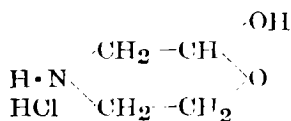


7回皮下に注射しその移植癌に及ぼす作用を対照群のものと比較検討した。第一表 III に示すように両群の平均体重は対照群 12.3g, 注射群 12.5g で注射による体重の減少は認められない。移植癌の陽性率は対照群 87%, 注射群 78% で多少低下しているが癌抑制率は +31% を示し本剤は癌腫の発育を抑制している。

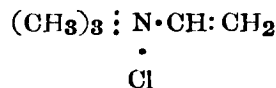
(4) β -Oxyethylamino-acetaldehyde-lactone 塩酸塩¹⁴⁾



癌腫を移植した廿日鼠に β -Oxyethylamino-acetaldehyde-lactone 塩酸塩の水溶液(40mg/c.c.)

0.3c.c. づつ毎日腹腔内に 6 回注射しその作用を対照群のものと比較検討した。第一表 IV に示すやうに両群の平均体重は対照群 14.3g, 注射群 15.5g で移植癌の陽性率は対照群 83%, 注射群 81% で何等の影響を示さない。なほその癌腫発育抑制率は +7% で実験誤差の範囲内の価で制癌作用は認められない。

(5) Trimethyl-vinyl-ammonium chloride¹⁵⁾



L. D. = 65mg/kg

癌腫を移植した廿日鼠に Trimethyl-vinyl-ammoniumchloride の水溶液(2mg/c.c.)0.1c.c. づつ毎日一回皮下に 12 日間注射しその作用

第一表

被験化合物	実験番号	対 照 群					注 射 群					
		被移植廿日鼠(匹)	陽性廿日鼠(匹)	陽性率(%)	平均癌重量(瓦)	平均体重(瓦)	被移植廿日鼠(匹)	陽性廿日鼠(匹)	陽性率(%)	平均癌重量(瓦)	平均体重(瓦)	癌抑制率(%)
I		31	25	83	1.60	12.7	40	30	75	1.26	12.4	+21
II	1	25	22	88	1.62	12.7	35	26	74	1.20	12.6	+25
	2	29	23	79	1.45	14.1	37	26	70	0.93	15.0	+35
	3	30	24	80	1.71	12.7	44	33	75	0.88	11.0	+49
	計	84	69	83	1.60	13.1	116	85	73	0.98	12.7	+39
III	1	20	17	85	1.40	12.0	19	15	79	0.92	11.8	+34
	2	12	11	92	1.12	12.8	13	10	77	0.86	13.7	+23
	計	32	28	87	1.29	12.3	32	25	78	0.89	12.5	+31
IV		36	30	83	0.84	14.3	36	29	81	0.78	15.5	+7
V	1	21	19	90	1.36	13.9	26	20	77	0.62	16.0	+54
	2*	9	9	100	1.47	18.6	10	8	80	0.80	22.3	+46
	3*	5	4	80	1.08	19.2	7	7	100	0.91	19.0	+16
	4	30	27	90	0.90	14.5	40	28	70	0.52	16.5	+42
	計	65	59	91	1.14	15.2	83	63	76	0.63	17.4	+45

* 五回陽性選別飼育愛知産廿日鼠⁽¹⁸⁾を使用

I = Trimethyl-ethylal-ammoniumchloride

II = β -Oxyethylamino-acetaldehyde-monoacetal-lactone-dimethyl-ammoniumchloride

III = β -Oxyethylamino-acetaldehyde-lactone-dimethyl-ammoniumchloride

IV = β -Oxyethylamino-acetaldehyde-lactone 塩酸塩

V = Trimethyl-vinyl-ammoniumchloride

を対照のものと比較検討した。第一表Vの如く両群の平均体重は対照群 15.2g, 注射群 17.4g で本剤の毒性による体重の減少は認められない。移植癌陽性率は対照群91%, 注射群 76%で注射群の陽性率は明かに対照群より低い価を示す。なほその癌腫の抑制率は+45%で著明な癌腫の発育抑制作用が認められる。

総括及び考按

以上の実験成績を総括すると第二表の如くであるが、なほ参考のために従来研究されたアミン化合物の中で重要なものを一括し第三表に示した。第二第三表で明かなように6, 7, 8と1, 2, 3, 5, 13とを比較すると前者はいずれも制癌作用ないが後者はいずれも制癌作用がある。これによつてその制癌作用はアミ

ノ基の存在に基くものでなく、アミノ基に結合する Acetaldehyde 基, Vinyl 基, Chlorethyl 基にもとづくものゝようである。一般に化学的活性な原子団と結合したアミン化合物の中に癌腫を抑制する作用をもつものがある。

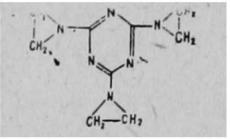
次に 1—4 はいずれも Acetaldehyde-amine で、4 以外は少し制癌作用をもっている。従つてアミン体の N に結合する原子又は原子団は水素よりも Methyl 基の方が一層有効に作用すると考へられ、この様な関係が 10 と 12 の間にも見られる。次に制癌度は $1 < 2 \div 3 < 5$ の順に強力で発癌阻止作用も大体これと比例している。1 は 1 個の Acetaldehyde 基と結合した Methylamine で、2, 3 は 1 個の Acetaldehyd 基及び 1 個の Hydroxyethyl 基と結合した Methylamine である。従つて Acetaldehyde-amine の N に結合する原子団は

第 二 表

番号	化 合 物	L. D. mg/kg.	癌発育 抑制率	癌発生* 阻止率
1	Trimethyl-ethylal-ammonium-Chloride (CH ₃) ₃ : N-CH ₂ ·CHO Cl	150	+21	+ 9
2	β-Oxyethylamino-acetaldehyde-monoacetal-lactone-dimethyl ammoniumchloride $(CH_3)_2 : N \begin{cases} CH_2-CH-OC_2H_5 \\ \quad \quad \\ \quad \quad O \end{cases}$ Cl	400	+39	+12
3	β-Oxyethylamino-acetaldehyde-lactone-dimethylammoniumchloride $(CH_3)_2 : N \begin{cases} CH_2-CH-OH \\ \quad \quad \\ \quad \quad O \end{cases}$ Cl	400	+31	+ 9
4	β-Oxyethylamino-acetaldehyde-lactone $H \cdot N \begin{cases} CH_2-CH-OH \\ \quad \quad \\ \quad \quad O \end{cases}$	-	+ 7	+ 2
5	Trimethyl-vinylammoniumchloride (CH ₃) ₃ : N · CH : CH ₂ Cl	65	+45	+16

* 癌発生阻止率 = $\frac{\text{対照群陽性率} - \text{注射群陽性率}}{\text{対照群陽性率}} \times 100$

第三表

番号	化合物	L. D. mg/kg.	癌抑制作用
6	Trimethylamine ⁽¹⁹⁾ N : (CH ₃) ₃	-	(-)
7	Ethylenediamine ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	-	(-)
8	Triethanolamine ⁽²¹⁾⁽²²⁾ N : (CH ₂ CH ₂ OH) ₃	-	(-)
9	Urethan ⁽¹⁾⁽²⁾ NH ₂ -CO-OC ₂ H ₅	-	(#)
10	bis-Chlorethylamine ⁽⁶⁾ H·N : (CH ₂ -CH ₂ Cl) ₂	-	(-)
11	Dimethyl-chlorethylamine ⁽⁴⁾⁽⁷⁾ (CH ₃) ₂ :N·CH ₂ -CH ₂ Cl	30~50	(-)
12	Nitrogen-mustard ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽¹¹⁾ CH ₃ ·N : (CH ₂ -CH ₂ Cl) ₂	3	(#)
13	tris-Chlorethylamine ⁽⁷⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾ N : (CH ₂ ·CH ₂ Cl) ₃	3	(#)
14	2, 4, 6. Triethylene-imino-s-triazine ⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽²³⁾ 	5	(#)

Methyl 基よりも Hydroxyethyl 基の方が抑制作用を一層強くあらはすものと考えられる。一方 8 には制癌作用ないが 13 にはある。従つて Hydroxyethyl 基より Chlorethyl 基の方が一層強い作用をあらはす。更に 2 と 3 の構造上の差異は、2 は Acetaldehyde 基が Acetal となつてゐるが、3 は Acetal になつてゐない。従つて Acetaldehyde が Acetal となつても制癌作用に影響しない。1 は、1 個の Acetaldehyde と結合した Methylamine で制癌作用をあらはすが、1 個の Chlorethyl と結合した Methylamine (11) は制癌作用なく、2 個の Chlorethyl 基と結合したもの (12) にはある。従つて、Chlorethyl 基よりも Acetaldehyde 基の方が効力が大である。1 と 5 に見る如く N に結合する原子団は Acetaldehyde 基より Vinyl 基の方が制癌作用大なることがわかる。以上の結果から、

アミン体の N に結合する原子或いは原子団は $\text{H} < \text{CH}_3 < \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} < \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl} < \text{CH}_2 \cdot \text{CHO} \div \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \begin{cases} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{OH} \end{cases} < \text{CH} : \text{CH}_2$ の順に益々強い制癌作用を示し一般に化学的活性な原子団ほど強い制癌作用を示す。

結 論

Trimethyl-ethylal-ammoniumchloride, β -Oxyethylamino-acetaldehyde-monoacetal-lactone-dimethyl-ammoniumchloride, β -Oxyethyl-amino-acetaldehyde lactone-dimethyl-ammoniumchloride 及び Trimethyl-vinyl-ammoniumchloride はいずれも制癌作用を有し且つ移植癌の発生を阻止する。従来悪性腫瘍の発育を抑制すると認められている諸種アミン化合物に就いての研究報告を参照するとその化学構造と制癌作用との関係は、アミン化合物の N に結合する

原子若しくは原子団が $-H<-CH_3<-CH_2\cdot CH_2\cdot$
 $OH<-CH_2\cdot CH_2Cl<-CH_2\cdot CHO\div -CH_2\cdot$
 $CH\begin{cases} OC_2H_5 \\ OH \end{cases} <-CH:CH_2$ の順でより強い制
 癌作用をあらはす。

稿を了るに当り終始御懇篤なる御指導に御校閲
 を賜つた恩師清水教授に心から感謝の意を表す。尙
 貴重なる資料を賜はりし横尾晃教授に深謝す。
 (文部省科学研究費による)

文 献

- 1) L. W. Law : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **66** : 158 (1947)
- 2) H. E. Skipper & C. E. Bryan : J. Nat. Cancer Inst. **9** : 391 (1949) J. Biol. Chem. **177** : 941 (1949)
- 3) F. L. Rose, J. A. Hendry & A. L. Walpole : Nature **165** : 993 (1950)
- 4) J. H. Burchenal, R. A. Lester, J. B. Riley & C. P. Rhoads : Cancer **1** : 399 (1948)
- 5) M. M. Huguley, M. J. McLennen & L. C. Lima : Ann. Internal. Med. **27** : 529 (1947)
- 6) D. M. Shapiro, A. Goldin, B. H. Lading, A. D. Bergner, F. Faiman & B. Goldberg : Cancer **2** : 100 (1949)
- 7) 石館守三, 桜井鉄夫, 吉田富三, 佐藤春郎, 小林好吉 : 癌 **43** : 170 (1952)
- 8) J. H. Burchenal, S. F. Jhonstone, C. C. Stock, M. L. Crossley & C. P. Rhoads : Cancer Res. **10** : 208 (1950)
- 9) E. Paterson & J. Boland : J. Cancer **5** : 28 (1951)
- 10) J. H. Burchenal, M. L. Crossley, C. C. Stock & C. P. Rhoads : Arch. Biochem. **26** : 321 (1950)
- 11) L. O. Jacobson, C. L. Spurr, E. S. Guzman Barron, T. Smith, C. Lushbaugh & G. F. Dick : J. Am. Med. Assoc. **134** : 263 (1946)
- 12) E. Fisher : Ber. d. Chem. **26** : 469 (1893)
- 13) 横尾晃 : 東京工業大学々報 **13** : 13 (1948)
- 14) 横尾晃 : 未発表
- 15) J. Bode & E. Schmidt : Ann. d. Chem **140** : 311 (1866)
- 16) C. L. Spurr, L. O. Jacobson, T. R. Smith & E. S. Guzman Barron : Cancer Res. **7** : 51 (1947)
- 17) A. Dougherty, A. Gilman, L. Goodman & J. Dougherty : An Index of Tumor Chemotherapy, by H. M. Dyer (1949)
- 18) 小坂順造 : 本誌
- 19) M. J. Chear : Am. J. Cancer **25** : 66 (1935)
- 20) E. Boyland : Bioch. J. **35** : 1283 (1941)
- 21) F. C. Turner : An Index of Tumor Chemotherapy, by H. M. Dyer (1949)
- 22) F. C. Turner : J. Nat. Cancer Inst. **4** : 265 (1943)
- 23) J. H. Burchenal, S. F. Jhonston, M. A. Cremer, L. F. Webber & C. C. Stock : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **74** : 708 (1950)
- 24) 小坂順造 : 本誌