投与15日目
対 照	25.6 ± 1 (g)	25.3 ± 0.7 (g)	27.1 ± 1.1 (g)	27.7 ± 1.1 (g)	27.4 ± 1.5 (g)
Thio-TEPA	24.7 ± 2.3	23.9 ± 1.9	24.4 ± 2.5	26 ± 2.2	24.7 ± 2.7
Thio-TEPA + Pa. A	24.5 ± 1.5	22.9 ± 1.2	23.9 ± 1.4	25.1 ± 1.8	24.3 ± 2.9
Thio-TEPA + GABA	25.5 ± 0.5	25.5 ± 0.8	26.6 ± 1.6	25.2 ± 2.1	24.5 ± 3.8

図16 Mitomycin C と pantothenic Acid, GABA 併用時の Ehrlich 腹水癌マウスの平均体重変化

実験動物群	投 与 前	投与 6 日目	投与 9 日目	投与 12 日目	投与 15 日目
対 照	17.6 ± 3.4 (g)	19.3 ± 3.2 (g)	21.1 ± 2.1 (g)	20.6 ± 1.8 (g)	
Mitomycin C	18.4 ± 1.8	17.6 ± 1.3	17.5 ± 1.7	18.9 ± 3.2	20.4 ± 4.4 (g)
Mitomycin C + Pa. A	15.6 ± 4.4	14.8 ± 1.6	12.3 ± 2.7	13.5 ± 1.3	15.5 ± 2.3
Mitomycin C + GABA	16.2 ± 1.1	15.8 ± 1.2	14.5 ± 3	15.4 ± 2.9	15.9 ± 3.6

第4章 考案並びに綜括

生体内に発生し、増殖をつづけてゆく癌組織は、たえず生体を構成している正常組織から働きかけられ、同時にそれらに働きかえしていると考えられる。またこのような癌と宿主の平衡関係は、腫瘍の増殖につれて、種々の因子により打ち破られ、大きく変化してゆくと思われる。この問題の追求は、いろいろの角度から可能であろうが、ここでは宿主の癌に対する抵抗性を中心とした薬物療法（制癌剤と Pr. 上昇作用を有する薬剤）に焦点をしばつて考えてみることにする。

癌に対する化学療法も究極の目標は発癌の阻止にあることはいままでもない。しかし従来から知られている多くの制癌剤は、腫瘍組織の増殖を抑制するが、同時に正常組織へも作用して種々の有害なる影響を宿主にもたらす。制癌剤を投与する臨床家の立場からすれば、癌組織のみに選択的に作用し、正常組織には全く無害な制癌剤の出現が望まれるわけであり、事実このような方向に沿つて、各種制癌剤の追求がなされているわけであるが、残念ながら今日知られている各種の制癌剤は、殆んど、すべて副作用が強いため、しばしば必要量の制癌剤を投与出来ないことがある。しかも副作用の強いものほど、制癌効果が大きで、副作用のない制癌剤には、制癌効果も期待できないと考えられるような現状である。また実験動物腫瘍には、抑制的に作用して延命効果をもたらす制癌剤にしても、これが人体に用いられるときは、screening test が充分確立せられていないために、感受性の少ない制癌剤の投与せられる可能性が多分にあり、その結果、癌の増悪を来すとともに宿主の抵抗性も、著しく減弱されるということが報ぜられている³⁾。

一般に担癌生体の抗体産生能は、健康体に比して

低いという多くの報告があり⁴⁾⁻⁷⁾、stern⁸⁾によれば腫瘍発生に伴つて、あるいはこれに先行して抗体形成の低下がみとめられている。血清 properdin も Benacerraf⁹⁾ らによつて網内系から放出される可能性が明らかになり、担癌生体において、腫瘍増殖につれて著明な低下を来すという報告が続出している¹⁰⁾⁻¹²⁾。Troeh¹³⁾ らは Ehrlich 腫瘍を注射し、免疫した C57/BL マウスで $\alpha_2\gamma$ グロブリンの増量が起り、補体結合価が上昇し 2 日間続く。この時 pr. 値の低下が起つていることから、Pr. は特異抗体産生の Stimulator または pressor であろうと示唆している。

以上の所見からして、免疫方法やその他の薬剤を使用したりすることにより、宿主の癌に対する抵抗性を増強してやる事ができれば、制癌剤の副作用は著しく軽減されるとともに、制癌剤本来の働きが発揮できるのではないかと考えられる。たとえば、成田¹⁴⁾ らは、制癌剤投与時におこる抗体生産能の低下から個体の抵抗性の衰弱に言及しており、さらに藤浪、成田¹⁵⁾ らは腸チフス Coccigen を動物に注射することにより、全身免疫力を亢進させると、腫瘍発育を抑制するということが及び Carzinophilin 併用の場合には、その制癌剤の効果は、全身免疫力の亢進により増大すると報告している。石橋¹⁶⁾ らは、また骨髄移植などの方法により、生体内における抗癌因子の増強をはかるとともに、Mitomycin C 投与時の副作用の軽減化をねらつて有効なことをのべている。

従来網内系の機能亢進作用のみとめられているものに、非特異的療法といわれるワクチン、異種蛋白の注射のほか、適当量の放射線照射、副交感神経刺激、諸種ホルモン剤、vitamin 類、強肝解毒剤などがあげられるが、本実験でとりあげた Pr. 値上昇作用物質は、いずれも vitamin であり、網内系とも密接な関係をもつていることが想像される。

教室の龜山¹⁷⁾は血清鉄コロイド Fe^{59} を使用し、ラッセ末梢血 spot paper autoradiography をみた結果、Pa. A が抗癌剤と併用して、一番よく網内系を賦活復元するのを観察している。本実験で Pa. A が Ehrlich 腹水癌に対し、その増殖抑制的に働き、抗癌剤投与時の血清 Pa. A 値低下を抑制するとともに、抗癌剤の制癌効果を増強する働きを示したことは、網内系との関連性がある程度存在するものと想像される。しかし Pa. A の制癌効果を、ただ単に網内系に対する賦活作用だけで、解決しづけるのは困難なように思われる。佐藤、柚木¹⁸⁾ はラッセの DAB 肝癌発生過程に Pa. A を併用すれば、脂肪代謝の是正とともに、肝癌発生の著明な遅延をみとめている。Lewisohn¹⁹⁾ らは RⅢ 系マウス皮下への Carcinoma 2163 移植実験において、Pa. A 単独投与では、腫瘍増殖にほとんど影響を及ぼさないが、腫瘍移植に20%の阻止作用をもつ Yeast に Pa. A が併用された時には47%の腫瘍移植阻止をしめすことを報じている。また山下²⁰⁾ は Ehrlich 腹水癌マウスに Nitromin を投与する場合、Nitromin が特にSH酵素を阻害する事実から、同じSH酵素に属する CoA が Pa. A を与えることにより、その減少が抑制され、あるいは回復するであろうことを期待して、Nitromin に Pa. A の併用をこころみ、著明な延命効果のみとめるとともに、Pa. A が腫瘍細胞の産生する Toxohormon による悪液質の改善に強い役割を果していることを指摘している。

以上から考えて、Pa. A が担癌生体に投与されるなら、宿主の代謝面での改善が起るとともに Pr. 上昇を含めた宿主の抵抗性の増強をきたし、制癌効果を発揮するものと思われる。

GABA もまた Pr. 上昇作用を有する薬剤の一つであるが、その制癌作用についての報告はほかに見あたらない。森、高坂²¹⁾ は C^{14} GABA をマウスに静注した場合、肝ついで腎、副腎に GABA の濃度の上昇がおこることをみているが、GABA が網内系機能を亢進せしめるとの報告はない。GABA は健康動物にあつては、脳内に見出される物質であり、中枢神経機能に働くことが考えられる。森、高坂²²⁾ によると GABA は強力なる non-specific stressor の一つであり、家兎の副腎に働きかけ、その作用が下垂体を通じて行なわれるといわれる。GABA の Pr. 上昇作用や、制癌効果は、Hoff²⁴⁾ のという液性抵抗が間脳を含めた中枢支配のもとにあるということと関連しており、GABA が主体の防禦機構のうちでも

重要な因子として含まれると考えてもよからう。screening によつて得られた Pr. 上昇作用物質が、vitamin である以上、腫瘍組織の増殖に対する薬理作用も、また考慮されねばならない。各種の vitamin 欠乏が癌の増殖を低下させることが知られている。たとえば Ship²⁵⁾ らは Pa. A 欠乏食が腫瘍の発育に対し抑制的に作用することを報告しており、またマウス (CH₃系) の乳癌発生頻度が低いといわれる。biotin や vitamin B₆ 欠乏が Azo 色素肝癌発生を抑制するということが報ぜられている²⁶⁾⁻²⁸⁾。また抗 vitamin 剤による B₂ 及び B₆ 欠乏状態は、マウスのリンパ肉腫の増殖を抑制することも知られている。以上のように vitamin 欠乏の場合には、かなり腫瘍との関係が詳しく調べられているが、過剰に投与せられた場合に関しては、ほとんど知られていないといつてよい。

荒木³⁰⁾ らは Ehrlich 癌マウスに移殖後1~6日目まで、毎日4~128mg/kg の Orotic acid を腹腔内投与し、いずれも腫瘍増殖が盛んであり、腹水中の腫瘍細胞数が増加していることをみている。この場合は vitamin を腹腔内に注入したわけで、おそらく宿主が利用する前に、腫瘍がこれを利用し、腫瘍の増殖に有利に働いたと考えられる。また Orotic acid を単味で動物に与える時は脂肪肝ををこさせて、逆に肝を傷害するということが報告³¹⁾せられており、腫瘍増殖につれて、Toxohormon が増加してくると相まつて、宿主の肝機能障害をおこすことも考えられる。本実験に関しては、Orotic acid の場合、Ehrlich 癌に対して延命効果にみるべきものはなかつた。

なお、V. K と腫瘍に関する研究では、浅原³²⁾ は C₃ 系マウスに 3,4-Benzpyren の0.3% Aceton 溶液の滴下による実験的皮膚癌の発育に及ぼす V. K の影響について観察している。腫瘍発生率は早期では V. K 併用群に少々低いが、後期には逆の関係さえ見られ、腫瘍の発生迄の平均潜伏期間、腫瘍の発育状況について著差はみとめていない。本実験においても V. K は Ehrlich 腹水癌に対してきほどの制癌効果のみとめることはできなかつた。

また担癌生体に、上記の Pr. 上昇薬剤を、制癌剤と併用投与するさい、その用い方により差がでてくる。Pa. A Thio-TEPA を Ehrlich 腹水癌移植後24時間より同時投与すると、その SD₅₀ が19日であるのに対し、癌移植後1時間して、先ず Pa. A を投与し、24時間後より Thio-TEPA を投与する併用群では、

SD が22日と延長する。このことは Pr. 値の変化にも反映されている。同様な結果は、Mitomycin C との併用実験でも得られた。これらの事実は、癌初期には弱いながらも Pr. 系を含めた生体の抗腫瘍性因子が、かなり重要な意味をもっていることをしめすものである。

Pr. 上昇作用を有する薬剤は、癌の発育を抑制し、制癌剤と併用すれば、その制癌効果を増す傾向がある。少くとも Pa. A や GABA はかなり有効であり、臨床応用の期待も大きい。

第5章 結 論

Pr. 値上昇作用を有する Pantothenic acid, GABA, Orotic acid 及び Vitamin K を、Ehrlich 腹水癌マウスに単独投与、あるいは制癌剤たる Thio-TEPA, Mitomycin C と併用して次の結論をえた。

1) Pa. A 及び GABA の単独投与は、担癌マウ

スの血清 Pr. 値低下を阻むとともに、非投与群に比しかなりの延命効果をもたらした。これら薬剤上記制癌剤を併用投与すると、その制癌効果及び Pr. 低下阻止作用はさらに助長される。

2) 制癌剤と併用するさい、同時投与するよりも、Pr. 上昇薬剤を制癌剤に先んじて投与しておく方が血清 Pr. の低下も軽度であり、延命効果も大である。

3) Orotic acid 及び Vitamin K は、担癌マウスに単独投与しても、制癌剤と併用投与しても、延命効果は少く、血清 Pr. 低下阻止効果も少い。

4) Pr. は抗腫瘍性因子の1とは思はれるが、これら薬剤の制癌効果を pr. 上昇作用と直接関連づけることは出来ない。

稿を終るにのぞみ御指導、御校閲を賜わつた陣内教授、および田中教授に深甚の謝意を表するとともに、御援助を賜わつた折田博士に感謝する。

文 献

- 1) Spicer, D.S. et al.: J. Biol. Chem., 234, 838~840, 1950.
- 2) Orita, K.: Acta Med. Okayama, 15, 22~38, 1961.
- 3) 今永一: 外科治療, 6, 553~557, 1962.
- 4) Wharton, D. R. A.: Cancer Res., 11, 127~133, 1951.
- 5) Malmgren, R. A.: J. Nat. Cancer Inst., 12, 807~818, 1952.
- 6) Larson, D. L.: J. Clin. Invest., 32, 317~321, 1953.
- 7) Stern, K.: J. Nat. Cancer. Inst., 24, 1319~1339, 1960.
- 8) Stern, K.: Reticuloendothelial Structure and Funktion, Ronald press Company, 1960.
- 9) Benacerraf, B. et al.: Fed. Proc., 16, 860~867, 1957.
- 10) Southam, G.M. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 96, 596~601, 1957.
- 11) Rottino, A. et al.: Cancer. 11, 351~353, 1958.
- 12) Myerburg. R.J.: Amer. J. Clin. Path., 31, 415~418, 1959.
- 13) Troeh, M.R. et al.: Prcc. Soc. exp. Biol. & Med., 109, 51~54, 1962,
- 14) 成田英明: 名市大医誌, 9, 300~325, 1958.
- 15) 藤浪修一, 盛田英明: Gann, 48, 340~342, 1957.
- 16) 石橋幸雄: 日本臨床, 18, 2754~2766, 1960.
- 17) 田中早苗, 亀山英之 他: 消化器の臨床, 4, 571~586, 1963.
- 18) 佐藤八郎 他: 第17回癌学会報告, 1958,
- 19) Lewisohn, R. et al.: Science. 94, 70~71, 1941.
- 20) 山下忠裕: 鹿児島大医誌, 10, 1819~1846, 1959,
- 21) A. Mori and M. Kosaka: Folia. Psychiatrica et Neurologica Japonica, 15, 92~97, 1961,
- 22) A, Mori and M, Kosaka: J. Neurochem, 7, 313~316, 1961.
- 23) M. Kosaka and A. Mori: J. Neurochem, 8, 152~156, 1961.
- 24) Hoff, F.: Medicine of Japan in 1959. 2, 116~124, 1959.
- 25) Ship, A. G. et al.: Cancer, 11, 933~937, 1958.
- 26) Miner, D. L. et al.: Cancer Res., 3, 296~302, 1943.
- 27) Burk, D. et al.: ibid, 3, 130~131, 1943.
- 28) Kline B. E. et al.: ibid, 5, 641~643, 1945.
- 29) Stoerck, H. C. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 70, 703~704, 1949.
- 30) 荒木正哉 他: ビタミン, 19, 567~571, 1960.

- 31) Standerfer, S.B. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 90, 270~271, 1955. 32) 浅原一夫: 福岡医学誌, 48, 672~680, 1957.

Experimental Studies on Humoral Resistant Factors and Cancer

2. Effects of the agents, that elevate the serum properdin level, on cancer-bearing animals

By

Kazutada Miyake

Department of Surgery Okayama University Medical School Okayama, Japan
(Director: Prof. S. Tanaka)

Author's Abstract

In order to see the effects of the drugs that elevate the serum properdin level on cancer-bearing animals, pantothenic acid (PaA), GABA, orotic acid (OrA), and vitamin K were given singly to mice bearing Ehrlich ascites carcinoma or these were concurrently administered with such anticancer drugs as Thio-TEPA and mitomycin C. The results of this study are given in the following.

1. The administration of PaA or GABA alone not only prevents the fall in the serum properdin level but also prolongs the survival time of cancer bearing animals as compared with the control group not given such treatment. When these drugs are used concurrently with the anticancer agents mentioned above, the anticancer effect and the preventive effect on the diminution in the properdin level are further enhanced.

2. Orotic acid and vitamin K have been found to have not much effect as to prolong the survival time nor to prevent the fall in the serum properdin level, whether given alone or concurrently with the anticancer agents.

3. In the concurrent use of anticancer agents, it has been demonstrated that a greater effect of prolongation of survival time as well as prevention of the fall in the serum properdin level is attained when the properdin level-raising agent is administered prior to the administration of anticancer drug.

4. Although properdin seems to be one of the anticancer factors, the anticancer effect of these drugs cannot be directly connected to the action to elevate properdin level.
