

## 文 献

- 1) M. Slye : Ztschr. f. Krebsforsch. **13** : 500 (1913)
- 2) M. Slye : J. Med. Res. **30** : 281 (1914)  
ibid. **32** : 159 (1915)
- 3) M. Slye : J. Cancer Res. **1** : 479 (1916)
- 4) M. Slye, H. L. Helmes & G. F. Wells : J. Cancer Res. **2** : 401 (1917) ibid. **4** : 207 (1919) ibid. **5** : 57 (1921) ibid. **11** : 335 (1927)
- 5) M. Slye : Am. J. Path. **17** : 655 (1941)
- 6) C. J. Lynch : J. Exp. Med. **42** : 829 (1925)
- 7) C. C. Little : Am. J. Cancer **15** : 2780 (1931)
- 8) L. C. Strong : J. Cancer Res. **10** : 219 (1926)
- 9) C. C. Little : J. Nat. Cancer. Inst. **1** : 727 (1940)
- 10) J. J. Bittner : Am. J. Clin. Path. **7** : 430 (1937)
- 11) J. J. Bittner : Am. J. Cancer **35** : 90 (1939)  
ibid. **39** : 104 (1940)
- 12) J. J. Bittner : J. Nat. Cancer. Inst. **1** : 155 (1940)
- 13) H. B. Andervont : Pub. Health Rep. **53** : 1647 (1938)
- 14) H. Chambers & G. M. Scott : J. Path. Bact. **33** : 553 (1930)
- 15) F. R. Selbie : Brit. J. of Exp. Path. **17** : 384 (1936)
- 16) S. Russ & M. G. Scott : Proc. Roy. Soc. London B. **128** : 126 (1940)
- 17) 佐藤 博 : 癌 **43** : 240 (1952)
- 18) 梶尾 疆 : 癌 **43** : 242 (1952)
- 19) 太田邦夫, 藤岡小太郎 : 文部省科学研究費発癌制癌第二回会議報告 (1949)
- 20) 釜洞醇太郎, 赤松保之, 螺良義彦 : 文部省科学研究費発癌制癌第三回会議報告 (1950)
- 21) 後藤寿作 : 癌 **43** : 148 (1952)
- 22) 岡田侃三 : 皮膚科記要 363号 110 (昭和15年)

## 移植癌発育に及ぼす諸種化合物の影響 (I)

第一報 Indol とその誘導体, 諸種胆汁酸

及び Uracil について

岡山大学医学部生化学教室 (主任 清水多栄教授)

小坂順造

〔昭和27年10月10日受稿〕

## 緒 言

癌の化学療法に関する研究報告は著しく多数にのほり枚挙に遑あらざるほどである。しかし今日まで実際に顕著な効力ある化学的治療剤が確認されるに至っていない。従つて癌の化学療法はいまだ人の期待に添ふ可くもなく今尙ほ未開の分野に属するものと云はざるを得ぬ。ただ二、三の化合物が特殊な悪性腫瘍に対してのみ微弱ながらもその発育を抑制する作用あるに過ぎない。又、同一化合物を

用いた実験でもその結果がさまざまで、人によりてはその効果が全く反対の成績を得ている場合がある。かゝる結果を生じた所以を考ふるに、一つは被験化合物の効果が極めて微弱で、しかもその効果を判定する従来の方法の不備にも基因するならん。これらのことが癌化学療法の進歩発展を妨げている一大原因であつたと考へられる。

従来は自然発生癌<sup>1)</sup> 或いは、移植癌<sup>2)</sup> を有する動物に各種の化学物質を与へてその腫瘍の発育状態を観察してその効力を判定する方

法と、移植可能なる白血病<sup>3-5)</sup> 或いは、腹水腫瘍細胞<sup>6,7)</sup> を移植した動物に各種化学物質を与えてその生存期間が延長するか否かに依つてその効力を判定する方法とが多く採用されていた。

自然発生癌を得るは極めて困難で、移植性を有する白血病或いは腹水腫瘍を移植した動物を使用する方法は極めて便利な方法であるが、この方法で発見した有効物質は白血病或いはこれと類似の疾病にのみ有効で、他の悪性腫瘍には一般に無効なることが明らかとなった。<sup>8)</sup> これ余が本研究に移植癌を用いた所以である。

従来多く用いられる移植癌を利用する方法は移植した癌の成育を待つてから各種の物質を与へ、その癌腫の発育速度、肉眼的に大きさの比較或いは切片標本を作つてその組織学的所見等からその物質の作用を判定したのである。

なほ動物の系統が違ふと移植した癌腫の陽性率及びその成長速度も異なることは既に周知のことである。<sup>9-12)</sup> 移植した癌組織が直ちに吸収消失するか、一時は発育して後吸収消失するか、或いは益々発育するかは主としてその動物の素質によるもので、系統が異なれば移植癌は一定した発育状態を呈することは殆んど不可能であるから試験材料たる動物の系統に充分の考慮を払はなければこれが基礎となつてその研究結果に矛盾を生ずるのは止むを得ない。従つて少数の動物を使用して移植癌の発育に及ぼす諸種物質の影響を検査したのでは正確な判定が困難である。

よつて余は如上の指摘した点に留意して実験物質の効力判定法を改良し、とかく論争つきぬ諸種化合物の癌腫に対する効果を比較的明確に判定し得たわけである。かくして実験化合物の化学的構造と制癌作用との関係を明らかにし、更に制癌物質と考へられるものを合成、その作用を検査して癌腫化学療法の端緒を開かんとす。

## 実験材料及び実験方法

移植癌としては癌研系乳癌<sup>13)</sup> を用い、実験動物としては可成一定素質の動物を得るために埼玉県高杉飼育雑種廿日鼠を他系のものと交配させぬ様に注意しつつ飼育し、これから生れた廿日鼠が体重10~12瓦に生育した時に癌研系乳癌組織を移植した。

制癌物質としては Indol (メルク製),  $\beta$ -Indol 醋酸 (武田製),  $\alpha$ -Methylindol 及び Abrin (東京工業大学星野教授合成), Gramine 及び  $\beta$ -Dimethyl- $\alpha$ -indolcarbon-酸 (岡山大学理学部横尾教授合成), 余の合成の 12-Keto-3-7-dihydroxycho'lan-酸<sup>14)</sup>, 3-Keto-7-12-dihydroxycho'an-酸<sup>15)</sup> 及び 7-Keto 2-12-dihydroxycho'lan-酸<sup>16)</sup> を用いた。

先づ体重10-12瓦の上述廿日鼠40匹以上を用い、之に発育速かなる癌研系乳癌をもつ廿日鼠から剔出した癌組織を(そこに壊死組織あればこれを切除)小切片にし常法により注射針で廿日鼠の背部皮下に移植して、これを二群に分ち、一群は対照とし他の一群には移植翌日から毎日或いは隔日に一定量の被験物質を皮下又は腹腔内に注射し、癌組織移植後17日目に両群とも発癌陰性のものと陽性のものとに分けて(但し此際剔出癌腫の重量が0.1瓦以下のときは陰性とした)各群の移植陽性率を算出した。陽性廿日鼠(剔出癌腫重量0.1瓦以上)の平均癌腫重量を算出し、これから癌抑制率

$$\left( = \frac{\text{対照群平均癌腫重量} - \text{注射群平均癌腫重量}}{\text{対照群平均癌腫重量}} \times 100 \right)$$

を算出した。なほ癌腫剔出後両群の発癌陽性廿日鼠の体重を測つてその平均体重を求めた。

## 実験成績

### 1. Indol 及びその誘導体

Centanni and Broking<sup>17)</sup> (1913) は Indol, Skatol を食餌に加へて与へると廿日鼠の移植癌腫の発育を促進するといふ。又胚子肉塊と少量の Indol を鶏の皮下に注射して肉腫の発

生を見たが胚子或は Indol 単独のみではその発生がなかつた<sup>18-20)</sup>。W. Büngeler<sup>21)</sup> (1932) は Indol を廿日鼠に長期間注射して白血病を起したといふ。B. Fischer-Wasels<sup>22)</sup> (1933) は廿日鼠に Indol を長期間与へて腫瘍組織代謝におけると同じく鼠の呼吸の低下と共に好気性解糖作用が亢進されることを明かにした。以上の実験成績に基いて、A. Lorand<sup>23)</sup> (1934) は Indol の如き蛋白質腐敗産物は腸管内に蓄積して腫瘍の発育を容易ならしむるといふ。反之 Indol は移植腫瘍の発育を抑制するといふ報告も少ない。宮尾<sup>24)</sup> (1935) は Indol, Skatol を癌組織に加へてその解糖作用が減退するのを認めた。実際宮尾<sup>25)</sup>, B. Lustig<sup>26)</sup>, V. Ghiron<sup>26)</sup> は移植腫瘍を有する動物に Indol を注射しその発育を抑制するを見た。又 Skatol,  $\alpha$ -Methylindol, Heteroauxine 及び Tryptophane も同様に移植腫瘍に対し抑制的に作用すると云う<sup>27-33)</sup>。しかし Indol, Skatol, Heteroauxine 及び Tryptophane は移植癌に対し制癌作用が認められなかつたと云ふ。<sup>34-36)</sup>

#### (1) Indol

癌腫を移植した廿日鼠を二群に分ち一群にはその翌日から Indol の Olive 油溶液 (10mg/cc) 0.2c.c. づつ隔日 6 回腹腔内に注射し、他の一群対照群には単に Olive 油のみを同様に注射して両群癌腫の発育を観察しその成績を第一表に示した。移植癌陽性率は対照並びに注射共に 74% で、Indol 注射は癌の陽性率に影響を与へず、又両群平均体重は対照群 10.6g 注射群 11.1g であつて此の用量では体重にも何んら影響を与へなかつた。なほ癌の発育は Indol によつてやゝ抑制され +10% の抑制率を示した。

#### (2) $\alpha$ -Methylindol

廿日鼠に癌腫移植の翌日から  $\alpha$ -Methylindol の Olive 油溶液 (10mg/cc) 0.2c.c. づつ隔日 6 回その腹腔内に注射し、Olive 油のみ注射した対照群廿日鼠と比較観察し、その成績を第一表に示した。すなはち移植癌陽性率は対

照群 78%、注射群 75% で、 $\alpha$ -Methylindol は移植癌陽性率には全く影響を及ぼさぬ。両群の平均体重は対照群 12.6g、注射群 12.1g であつてこの用量に於いては何んらの影響を及ぼさなかつた。なほ癌の発育抑制作用なく抑制率は -54% で明らかに移植癌の発育を促進した。

#### (3) $\beta$ -Indol-醋酸

$\beta$ -Indol-醋酸の水溶液 (10mg/cc) 0.1c.c. づつ癌移植の翌日から隔日 6 回一群の廿日鼠腹腔内に注射して対照群のものと比較し、その移植癌の陽性率及び発育に及ぼす影響を検しその成績を第一表に示した。移植癌陽性率は対照群 78%、注射群 82% で、 $\beta$ -Indol 醋酸は移植癌陽性率には殆んど影響がない。両群の平均体重は注射並びに対照群ともに 10.7g でこの用量においては何んら障害を与へなかつた。なお癌の発育抑制率は -11% で多少その発育を促進する作用あるも  $\alpha$ -Methylindol に比しはるかに弱い。

#### (4) Abrin (Methyl-tryptophane)

Abrin 水溶液 (8mg/cc) 0.3c.c. づつ癌移植の翌日から毎日腹腔内に 10 日間注射し、何も注射しない対照群と比較しその成績を第一表に示した。移植癌陽性率は対照群 85%、注射群 83% を示し、両群の平均体重は対照群 12.6g、注射群 12.0g で、すなはち Abrin は移植癌陽性率に何等影響を及ぼさず、両群の平均体重もその差なく又癌発育になんらの影響も与へない。

#### (5) $\beta$ -Dimethyl- $\alpha$ -indolcarbon-酸

$\beta$ -Dimethyl- $\alpha$ -indolcarbon-酸を 1% 炭酸曹達溶液にとかしたもの (10mg/cc) 0.3c.c. づつ癌腫を移植した廿日鼠に移植の翌日から毎日腹腔内に 10 日間注射し対照群と比較しその成績を第一表に示した。移植癌の陽性率は対照群 76%、注射群 78% で、両群の平均体重は対照群 14.6g、注射群 15.2g で、癌の発育抑制率は +3% で  $\beta$ -Dimethyl- $\alpha$ -indolcarbon-酸は癌に対し何等の影響を示さない。

第一表

被験化合物	実験番号	対 照 群					注 射 群					
		被移植廿日鼠(匹)	陽性廿日鼠(匹)	陽性率(%)	平均癌重量(瓦)	平均体重(瓦)	被移植廿日鼠(匹)	陽性廿日鼠(匹)	陽性率(%)	平均癌重量(瓦)	平均体重(瓦)	癌抑制率(%)
インドール	1	17	12	71	2.20	9.3	20	15	75	1.95	11.9	+11
	2	22	17	77	1.88	11.6	50	37	74	1.71	10.7	+9
	計	39	29	74	2.01	10.6	70	52	74	1.78	11.1	+10
メチルイン	1	35	28	80	0.76	13.5	35	27	77	1.30	12.4	-71
	2	20	15	75	0.95	10.9	22	16	73	1.17	11.4	-23
	計	55	43	78	0.83	12.6	57	43	75	1.28	12.1	-54
イ醋酸インドール	1	26	20	77	0.91	11.1	35	28	80	1.02	9.9	-12
	2	20	16	80	1.07	10.2	28	24	85	1.19	11.6	-11
	計	46	36	78	0.99	10.7	63	52	82	1.10	10.7	-11
アブリン	1	21	18	86	0.70	14.5	17	14	82	0.75	13.2	-7
	2	19	16	84	0.99	10.5	18	15	83	0.95	11.0	+4
	計	40	34	85	0.89	12.6	35	29	83	0.87	12.0	+2
チドカメチルボン酸イン	1	25	19	76	1.29	14.6	35	27	78	1.11	15.8	+14
	2	30	24	80	1.38	13.7	40	30	75	1.50	12.7	-9
	3	15	10	67	2.17	16.2	15	13	87	1.97	15.5	+9
	計	70	53	76	1.49	14.6	90	70	78	1.44	15.2	+3
グラミン		20	15	75	1.40	15.7	40	33	82	1.33	13.5	+5

(6) Gramine ( $\beta$ -Indol-dimethyl-amine)

Gramine 醋酸塩の水溶液(7mg/cc) 0.3cc. づゝ移植の翌日から毎日癌腫を移植した廿日鼠の腹腔内に7日間注射し対照群と比較しその成績を第一表に示した。癌の移植陽性率は対照群75%, 注射群82%で、両群の平均体重は対照群15.7g, 注射群13.5g, 移植癌発育抑制率は+5%で、Gramine は移植癌に対し何等影響を与へない。

2. 諸種胆汁酸の腫瘍発育に及ぼす影響

胆汁の成分である胆汁酸と悪性腫瘍発生との関係については数多の研究が報告されているが、就中 Chol 酸から誘導合成された 20-Methyl-cholanthren<sup>37-39)</sup> が発癌作用を有す

ることは一般に認めらるゝところである。L. D. Parson<sup>40)</sup> (1939) は Dibenzanthracen で発癌した白鼠の肉腫を移植すると白鼠の胆汁分泌が高まり、なほこの肉腫に胆汁を混じて移植するとその移植陽性率が高まると報告している。更に胆汁酸を純系廿日鼠に連続的に注射して肝癌を発生させたといふ報告もある<sup>41)</sup>。しかし病患者血液中の胆汁酸はその多数例において増加を認めなかつたといふ。<sup>42)</sup> B. Lustig & H. Wachtel<sup>43)</sup> (1935) は癌組織に胆汁酸を混じて移植すると却つて移植陽性率が低下するといふ。又、胆汁がタール癌の発育を阻害する報告もあるが<sup>44)</sup> M. J. Shear<sup>35)</sup> (1935) はこれに関し胆汁酸を移植癌組織に混じて移植しその移植陽性率が低下するのは胆汁酸が癌細胞に特異的に作用するの

でなくしてその一般的毒性により癌組織を障碍する為であると説明している。なほ Chol-酸の癌腫の発育促進作用も制癌作用も全々認めざるもの、<sup>32, 45, 46)</sup> Desoxy-chol 酸の腫瘍発育促進作用を認めるもの、<sup>26, 47-49)</sup> その作用を認めないもの<sup>45, 46)</sup> ありて両者の因果関係未だ明らかでない。本実験では Chol 酸を部分酸化し三種の Monoketo-dihydroxycholan 酸を作りこれ等の廿日鼠移植発育に及ぼす影響を検した。

### 實 験 成 績

#### (1) 12-Keto-3-7-dihydroxycholan 酸

廿日鼠に癌移植の翌日から 12-Keto-3-7-dihydroxycholan 酸を 1%炭酸曹達溶液に溶かしたもの (10mg/c.c.) を 0.2c.c. づつ毎日腹腔内に 10日間注射してその影響を検した。第二表に見る如く移植癌の陽性率は対照群 76%、注射群 72%、両群の平均体重は対照群 18.3g、注射群 17.5g で大した差がない。その癌発育抑制率は +1%であつて用いた胆汁酸

量では何等の影響を示さない。

#### (2) 7-Keto-3-12-dihydroxycholan 酸

7-Keto-3-12-dihydroxycholan 酸を 1%炭酸曹達溶液に溶かしたもの (10mg/c.c.) を 0.15 c.c. づつ毎日腹腔内に 8日間注射してその影響を検し、その成績を第二表に示した。移植癌の陽性率は対照群 76%、注射群 79%、両群の平均体重は対照群 13.5g で別に大した差異もなく、その癌発育抑制率は +8%であつて、この胆汁酸は癌の発育に殆んど影響がない。

#### (3) 3-Keto-7-12-dihydroxycholan 酸

3-Keto-7-12-dihydroxycholan 酸を 1%炭酸曹達溶液に溶かしたもの (10mg/c.c.) を 0.1 c.c. づつ毎日腹腔内に 10日間注射し、その移植癌に及ぼす影響を検し、その成績を第二表に示した。移植癌の陽性率は対照群 75%注射群 81%、両群の平均体重は対照群 14.0g、癌発育抑制率は -6%であつて、この胆汁酸も移植癌に何等の影響を与へない。

第 二 表

被 験 化 合 物	実 験 番 号	対 照 群					注 射 群					
		被 移 植 廿 日 鼠 (匹)	陽 性 廿 日 鼠 (匹)	陽 性 率 (%)	平 均 癌 重 量 (瓦)	平 均 体 重 (瓦)	被 移 植 廿 日 鼠 (匹)	陽 性 廿 日 鼠 (匹)	陽 性 率 (%)	平 均 癌 重 量 (瓦)	平 均 体 重 (瓦)	癌 抑 制 率 (%)
12チシ ・ケド ・ト ・ロ ・ラ ・ン ・酸	*1	20	20	100	1.80	22.0	22	20	91	1.83	20.5	-3
	2	20	14	70	1.52	16.2	24	19	79	1.69	16.3	-11
	3	21	12	57	1.25	14.5	30	16	53	0.98	14.5	+21
	計	61	46	76	1.56	18.3	76	55	72	1.54	17.5	+1
7・ケト <sup>*</sup>		21	16	76	1.05	13.5	28	22	79	0.97	13.0	+8
3・ケト <sup>**</sup>		20	15	75	0.90	14.9	26	21	81	0.95	14.0	-6

\* 五回陽性選別飼育愛知産廿日鼠を使用

\*\* 7・ケト3・12チヒドロオキシヒヨラン酸

\*\*\* 3ケト7・12チヒドロオキシヒヨラン酸

#### 3. Uracil の腫瘍発育に及ぼす影響

清水<sup>50)</sup> (1940) は Uridyl-酸及び Uracil が白鼠に移植した自然癌の発育を促進するのみならずその移植陽性率を高め、移植后3ヶ月以上も経過してなほ陰性の白鼠に Uridyl-酸

を皮下注射すると陽性に転ずることを認めた。同自然癌を移植し陽性であつた白鼠の肝臓 Uracil 量は陰性の場合よりも増量していることを認め、更に Butter yellow を含む飼料で飼育した白鼠の肝臓、脾臓、腎臓の Uracil

量は発癌する前に増量することが認められた。<sup>51)</sup> よつてある新陳代謝障碍で Uracil が体内に蓄積すると先天的に遺伝性の癌芽胞あればその発育を促して発癌を来たし又発生した癌腫の発育を促進するものならんとの仮説を発表した。<sup>52)</sup>

L. D. Parson<sup>53)</sup>(1947)は Adenyl 酸や Guanyl 酸などの Purin nucleotide は廿日鼠の腫瘍成長を抑制するが、反之 Cytidyl 酸や Uridyl 酸など Pyridin nucleotide は腫瘍の発育を促進することを認めている。しかし Uracil は腫瘍の発育促進作用が認められないといふ報告<sup>54, 55)</sup> もありて、Uracil の移植癌に及ぼす

影響に関しては癌腫の種類によりて異なるものならん。

実験成績

(1) 廿日鼠の移植癌に及ぼす Uracil の作用  
Uracil を 1%炭酸曹達溶液に溶かしたもの (6mg/c.c.) を 0.2c.c. づゝ毎日廿日鼠の腹腔内に 10 日間注射して、その移植癌に及ぼす影響を検した。第三表に示されるように移植癌の陽性率は対照群 76%, 注射群 78%, 両群の平均体重は対照群 13.5g, 注射群 14.1g で、その癌抑制率は -11%であつて、Uracil はこの用量では殆んどその影響がない。

第三表 Uracil

実験番号	対 照					注 射					
	被廿日移植鼠(匹)	陽廿日性鼠(匹)	陽性率(%)	平均重均量(瓦)	平均重均量(瓦)	被廿日移植鼠(匹)	陽廿日性鼠(匹)	陽性率(%)	平均重均量(瓦)	平均重均量(瓦)	癌抑制率(%)
1	20	15	73	0.64	15.0	25	19	76	0.60	14.8	+6
2	27	20	74	1.07	14.9	30	24	80	1.14	16.0	-7
3	18	14	78	0.98	11.5	32	25	78	1.20	12.0	-18
計	65	49	76	0.91	13.5	87	68	78	1.01	14.1	-11

(2) Uracil の癌研系乳癌移植后陰性なる廿日鼠への作用

癌研系乳癌移植 4 週後移植部位に指で触知しうる腫瘍を認めない廿日鼠を二群に分ち、一群に Uracil を 1%炭酸曹達溶液に溶かしたもの (6mg/c.c.) を 0.1c.c. づゝ毎日皮下に

30 日間注射し更にその 10 日後移植部位に指で触知しうる腫瘍が発生するか否かを検し、その成績を第四表に示した。表に示すように Uracil の注射によつて移植癌の発生しなかつたものを陽性に転じ得なかつた。

第四表

実験番号	対 照 群				注 射 群			
	試 験 廿日鼠数	40 日 後			試 験 廿日鼠数	40 日 後		
		陰性数	陽性数	死亡数		陰性数	陽性数	死亡数
1	8	8	0	0	8	7	0	1
2	9	9	0	0	10	9	0	1
3	10	9	0	1	11	11	0	0
計	27	26	0	1	29	27	0	2

総括及び考按

文献にみるように諸種化合物の腫瘍発育に

及ぼす影響はその成績まちまちで同一薬剤でも全然異つた反対結果の報告さへあり、いづれを信すべきか迷ふほどである。よつてそ

の原因と思はれるものを探究して従来の実験方法を改良し、これに基いて実験をすゝめ移植瘤に及ぼす諸種化合物の影響を明かにした。

本実験方法の改良せる点は

(1) 被験化合物を癌移植の翌日から注射したこと。これは薬剤の抑制作用が既に成育した癌に対するよりも癌発生の初期に於て一層強力であると考へられるからである。

(2) a) 一定素質の廿日鼠 40 匹以上に移植してこれを略同数の注射群及び対照群に分けたこと。

b) 被験化合物の癌腫発育に及ぼす影響を判定するに両群の別出癌の重量及び陽性率によつたこと。

即ち余の盲験によれば癌移植後 17 日目に別出したものゝ重量は大小不同であるが、40 匹以上のものに移植してこれを略同数の 2 群に分けて移植 17 日後に発生した癌を別出し、各群の平均癌重量を算出する（但し別出癌重量が 0.1g 以下のものは陰性として平均癌重量算出より除外した）ときは両群の平均癌重量の差は  $0 \pm 8\%$  の範囲内にあることが明らかとなつた。なほ陽性率も動搖するが 20 匹以上の廿日鼠の陽性率（別出癌重量 0.1g 以下のものは陰性とする）は  $80 \pm 5\%$  の範囲内で一定することが明かになつた。

今使用した化合物を表示し、その成績を示せば次の第五表の如し。前記実験結果を総括すると表に見る如く、各実験に於ける注射群廿日鼠と対照群の平均体重を比較して見るに顕著な差異が認められず、またこれら被験化合物は本実験に於いて注射した用量では殆んどその毒性を示さない。従つてこの実験結果にもつづく癌発育抑制率はいつでも被験化合物の廿日鼠に及ぼす毒性の結果と考へる必要はない。移植陽性率も注射群と対照群に顕著な相異を認められずこれら被験化合物はいつでも陽性率に影響を及ぼすことはない。

次に癌発育抑制率を見るに Abrin, Gramine,

$\beta$ -Dimethyl- $\alpha$ -indolcarbon 酸及び三種の Monoketodihydroxy-cholan 酸はいづれも実験誤差 ( $0 \pm 8\%$ ) の範囲内の数値を示し、これら化合物は移植癌発育に対して何等の影響を与へない。Indol,  $\beta$ -Indol 醋酸及び Uracil の抑制率は夫々  $+10\%$ ,  $-11\%$  及び  $-11\%$  で殆んど実験誤差に近い値を示すにすぎない。これ等化合物も癌発育に対して殆んど影響を持つとは考へられない。なほ第四表に示されるように Uracil は移植癌陰性廿日鼠を陽性に転ずることが出来なかつた。しかし  $\alpha$ -Methyl-indol の癌抑制率は  $-54\%$  で明かに癌の発育を促進する。

以上、余は所期の目標である癌発育抑制作用と化学構造との関連性を見出し得なかつたが、従来論争の多い諸種化合物の腫瘍発育に及ぼす影響について、余の改良した実験方法によつて実験を行ひ、その影響を明かにしたことは今後の研究の参考となりうると信ず。




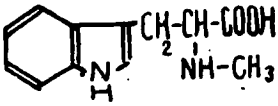

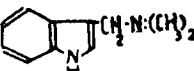
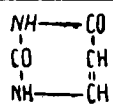
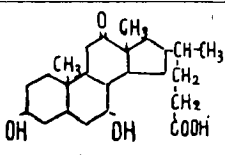
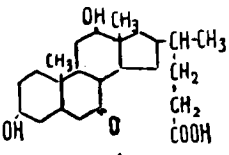
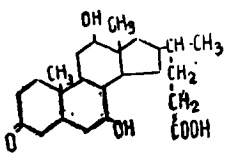
## 結 論

癌発育に対する諸種薬剤の影響の判定方法を改良してその作用を正確に判定することが出来たと思ふ。

従来、癌発育に対する影響について論争の多い化合物 (Indol,  $\alpha$ -Methylindol,  $\beta$ -Indol-醋酸, Uracil) 及びまだ研究報告されていない化合物 (Gramine, Abrin, 12-Keto-3-7-dihydroxy-cholan 酸 7-Keto-3-12-dihydroxy-cholan 酸及び 3-Keto-7-12-dihydroxy-cholan 酸) の移植癌に対する影響をこの改良した方法により試験した。その結果  $\alpha$ -Methyl-indol だけは移植癌発育促進作用のあることが明かになつた。然しその他の化合物はいづれも殆んど注目に値する様な影響を示さず、これらの実験結果から癌発育抑制作用と化学構造の関連性について何等の手掛りを得ることが出来なかつた。

拙筆に臨み不断の御教導を賜り且御校閲を辱ふしたる恩師清水教授に謹んで謝意を捧ぐ。尙、貴重なる資料を賜はりし星野教授並びに横尾教授に篤く感謝す。(文部省科学研究費による)

第 5 表

被 験 化 合 物	陽 性 率 (%)		平均体重 (g)		抑制率 (%)
	対 照	注 射	対 照	注 射	
Indol 	74	74	10.6	11.1	+10
$\alpha$ -Methylindol 	78	78	12.6	12.1	-54
$\beta$ -Indolacetic acid 	78	82	10.7	10.7	-11
Abrin 	85	83	12.6	12.0	+ 2
$\beta$ -Dimethyl- $\alpha$ -indolcarbionic acid 	75	82	15.7	13.5	+ 5
Gramine 	77	77	14.6	15.2	+ 3
Uracil 	76	78	13.5	14.1	-11
12-Keto-3-7-dihydroxycholanic acid 	76	73	15.6	15.4	+ 1
7-Keto-3-12-dihydroxy-Cholanic acid 	76	75	13.5	13.0	+ 8
3-Keto-7-12-dihydroxy-Cholanic acid 	75	81	14.9	14.0	- 6

文 献

- 1) B.T.Simpson & M. C. Marsch : J. Cancer Res. **10** : 50 (1926) **11** : 417 (1927)
- 2) N. Watermann : *Ergebn. inn. Med. u. Kinderh.* **30** : 304 (1926)
- 3) H. E. Skipper & L. L. Bennett : *Cancer Res.* **10** : 46 (1950)
- 4) J. H. Burchenal & S.H. Jhonstone : *ibid* **10** : 208 (1950)
- 5) A.Goldin, E.M. Greenspan & E. B. Shoenbach : *J. Nat. Cancer Inst.* **11** ; 319(1950)
- 6) E.Sharier : *Z. Krebsforsch.* **50** : 143 (1940)
- 7) 吉田富三 : 吉田肉腫 163 (昭和 27 年)
- 8) J. P. Greenstein : *Biochemistry of Cancer* 172 (1947)
- 9) H. Chambers & G.M.Scott : *J. Path. Bact.* **33** : 553 (1930)
- 10) 釜洞, 赤松, 蝶良 : 文部省科学研究費制癌発癌班第三会議報告 (1950)
- 11) 後藤寿作 : *癌* **43** : 148 (1952)
- 12) 岡田侃三 : *皮膚科紀要* **36** : 3号 110(昭和15年)



- 13) 太田, 藤岡 : 文部省科学研究費制癌癆癌班第二會議報告 61 (1949)
- 14) H. Wieland & W. Kapitel : Z. Physiol. Chem. **212** : 269 (1932)
- 15) S. Kuwada & S. Morimoto : Bull. Chem. Soc. Jadan **17** : 147 (1942)
- 16) 小坂順造 : 岡山医学会雑誌に掲載の予定
- 17) Centanni & Broking : Chem. Abst. **7** : 3780 (1913)
- 18) A. Carrel : Compt. rend. Soc. de biol. **93** : 1083 (1925)
- 19) M. Askanazy : Wien. klin. Wchnschr. **40** : 609 (1927)
- 20) M. Lapidari : Boll. Soc. med-chir. **2** 763 (1927)
- 21) W. Büngeler : Klin. Wschr. **11** : 1982(1932)
- 22) B. Fischer Wasels : 1st Internat. Cancer Congress Madrid, **2** 784(1933)
- 23) A. Lorand : Med. Klin. **30** : 1030 (1934)
- 24) 宮尾定信 : 内分泌及実験治療 **3** : 605 (昭和10年)
- 25) B. Lustig & H. Wachtel : Bioch. Ztschr. **278** 312 (1938)
- 26) V. Ghiron : Boll. Acad. med. Roma **64** : 134 (1938)
- 27) 宮尾定信 : 内分泌及実験治療 **3** : 840 (昭和10年)
- 28) 田中, 坪井 : 癌 **34** : 345 (1940)
- 29) 坪井澄也 : 癌 **35** : 313 (1941)
- 30) 宮尾定信 : 内分泌及実験治療 **3** : 218 (昭和9年)
- 31) 鈴木健太郎, 宮尾定信 : 日本病理学会会誌 **23** : 671 (1933)
- 32) H. H. Beard : Exper. Med. & Surg. **1** : 123 (1643)
- 33) B. Lustig & H. Wachtel : Z. Krebsforsch. **42** : 409 (1935)
- 34) M. J. Shear & J. Leiter : J. Nat. Cancer In-t. **2** : 241 (1941)
- 35) M. J. Chear : Am. J. Cancer **25** : 66 (1935)
- 36) S. Fränkel : Wien. Klin. Wchnschr. **29** : 96 (1916)
- 37) C. Wieland & E. Dane : Z. Physiol. Chem. **219** : 240 (1933)
- 38) J. W. Cook & D. Haslwood : J. Chem. Soc. **1934** : 428
- 39) L. F. Fieser : J. Am. Chem. Soc. **57** : 961 (1935)
- 40) L. D. Parson : Nature, **144** : 75 (1939)
- 41) C. Turner : Pub. Health Rep. **54** : 1603 (1939)
- 42) D. Abagan : Compt. rend. Soc. de biol. **121** : 950 (1936)
- 43) B. Lustig & H. Wachtel : Z. Krebsforsch. **41** : 468 (1935)
- 44) V. E. Mertens : *ibid* **27** : 295 (1928)
- 45) G. M. Badger & A. Haddow : Proc. Roy. Soc. B. London, **130** : 255 (1935)
- 46) M. Türpault : An Index of Tumor Chemotherapy, by H. M. Dyer (1949)
- 47) L. W. Law ; Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **47** : 37 (1941)
- 48) J. W. Cook, E. L. Kennaway & N. M. Kennaway : Nature, **145** : 627 (1940)
- 49) 近藤寅三郎 : 癌 **31** : 259 (1937)
- 50) 清水多榮 : 日本生化学会報 **15** : 96 (1940)
- 51) 藤本元尙 : 岡山医学会雑誌 **55** : 1338 (昭和18年)
- 52) 清水多榮 : 学研協同研究会報告, (昭和18年3月)
- 53) L. D. Paroson, J. M. Gulland & G. R. Barker : Symp. Soc. Exp. Biol. **1** : 179 (1947)
- 54) 中埜就広 : 大阪医学会雑誌 **41** : 1035 (昭和17年)
- 55) 政山, 中野, 横山 : 大阪医学会雑誌 **40** : 746 (昭和16年)