

Title	ニコチンアミドの抗催奇性と抗腫瘍性
Author(s)	後藤, 博子
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35074
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"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・（本籍）	と 後	とう 藤	ひろ 博	と 子
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7 1 4 7	号	
学位授与の日付	昭 和	61年	3 月	18 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	ニコチンアミドの抗催奇性と抗腫瘍性			
論文審査委員	(主査)			
	教 授	坂本	幸哉	
	(副査)			
	教 授	近藤	宗平	教 授 北村 旦

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

ビタミンが人の癌に対して予防や治療に役立つことを示唆する報告が最近目だつようになった。ビタミン A, C, E の効果については既に多くの報告があるので、本研究ではビタミン B 群のうちのニコチンアミドをとりあげ、マウスを用い基礎的研究を行なった。ニコチンアミドは投与が簡単で、毒性が少なく、人体への投与が可能である。

最近、マウスを用いた実験により、抗腫瘍性と抗催奇性の間には強い相関があることが発表されている。この発見は大変重要である。なぜならば、抗催奇性テストの方が抗腫瘍性テストより簡便であるからである。そこで、本研究ではニコチンアミドとニコチン酸の抗催奇性を調べた上で、抗催奇性を示したニコチンアミドについて、その抗腫瘍性をテストした。更に、 ^{14}C -ニコチンアミドを用いて、ニコチンアミドの胎児および腫瘍組織へのとり込みを調べて、作用機序の解析を行なった。

(方法ならび成績)

1) 動物：抗催奇性（奇形の発生の抑制）実験には Jcl: ICR マウス（8～10週令）を用い、抗腫瘍性実験には C3H/HeJ マウスを用いた。

2) 抗催奇性の試験と成績：妊娠10日目のマウスにウレタン 1 mg/g を皮下投与した後、直ちにニコチンアミド 0.1, 0.3, または 0.5 mg/g を 6 時間毎に計 5 回、腹腔内へ注射した。ウレタン単独の時 66% であった奇形が、ニコチンアミドの量をふやすにつれ 44%, 29%, 20% へと有意に低下した。ニコチンアミドの注射は、ウレタン投与後 24 時間たってから行った場合（0.5 mg/g）にも有効であった。ニコチンアミドを 0.5 または 1.0% 含有する粉末飼料を、ウレタン投与直後から 48 時間与えたところ、

奇形はそれぞれ40%, 26%へと有意に低下した。

他方、ニコチン酸は、最高 1.0 mg/g の注射も、最高 5.0 % 含有飼料の投与も、抗催奇性を示さなかった。

3) 抗腫瘍性の試験と成績：C3H/HeJマウスに自然発生した移植性乳癌をマウス皮下に移植後、直ちにニコチンアミド含有の飼料を継続して与えた。対照群ではがん死亡の最初の発生が40日目、ニコチンアミド 2.5 % 及び 5 % 投与群では42日目および56日目となり、明らかに延命効果がみとめられた。移植後 2 週間たってからニコチンアミド 5 % 含有飼料の投与を開始した場合も、延命効果が認められた。移植後40日目に屠殺したマウスの腫瘍組織の重量を比較すると、対照群の 2.64 ± 0.5 g ($n=23$, 95% CL) に対し、2.5 % 投与群では 1.36 ± 0.45 g ($n=21$, $p < 0.001$), 5.0 % 投与群では 0.74 ± 0.2 g ($n=18$, $p < 0.001$) と、腫瘍増殖に対する著しい抑制効果が認められた。

4) ニコチンアミドの胎児および腫瘍組織への移行： ^{14}C —ニコチンアミド $0.18 \mu\text{Ci/g}$ を妊娠10日目のマウスに腹腔内注射し、0.5, 1, 3, 6, 12時間後の母体血清、肝臓、肺、胎盤および胎児の放射活性を調べた。臓器及び胎児に移行した放射性物質は、投与後の時間経過と共に減少し、いずれも約6時間で半減した。ニコチンアミドは、胎盤と胎児へのとり込みが異常に高く、放射活性で比べると母体血清への取り込みの16倍と5倍であった。ペーパー・クロマトグラフィーによる分析から、放射活性の大部分はニコチンアミドのままであり、少量が NAD^+ 及び NADP^+ として検出され、ニコチン酸への放射活性の移行は認められなかった。 ^{14}C —ニコチンアミド ($0.18 \mu\text{Ci/g}$) を乳癌移植後30日目のマウスの腹腔内に注射し、3時間後に調べたところ、腫瘍組織と宿主肝臓にはほぼ同レベルの放射活性がみられ、そのほとんどはニコチンアミドであって、 NADP^+ およびニコチン酸には放射活性は検出されなかった。

(総括)

1) ニコチンアミドの腹腔内注射および経口投与により、マウスでのウレタン誘発奇形は著しく抑制された。

2) 乳癌を移植されたマウスにニコチンアミドを経口投与したところ、癌細胞の増殖が著しく抑えられ、延命効果が認められた。

3) ^{14}C —ニコチンアミドは胎盤、胎児および腫瘍組織に高い値でとり込まれ、その大部分はニコチンアミドのままであり、少量が NAD^+ になっていたが、ニコチン酸としては検出されなかった。従って、ニコチンアミドは、ニコチン酸に変換される経路を通らないで、直接にまたは NAD^+ の形で、抗催奇性ならびに抗腫瘍性の働きをすることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本論文は、食品中に多量に含まれているビタミンB群の1つ、ニコチンアミドに強い抗催奇性と抗腫瘍性があることを発見し、ニコチン酸にはその作用がないこと、又、 ^{14}C —ニコチンアミドを用いた生化

学的研究より、ニコチンアミド自身かNAD⁺が抗催奇性および抗腫瘍性に働いたものと結論している。私の知る限り、ニコチンアミドに抗催奇性および抗腫瘍性作用があることを証明した報告は、本論文が最初である。又、ニコチンアミドは自然界に大量に存在し、人体に殆んど毒性を示さないことより、がんおよび奇形の予防、治療研究に大いに貢献するものと思われ、医学博士論文にふさわしいものである。