



Title	ニトロフラン誘導体のエールリツヒ腹水癌に対する抗腫瘍性について
Author(s)	菊井, 正紀
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29684
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	菊井正紀
学位の種類	医学博士
学位記番号	第1631号
学位授与の日付	昭和44年3月28日
学位授与の要件	医学研究科病理系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	ニトロフラン誘導体のエールリッヒ腹水癌に対する抗腫瘍性について
論文審査委員	(主査) 教授 宮地徹 (副査) 教授 藤野恒三郎 教授 坂本幸哉

論文内容の要旨

〔目的〕

ニトロフラン誘導体抗菌作用は古くから関心がはられており、グラム陰性及び陽性菌群に広い抗菌スペクトルを示し、そのあるものは臨床的および食品添加物として使用されている。一方ニトロフラン誘導体の一つである Furacin がマウス線維肉腫の発育を抑制することが Green, M. N. 等 (1948) によって報告されて以来、この化合物の抗腫瘍性についての臨床的、実験的報告が散見される。私は未だ報告を見ない、8種類のニトロフラン誘導体の抗腫瘍性をエールリッヒ腹水癌を用いて検討した。

〔方法〕

使用したニトロフラン誘導体は 5-nitro-2-furyl-acrylamide (I と略す、以下同じ), 5-nitro-2-furyl-acrylic acid (II), 4-(5-nitro-2-furyl-vinyl)-carboxylic benzene (III), 2-amino-5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-(2-furyl)-vinyl]-1,3,4-oxadiazole (IV), 2-(5-nitro-2-furyl vinyl)-4 amino-quinoline (V), 2-(5-nitro-2-furyl-vinyl)-4 amino-quinoline phosphate (VI), 3-amino-6-(5-nitro-2-furyl-vinyl)-1,2,4-triazine-hydro-chloride (VII), 2-(5-nitro-2-furyl vinyl)-4 amino-quinoline-lactate (VIII) の8種類である。動物は ddO 系雄性マウス (体重20gr前後) を用い、エールリッヒ腹水癌は4N型を使用した。(エールリッヒ腹水癌を EAT と略す、以下同じ)

実験1. (毒性実験) まず上記8種類の誘導体の毒性を検討するため一匹あたり各薬剤を 500r, 250r, 100r と更に V, VI, VII については 50r をそれぞれ生理食塩水 (0.5ml) と共に連続週5回2カ月間腹腔内投与して、体重変化を記録し、2ヶ月後に生存例はすべて屠殺して、各臓器を病理組織学的に検討した。対照群には 0.5ml 生理食塩水を投与した。

実験2. (延命効果実験) 繼代移植後7日目の EAT 細胞を一匹あたり 6×10^6 個腹腔内に移植し

3日目よりⅠ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅵ, Ⅶは500r, Ⅴ Ⅵ Ⅷは50rを連続5回腹腔内投与し, 以後放置し死亡するまで観察した。対照群には0.5ml生理食塩水を投与した。薬剤投与量は実験1.で得た結果をもとにし, 対照群とほぼ同様の体重増加を示し, 病理組織学的にも著変がなかった量である。

実験3. (移植10日目の腹水量, 細胞数 /mm³) 実験2.と同様にしてEAT移植後10日目に全例を屠殺し, 腹水量, 細胞数を測定した。同時に全例について腹水の塗抹標本を作製し, ギムザ染色を施して腫瘍細胞の変化を見た。

実験4. (サフランによる細胞の生死) 実験3.と同じく10日目の腹水を採取しこれと37°Cに加温したサフランの200倍液(1/7.5M磷酸緩衝液)の等量を混合し, 直後に塗抹標本を作製し, 顕微鏡下で明らかに赤染されているものや, やや染っているものを死亡細胞として, その割合を調べた。

実験5. (オートラジオグラフィーによる癌細胞増殖サイクル) 各薬剤影響下の癌細胞増殖サイクルを調べるため, EATを 6×10^6 個腹腔内移植し, 6日目に実験2.と同量の薬剤の腹腔内投与一時間後に一匹あたり10μCiの³H-thymidine(³H-TDR)を腹腔内に注射し, 1時間後より30時間後迄の一定時間毎に腹水塗抹標本を作成し, エタノール固定, 2%過塩素酸処理後Kodak NTB₂によるdipping法を行い, 8日間露出後, ギムザ染色を施した。核あたり10個以上の銀粒子を持つものを標識細胞とした。(私の使用したEAT(4N)の約1,000匹での 6×10^6 個腹腔内移植率は100%であった。)

〔成 績〕

毒性実験: Ⅰ Ⅱ Ⅲ Ⅳ Ⅶの各投与群に於て, 体重増加は对照群のそれと大差なく, 2ヶ月後の組織学的検索においても著変を認めなかった。又睪丸の萎縮はみられなかった。Ⅴ Ⅵ Ⅷについては最少投与量である50rにおいても, 始めの2週間はほぼ対照群と同じ体重増加を示したが, その後は体重増加は少なくむしろ減少傾向にあり, 1.5カ月後より死亡例が出現したが100r, 250r, 500r投与では5日目より死亡する例があり, 特に500r投与群においては, 7日目までに全例死亡した。組織学的にみると, 死亡例では各臓器は萎縮状で, 特に肝臓の細胞索の萎縮が強く, 脂肪変性, 核濃縮が強い。脾臓では造血系細胞が殆んど消失するかの如き著明に減少しており, 胚中心の核破片が見られた。生存例では上記の組織所見は軽度であり特に50r投与群では上記の組織変化は極めて軽度である。

宿主動物の平均生存日数: 対照群 14.1±0.73日, Ⅰ 19.0±2.4日, Ⅱ 16.3±1.2日, Ⅲ 19.9±1.7日, Ⅳ 17.4±1.1日, Ⅴ 15.3±0.71日, Ⅵ 14.5±0.60日, Ⅶ 18.0±1.5日, Ⅷ 14.8±0.68日である。

体重変化: Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅶの群は対照群とほぼ同様の体重増加を示すが, 実験群に比較して低値であった。Ⅴ, Ⅵ, Ⅷにはほぼ対照群と同じ値であった。

移植10日目の腹水量, 細胞数: 延命効果との間に明らかな相関々係はなかった。

サフランによる癌細胞の生死: Ⅰ, Ⅲ, Ⅶにおいて死亡細胞数は対照群に比較して多く, 対照群の死亡細胞数の割合は25%で, Ⅰでは33%, Ⅲでは32%, Ⅶでは30%であった。

細胞学的变化: 腹水塗抹標本のギムザ染色で明らかな細胞の死亡像であると考えられるsmudged cellの占める割合はⅠ, Ⅲ, Ⅶにおいて多く, 特にⅢに於ては約半数がこれであった。又腫瘍細胞の原形質の塩基性顆粒の減少消失, 細胞膜のバブルの形成, 又核は比較的変化は少ないが, 細胞質の膨

化崩壊に伴って核質の膨化崩壊が生じる。

オートラジオグラフィーによる癌細胞増殖サイクル：対照群，Ⅰ，Ⅲ，Ⅶ，Ⅷについてみると対照群ではS期14.0時間，G₂期7時間，M+G₁期2.2時間，世代時間は23.2時間である。これをⅠ，Ⅲ，Ⅶ，Ⅷと比較すると特にM+G₁期に著明な差がある。即ちⅠでは6.2，Ⅲでは7.9，Ⅶでは5.4，Ⅷでは2.3時間であった。

〔結語〕

1. 毒性実験：V，VI，VIIのquinoline核を持つ誘導体は毒性が強い。Ⅰ，Ⅲ，Ⅶに於ては500r，2ヶ月間の週連続5回腹腔内投与においても著変はなかった。
2. 抗腫瘍性について：Ⅰ，Ⅲ，Ⅶの500r連続5回腹腔内投与に於て，宿主動物に延命効果を与える，細胞学的にも変性，壞死の像が多くみられ特にⅢに著明であった。オートラジオグラフィーによる癌細胞増殖サイクルよりみてもⅠ，Ⅲ，Ⅶに於てM+G₁期の延長が著明であった。

論文の審査結果の要旨

ニトロフラン誘導体の1つであるFuracinがマウスの線維肉腫の発育を抑制することが報告されて以来，この誘導体の抗腫瘍性が注目されている。この論文では，抗腫瘍性について未だ報告をみない8種類のニトロフラン誘導体について，エールリッヒ腹水癌を用いてin vivoに於て検討した。そのうち3種類のものが担癌マウスのlife-spanを延長させることができた。更に³H-thymidineを用いて，増殖状態を検討した結果，mitotic phaseが延長している事が見出された。又この作用とこれら誘導体の抗菌性と毒性についても検討した結果，抗腫瘍性と後者の2つの作用が相反する事が判明した事を報告している。

ニトロフラン誘導体がmitotic phaseの延長をうながし，ひいてはこれがlife-spanの延長に関与している事，抗菌力や毒性が抗腫瘍性と相反する事などは興味ある事である。ニトロフランと細胞の関係をin vitroで検討する事によって新たな知見が判明すると考えるので，この点についての検討が望まれる。