

Title	生体のtryptophan代謝に対するmitomycin Cの影響に関する実験的研究
Author(s)	野瀬, 泰一
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29304">http://hdl.handle.net/11094/29304</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	野 瀬 泰 一 の せ ひろ かつ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 2 1 5 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	生体の tryptophan 代謝に対する mitomycin C の影響 に関する実験的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 陣内伝之助 (副査) 教 授 山村 雄一 教 授 坂本 幸哉

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

制癌剤の作用機作に関しては多くの研究がなされているが、その細胞毒としての作用は、腫瘍細胞のみならず、正常細胞にも障害を与えることが知られている。従って、その使用にあたっては腫瘍に対する効果だけでなく、宿主への影響、すなわち副作用の発現にも留意する必要がある。一般に、副作用としては白血球減少、下痢、食欲不振、脱毛等があげられるが、これらの臨床症状ばかりでなく、生体のより根底に潜在する代謝面での変化を把握できれば、それを知ることによって臨床投与の指針が得られ、また副作用の防止にも役立つのではないかとと思われる。

著者は以前から DNP-paperchromatography を用いて、種々の患者の尿に排泄される遊離アミノ酸を観察していたところ、たまたま制癌剤を使用した癌患者に DNP-kynurenine と思われる spot が増大することに気づいた。そこで、制癌剤が生体の tryptophan 代謝に影響を与えるのではないかと考え、正常ラットならびに担癌ラットを用いて、mitomycin C (MMC) による尿中の tryptophan metabolite の変動を明らかにするとともに、これら変動発現の機作について検討を加えた。

#### 〔方法ならびに成績〕

MMC 注射ラットの尿中 tryptophan metabolite の定量：動物は 150-180 g の雄性どんりゅうラットを用いて、5 匹を 1 群として採尿ケージに入れて飼育した。MMC は 1000  $\mu$ g/Kg を 4 日間連続腹腔内に注射し、tryptophan 800 mg/Kg を腹腔内に注射して、tryptophan 代謝径路のうち、nicotinic acid 径路に関係する 5 種の metabolite を、Price らの方法にしたがって、Dowex 50 (H<sup>+</sup>) column を用いて経時的に分離定量した。

酵素活性の測定：tryptophan pyrrolase (TP) 活性は肝の whole homogenate および cell sap について、kynureninase (K-ase) は肝、腎 homogenate の 9000×g 遠沈上清について、kynurenine transami-

nase (KT-ase) は肝、腎の mitochondria とその上清について、いずれも Knox らの方法に従って活性を測定した。tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase, glucose-6-phosphatase は肝の whole homogenate について、それぞれ Sereni, Swanson の方法に準じて活性を測定した。以下に示す%はすべて平均値をもって対照と比較した値である。

#### [A] 正常ラットにおよぼす MMC の影響

① 正常ラットに MMC を注射した場合、kynurenine (Kyn) は、注射終了後 4 日目に対照より 50% 増量し、anthranilic acid+acetylkynurenine (A. A+AcKyn) は 60% 減少する。② 3-hydroxykynurenine (3OH-Kyn), xanthurenic acid も増量するが、kynurenic acid には著変はみられなかった。③ 酵素活性では、TP は MMC 投与終了後 4 日目に対照に比べ 75% 活性が上昇し、肝 K-ase は 23% 低下する。④ TP は MMC 投与群、非投与群に tryptophan 800 mg/Kg を注射して誘導した場合にも、MMC 投与終了後 4 日目に、40% の活性上昇を示したが、cortisone 10 mg/Kg で誘導した場合には、MMC による影響は認められなかった。⑤ 腎 K-ase, 肝、腎 KT-ase には MMC による活性変動はみられなかった。⑥ MMC によるこれらの変化は、MMC 投与終了直後よりも 4 日目から 7 日目にかけてより顕著に認められる。

#### [B] 担癌ラットにおよぼす MMC の影響

腫瘍には吉田肉腫を用いて、 $2 \times 10^7$  コの細胞をラットの背部皮下に移植し、移植後 7~10 日目より MMC を前記と同様の方法で注射した。尿中の tryptophan metabolite に関しては、① 担癌動物に MMC を投与した場合にも MMC 注射終了後 4 日目には、腫瘍は著しく縮小しているにもかかわらず、Kyn は MMC 非投与の担癌群の 60% 増量し、A. A+AcKyn は 80% 減少する。② 3OH-Kyn, X.A は正常ラットの場合と同様 MMC によって増量するが、K. A には著変は認められなかった。③ 酵素活性では、Tp 活性は、担癌動物でも MMC 注射終了後 4 日目に、MMC 非投与群より 25% 活性が上昇し、肝 K-ase 活性は 20% 低下する。この低下した肝 K-ase 活性は正常ラット肝の 60% に相当する。

#### [C] MMC による TP 活性上昇と副腎との関係

TP の MMC による活性上昇の原因には、副腎を介しての stress が考えられるので、cortisone によって誘導を受ける他の酵素として、tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase (TKT), glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) をえらび、正常ラットに MMC を投与した後これらの活性を測定した。TKT は MMC 投与後 4 日目には正常群より 54% 活性が上昇するが、G-6-Pase には全く変化がみられなかった。

そこで、両側副腎を剔除したラットに MMC 750  $\mu$ g/Kg を 4 日間連続注射し、注射終了後 4 日目に、TP 活性を測定した。その結果、TP 活性は副腎剔除のみの対照より 80% 上昇することを認めた。

MMC 投与による TP 活性の上昇機序についてはなお検討を重ねたが、MMC 投与ラット肝の cell sap の TP は正常群の 2 倍以上の活性を示しており、また MMC を投与したラットの肝 microsome 分画は正常ラットの肝 microsome に比して、正常肝の cell sap の TP 活性を上昇させる能力が強いことを認めた。

〔総括〕

ラットの尿中 tryptan metabolite の排泄パターンは、正常ラット、担癌ラットのいずれにおいても、MMC によって Kyn の増量、A. A の著しい減少という変化を受けるが、この変化には TP 活性の上昇、肝 K-ase 活性の低下が原因となっていることが実験成績より推測される。

また TP 活性の上昇機序は、副腎剔除ラットの成績よりみて、副腎を介しての要素は少ないものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

制癌剤の使用にあたって、腫瘍に対する効果を期待していても、一方において薬剤が生体そのものに与える影響を避けることは出来ない。本研究は従来あまりとりあげられなかった生体の代謝面に対する制癌剤の影響とくに tryptophan 代謝に対する影響について検討を加えたもので、ラットに mitomycin C (MMC) を投与した場合、尿中に排泄される Kynurenine が増量し、anthranilic acid が減少することを見出し、また、この際酵素学的検討においても、tryptophan pyrrolase 活性が上昇し、Kynureninase 活性が低下していることを認め、MMC が生体の tryptophan 代謝に変動を与えることを明らかにした。

本研究において認められた MMC 投与による tryptophan 代謝の変動の機作を、なおさらに検討することによって、癌化学療法における制癌剤の投与方法ならびに副作用防止対策のより適確な指標が得られることが期待される。