

Title	担癌動物の鉄代謝に対する二、三制癌薬の作用態度
Author(s)	明石, 章
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28939">https://hdl.handle.net/11094/28939</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【 3 】

氏名・(本籍)	明石章 あか し あきら
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 8 1 4 号
学位授与の日付	昭和 40 年 12 月 9 日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	担癌動物の鉄代謝に対する二、三制癌薬の作用態度
論文審査委員	(主査) 教授 羽野 寿
	(副査) 教授 青木 大 教授 滝浦 潔

論 文 内 容 の 要 旨

担癌による全身の変調のうち肝 Catalase-活性の低下現象は宿主組織に於ける鉄代謝の混乱と共軛して惹起され、ひいては癌悪液質の発現にもつながる本質的な問題である。それにも拘らず担癌という宿主側の病態、特に鉄代謝の異常性に対する制癌性薬物の作用態度についての研究は乏しく、かかる病態を改善し得る薬物の基礎的な問題を解くための端緒を得る必要がある。

以上の観点から著者は癌とその宿主の病態に対する癌化学療法剤の意義を追究する目的で、担癌動物に於ける Heme-合成並びにこれに関連した鉄代謝を指標として、鉄代謝を介しての癌-宿主関係の場に於ける制癌性発現機作の一端を窺うことにした。

実験には主にマウスに Ehrlich-腹水癌を移植して用いた。

第 1 章 正常及び担癌動物の肝臓並びに癌細胞に於ける  $\delta$ -Aminolevulinic acid ( $\delta$ -ALA) 代謝と制癌薬の影響に就いて

Porphyrin-合成の前駆物質である  $\delta$ -ALA は  $\delta$ -ALA dehydrase によって Porphobilinogen となり、更に Protoporphyrin を経て Heme が合成される。また別に  $\delta$ -ALA は核酸合成の前駆物質である 4-Aminoimidazole-5-carboxamide (AICA) からの Purine-合成に於ける  $C_1$ -供与体となるもので、 $\delta$ -ALA は Porphyrin-合成及び Purine 合成に於ける中間代謝物質としての占める役割は極めて大きく、癌細胞の増殖と宿主との代謝に重要な意義を有するものと推察される。そこで著者は正常及び担癌動物の肝臓並びに癌細胞に於ける  $\delta$ -ALA 代謝について比較検討し、それに対する制癌薬の影響を併せ検索した。

その結果、 $\delta$ -ALA 代謝の第一段階に関与する  $\delta$ -ALA dehydrase 活性は正常肝>担癌肝>癌細胞の順に低下していることを認めた。本実験に用いたアルキル化剤、プリン並びに葉酸拮抗物質は in vitro で正常マウス肝の本酵素活性に対して著明な影響を与えなかった。また  $\delta$ -ALA が  $C_1$ -供

与体となる AICA からの Purine-合成能を同様に比較検討したところ、癌細胞>担癌肝≒正常肝の順であった。因みに Ehrlich-担癌マウスに AICA を投与すると、腫瘍の増殖をかなり著明に促進した。また Purine-合成能の最も高かった癌細胞について in vitro で制癌薬の影響を検討したところ、葉酸拮抗物質がこの反応を強く阻害した。

担癌動物肝の  $\delta$ -ALA dehydrase-活性は上述の如く低下しているが、これと同時に血清鉄及び Hemoglobin-量も減少し、血清銅は逆に上昇しているのが認められた。癌移植24時間後から与えた制癌薬のうち、アルキル化剤の Thio-TEPA 或いは RC-4 では上述の担癌時にみられる代謝変動はその制癌効果と平行して速やかに正常値にまで回復し、プリン拮抗物質の 6-Mercaptopurine では  $\delta$ -ALA dehydrase-活性及び血清銅は正常値に回復するが、血清鉄及び Hemoglobin-量の低下は更に強くなる傾向を示した。また Ehrlich-癌に対して殆んど無効な葉酸拮抗物質の Aminopterin は上記の担癌時の変動を回復し得なかった。

以上の成績は本実験に使用した制癌薬の効果と担癌によるこれらの代謝変動を正常値の範囲にまで回復させる効果との間には、薬物の種類によって必ずしも一定の関係が得られないことを示しているが、低下した肝  $\delta$ -ALA dehydrase-活性の正常化と制癌効果とがよく平行したことから、制癌性物質の効果を判定する上で本酵素活性は一つの指標となり得るものと考えられる。

このように担癌動物の肝  $\delta$ -ALA dehydrase-活性及び血清鉄が減少しており、Heme-合成の障害が窺われたので、Iron-protoporphyrin chelating enzyme が関与する Protoporphyrin と 2 価鉄イオンからの Heme-合成反応を正常及び担癌マウス肝臓並びに Ehrlich-癌細胞について比較検討した。その結果、担癌マウス肝の本酵素活性は正常と変わりなく、Ehrlich-癌細胞では前二者に比べて低下した。このことは担癌動物の肝では少なくともこの反応に関与する鉄の利用障害がないことを示唆するものであり、Heme-合成の障害は主に  $\delta$ -ALA dehydrase-活性の低下及び後記 Non-hemin 鉄の減少に基因するものと想われる。

## 第2章 二、三鉄化合物と制癌薬との併用効果並びに関連鉄代謝の動態に就いて

宿主生体側の状態が癌細胞の増殖に大きい影響を与えるので、制癌薬は宿主側に対しても良影響を与えることがのぞまれる。

そこで担癌動物の種々の代謝異常に常に先行して現われる鉄代謝の異常を、癌移植早期に鉄化合物によって可及的正常値に維持させ、このような状態で制癌薬を与えてその制癌効果をより強化し得るか否かを検討した。即ち鉄化合物のうち毒性の少ない Ferrous glucuronate, Ferrous fumarate 及び Ferric glucuronate を使用し、制癌薬の治療効果への影響と併せて関連鉄代謝の動態について検索した。

鉄化合物はそれぞれ単独投与では全く延命効果を示さなかったが、アルキル化剤の Thio-TEPA 或いは RC-4 と 2 価鉄化合物の併用は、これらアルキル化剤の制癌効果を増強した。しかし 3 価鉄化合物ではかかる増強効果を全く認めず、またプリン拮抗物質の 6-Mercaptopurine の効果はいずれの鉄化合物によっても増強されなかった。

このように制癌薬の種類によって鉄化合物の併用効果が異なることは、併用による癌細胞への直接作用よりも担癌宿主に於ける鉄代謝の改善による二次的な作用によるものと考えられるので、担癌動物の

肝 Protoporphyrin (PROTO), Aconitase, Total ascorbic acid (V. C) 及び Nonhemin 鉄の動態について検討した。

その結果、担癌マウス肝の Aconitase-活性及び V. C-量 は癌移植後から経日的に低下し、一方 PROTO-量は経日的な上昇の後、正常値以下にまで低下した。Non-hemin 鉄の P III 及び S III 一分画は終始正常値と変わらず、Ferritin (P II) 鉄は移植初期に稍上昇するが、後期には著明に低下した。Hemosiderin (P I) 一分画も P II とほぼ同様な経過をたどったが、後期での減少は P II ほど著明でなかった。一方、該担癌マウス癌細胞中の Non-hemin 鉄量は細胞の増殖期に増加し、担癌後期の細胞減少期に於いても含量は高く、細胞中への鉄の蓄積が窺われた。

次に前述の併用実験に於ける鉄代謝の動態は Thio-TEPA 投与によっていずれも殆んど正常値の範囲に回復し、またこの制癌効果を増強した Ferrous glucuronate の併用によって、これらの変動は速やかに正常値に回復し、この際 Non-hemin 鉄のうち特に P II の回復、上昇が著明であった。しかし Thio-TEPA の効果に無影響であった Ferric glucuronate の併用では P II の上昇は殆んど認められず、P III が持続的に上昇した。因みに制癌効果の認められなかったこれら鉄化合物のそれぞれの単独投与によって P III の持続的な上昇のみが認められ、その他は担癌時の変動と変わらなかった。一方は 6-Mercaptopurine は PROTO-量の持続的な上昇、Aconitase-活性の低下及び P II の減少を来たした。これに Ferrous glucuronate を併用すれば PROTO-量、Aconitase-活性及び V. C-量は正常値に回復したが、Non-hemin 鉄の P I 及び P II の上昇はアルキル化剤のそれに比して軽微であり、これに Ferric glucuronate を併用しても略々同様の結果が得られた。V. C. の大量投与によって担癌マウスの生存日数は僅かに短縮したが、この際 P II の減少は著明であった。

以上の成績によって 2 価或は 3 価の鉄化合物の併用による担癌動物の鉄代謝の改善と制癌薬の効果の増強が異なり、また制癌薬投与の有無によって負荷した鉄の貯蔵部位が明らかに相違し、特に制癌薬の効果増強には少なくとも宿主肝臓の P II の上昇が密接に関係することを認めた。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は癌とその宿主の病態に対する癌化学療法剤の意義を追究する目的で、担癌動物に於ける Heme-合成並びにこれに関連した鉄代謝を指標として、鉄代謝を介しての癌-宿主関係の場に於ける制癌薬の効果発現機作の一端を窺わんとしたものである。

第 1 章に於いては Porphyrin-合成及び Purine-合成に於ける代謝中間物質である  $\delta$ -Aminol-evulinic acid ( $\delta$ -ALA) は癌細胞の増殖と宿主との代謝に重要な意義を有していることを確認すると共に、これに関連した鉄代謝の動態が制癌薬の効果と密接に関係していることを明らかにした。また  $\delta$ -ALA からの  $C_1$ -受容体となる 4-Aminoimidazole-5-carboxamide (AICA) に関する実験から新しい制癌性薬物を開発するための一知見を得た。

第 2 章では宿主生体側の状態によって癌細胞の増殖が大きく左右されるとの先人の報告に鑑み、その一因子として混乱した宿主生体の鉄代謝を指標となし、それに毒性の少ない二、三鉄化合物を与え

てこれを改善しながら制癌薬を使用したところ、鉄代謝に障害を与えない制癌薬の効果は増強されることを見出し、この際宿主肝臓の Non-hemin 鉄特に Ferritin 分画値の上昇が常に伴うことを明らかにした。

以上、著者の研究は鉄代謝を介しての癌-宿主関係の場に於ける制癌薬の効果発現機作の一端を明らかにしたのみならず、宿主生体側に於ける鉄代謝の動態が癌細胞の増殖を規制する一因子となり得ることを示したものである。これらの成績は癌化学療法剤の適用並びに将来の開発に寄与するもので薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。