

Title	Cytotoxic alkylating agentの毒性とreserpine作用について
Author(s)	木村, 拓
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28927
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	木 村 拓 き むら ひろし
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 9 1 5 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 3 月 28 日
学位授与の要件	歯学研究科歯学基礎系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Cytotoxic alkylating agent の毒性と reserpine 作用について
論文審査委員	(主査) 教授 山本 巖 (副査) 教授 永井 巖 教授 竹田 義朗

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は cytotoxic alkylating agent である nitrogen mustards 及び myleran による致死が reserpine 前処置により抑制されることを見出したので、更なるその抑制機作について、生体アミン特に serotonin level との関連において、特に代表的な Nitromin (methyl-bis (β -chloroethyl) amine N-oxide, nitrogen mustard N-oxide) を中心として検討を加えたものである。

alkylating agent による致死に対する諸種薬物の影響及び serotonin 定量には dd 系雄性マウス (15g前後) を、吉田肉腫移植には呑竜ラット(100g前後)を用いた。使用した薬物は、nitrogen mustard, myleran, Nitromin, chlorpromazine, Dopa, 5-hydroxytryptophan (5-HTP) iproniazid 及び serotonin で myleran, Dopa 及び 5-H T P は 1% CMC 懸濁液とし、それ以外の薬物はすべて脱イオン水に溶解希釈した。なお薬物の投与はすべて腹腔内注射とした。LD₅₀ の算定は、1群10匹以上の上記マウスを使用し、山本らの10日間観察の方法に従い、Litchfield-Wilcoxon 法により求めた。serotonin 定量は上記マウスの全脳並びに小腸内 serotonin を Bogdanski らの方法に従い Farrand Fluorometer (model A) を用いて行なった。Nitromin の吉田肉腫治療効果の判定は上記、ラットに吉田肉腫移植24時間後に Nitromin 各用量を1回投与し、以後60日間生存したものを反応陽性とし、Litchfield-Wilcoxon 法により ED₅₀ を求めて行なった。

実験結果は概略次の如くである。

1) マウスにおける Nitromin の LD₅₀ は 135 (119~152) mg/kg であった。reserpine 0.1~2.0 mg/kg 同時から40時間前処置の観察において、reserpine 1mg/kg 6~12時間前処置は、Nitromin の致死率を最小にし、reserpine 1mg/kg 6時間前処置で Nitromin の LD₅₀ は 220 (176~268) mg/kg に上昇した。

2) reserpine 1 mg/kg 6時間前処置により nitrogen mustard の LD₅₀ 2.9 (2.3~3.6) mg/

kg は 3.6 (2.3~4.9) mg/kg となった。又 myleran の LD₅₀ は 50 (41~62) mg/kg から 100 (83~121) mg/kg に上昇した。

3) tetrabenazine 50mg/kg 2時間前処置により Nitromin の LD₅₀ は 180 (136~238) mg/kg に上昇した。一方, chlorpromazine 1.25~20 mg/kg 同時から8時間前処置において, Nitromin 致死の抑制は認められなかった。

4) reserpine 投与24時間前に iproniazid 200 mg/kg を与えておくと, reserpine (1 mg/kg 6時間前処置) による Nitromin 致死抑制が認められなくなった。即ち Nitromin の LD₅₀ 135 (119~152) mg/kg が reserpine 前処置により 220 (176~268) mg/kg となり, iproniazid+reserpine では 94 (75~119) mg/kg となった。

5) reserpine (1 mg/kg 6時間前処置) 後, 5-HTP 50 mg/kg 30分前処置では, Nitromin の LD₅₀ は 125 (99~158) mg/kg となり, Nitromin 単独の場合と有意の差を認めなかった。

6) reserpine (1mg/kg 6時間前処置) 後, Dopa 50 mg/kg 30分前処置では, reserpine による Nitromin 致死抑制を認め, Dopa を更に 100 mg/kg に増量しても Nitromin の LD₅₀ に変動を認めなかった。即ち Dopa 50 mg/kg の場合 Nitromin の LD₅₀ は 180 (113~288) mg/kg Dopa 100 mg/kg の場合は 185 (152~226) mg/kg であった。

7) serotonin creatinine sulfate 100 mg/kg 同時投与における Nitromin の LD₅₀ は 94 (75~121) mg/kg となり, Nitromin 単独の LD₅₀ より下降した。Dopa 50mg/kg 30分前処置における Nitromin の LD₅₀ は 135 (108~169)mg/kg で Nitromin 単独の場合と同値であった。

8) reserpine 1 mg/kg による Nitromin 致死抑制は, reserpine 1 mg/kg 投与後の脳 serotonin 値の低下と経時的にはほぼ一致し, 小腸 serotonin 値とは経時的な平行性を認めなかった。

9) tetrabenazine 50 mg/kg による Nitromin 致死抑制は tetrabenazine 50 mg/kg 投与後の脳 serotonin 値の低下と経時的にはほぼ一致した。tetrabenazine 投与後小腸 serotonin 値の低下は認められなかった。

10) reserpine 1 mg/kg 6時間前処置により脳 serotonin 値は, 無処置動物の約30%にまで低下したが, iproniazid 200 mg/kg を reserpine 1 mg/kg 投与24時間前に与えておいた場合は無処置動物の値と有意の差が認められなかった。

reserpine 1 mg/kg 投与5.5時間後 5-HTP 50mg/kg を与えると, 30分後に脳 serotonin 値は無処置動物の値迄回復がみられた。

11) ラットにおける Nitromin の LD₅₀ は80 (59~144) mg/kg であったが, reserpine 0.5 mg/kg 12時間前処置で 120 (92~156) mg/kg に上昇した。吉田肉腫に対する Nitromin の ED₅₀ は 6.8 (5.4~8.6) mg/kg で, Nitromin の LD₅₀ の上昇を示した reserpine 0.5 mg/kg 12時間前処置でも Nitromin の ED₅₀ は 6.8 (5.4~8.6) mg/kg で reserpine の影響は全く認められなかった。

以上, 生体アミン遊離物質である reserpine や tetrabenazine が Nitromin 致死を抑制したこと, 一方 chlorpromazine では Nitromin 致死抑制がみられなかったこと, 及び iproniazid 前処置により reserpine の Nitromin 致死抑制作用が消失したことは, reserpine の Nitromin 致死抑

制と生体アミンの動向との関連性を示唆するものである。

更に reserpine 投与後 5-HTP を与えることにより体内 serotonin level を回復させると reserpine の Nitromin 致死抑制作用が消失したが, reserpine 投与後 Dopa を与えても reserpine の致死抑制作用は失われないこと, reserpine あるいは tetrabenazine 投与後脳 serotonin level の低下した時に Nitromin を与えた際, Nitromin 致死が抑制されること, 及び serotonin 併用により Nitromin 致死が増強されることから, reserpine の Nitromin 致死抑制は, 生体アミンのうち特に脳 serotonin level の低下と密接な関連性を有するものと思われる。

論文の審査結果の要旨

制癌剤の毒性発現機作の解明とその軽減は薬理学的にも臨床的にも重要な問題である。本研究は cytotoxic alkylating agent である nitrogen mustards 及び myleran による致死が reserpine 前処置により抑制されることを見出し, 更にその抑制機作について生体アミンとの関連において, 特に代表的な Nitromin を中心として検討を加えたものである。その結果 Nitromin によるマウス致死が生体アミン遊離物質である reserpine 及び tetrabenazine により抑制され, この抑制作用は monoamine oxidase 阻害剤である iproniazid 前処置により消失したこと, そして reserpine 投与により低下した生体アミン level のうち serotonin level を回復させると reserpine の致死抑制作用は消失したが catecholamine level を回復させてもこの抑制作用は消失しなかったこと, 更に reserpine 投与後の脳 serotonin level の低下と reserpine の致死抑制作用との平行性が定量的に把握出来たが小腸の如き末梢の serotonin level とは無関係であることが明らかとなった。即ちこれらの実験事実は, reserpine の Nitromin 致死抑制作用が生体 amine level のうち特に脳 serotonin level の低下と密接な関連性を有することを示すもので, このことは cytotoxic alkylating agent の毒性発現機作の解明及びその軽減の重要な手がかりとなるものであり学位論文として充分価値あるものと認める。