

氏名（本籍）	渡 辺 昭 治（徳島）
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	乙 第 82 号
学位授与の日付	昭和51年4月26日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題名	実験的腫瘍に対する制癌剤（FT-207）の効果に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 杉 浦 邦 紀 （副査）教授 斎 藤 保 二 教授 古 泉 巖

論 文 内 容 の 要 旨

薬剤の開発から各種実験等における実験動物科学のめざましい進展は近年特に著しいものがある。そこで著者は実験動物を用い、FT-207 [N₁-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil] の実験的腫瘍に対する制癌効果に関する研究をする機会を得た。FT-207 はラトビア共和国科学アカデミー会員の Hiller らにより制癌剤として合成された化合物である。FT-207 は各種の実験的腫瘍に有効であるとされ、また臨床例においても特に腺癌（主に胃癌および大腸癌）に効果を示し、FT-207 は動物実験および臨床例での毒性、副作用（吐気、嘔吐、めまい、下痢等）は Duschinsky らにより、antipirimidine 剤として合成された 5-Fu (5-Fluorouracil) に比べきわめて少ないとされている。FT-207 は白色の無晶形粉末で dimethyl formamide によく溶け、Chloroform および methanol にやや溶けやすい、融点は164～169°Cで分子量は200.17である。5-Fu は Duschinsky により antipirimidine 剤として合成され、白色または微黄色の結晶で、ほとんど無臭、水、エタノールにわずかに溶ける。Heidelberger らによって著しい制癌効果を有することが報告された。作用は formate-C¹⁴ の DNA のチミジン酸へのとりこみを阻害することから DNA の生合成を阻害するといわれている。臨床的にはとくに大腸癌に有効であり、副作用として悪心、嘔吐、下痢、脱毛、血便、白血球減少などが頻発するといわれている。分子量は130.08である。FT-207 の作用は生体内において徐々に抗癌作用のある活性物質に変換され DNA の合成阻害を示す。血中および組織内濃度が長時間持続すると共に毒性面においても低毒性であり、優れた抗腫瘍効果を発揮する。FT-207 が本邦に始めて導入されたのは1970年1月であり、この時より日ソ共同での研究が開始され、著者は実験動物により毒性実験を実施し、これを基にして各種実験的腫瘍を用いて効力実験を行ない、あわせて生体内分布、排泄、代謝実験を実施した。

1. 毒 性 実 験

マウス及びラットを使用した急性、亜急性及び慢性毒性実験の結果、FT-207 は 5-Fu に比べて毒性が低く、薬用量の約3倍投与による催奇型実験においても安全性が立証された。

2. 効 力 実 験

FT-207 の実験的腫瘍に対する制癌効果については、4n-Ehrlich carcinoma, Sarcoma 180, Sarcoma 37 をマウスに、吉田肉腫, AH-130 及びローダミン肉腫をラットにそれぞれ移植し、移植24時間後から FT-207 をマウス及びラットにそれぞれ腹腔内投与及び経口投与した。そして腹水腫瘍抑制実験、固型腫瘍抑制実験

及び延命効果実験を実施した。その結果、腹水腫瘍抑制実験では腹腔内投与において Sarcoma 37 に対し効果がみられた。固型腫瘍抑制実験では、腹腔投与において 4 n-Ehrlich carcinoma, Sarcoma 180, Sarcoma 37, AH-130, ローダミン肉腫の実験的腫瘍に対し効果がみられた。また経口投与においては吉田肉腫, AH-130 において効果がみられた。延命効果実験では腹腔内投与において、Sarcoma 37 に効果がみられ、経口投与では Sarcoma 180, Sarcoma 37 にそれぞれ効果がみられた。この様に FT-207 は固型腫瘍に効果を示し、かつ副作用も極めて低い制癌剤であることが分った。著者はさらに FT-207 坐剤投与における転移肝腫瘍の形態的変化を観察した。

最近転移癌の化学療法等による治療法が注目されるようになった。しかし転移肝腫瘍の治療法となると現在のところ確実に完治せしめ得る方法はない。治療法としては転移巣と共に肝を切除する方法、放射線治療等が行なわれているがあまり効果的でないようである。そこで残されたのは化学療法による治療法である。著者は、白色家兎の転移性肝腫瘍に対する化学療法を行ったところ、意義ある結果を得た。すなわち、著者は徳島大学医学部（井上教授）より家兎の B.P 腫瘍をゆずりうけ、B.P 腫瘍細胞数と肝腫瘍生に関する基礎的実験より、B.P 腫瘍細胞数 1.0×10^8 個を盲腸上腸間膜静脈より注入する事により、転移肝腫瘍を発生させる事に成功した。そこで FT-207 投与群 5 羽、FT-207 無投与群 5 羽にそれぞれ B.P 腫瘍細胞を家兎の盲腸上腸間膜静脈より 1.0×10^8 個を注入し、肝へ転移せしめ、転移後 28 日目に肝を摘出し、転移肝腫瘍を形態的（肉眼的、病理組織学的）に比較した。肉眼的には FT-207 坐剤投与した家兎は FT-207 坐剤無投与家兎に比べて B.P 腫瘍数が少なく、B.P 腫瘍の大きさも FT-207 坐剤投与した方が著じるしく小さく、縮小効果を示した。

組織学的には FT-207 坐剤投与した家兎は FT-207 坐剤無投与家兎に比べて B.P 腫瘍組織と肝の正常組織との間にみられる細胞の反応層が広く、B.P 腫瘍組織の増殖を抑制していることがわかる。FT-207 を経直腸的に投与する坐剤が開発され、その血中濃度の推移から経口投与におとらぬ効果が期待され、経口投与不能症例に有用であると考えられる。又、中野等の行なった FT-207 の使用経験でも扁平上皮癌に著効例がみられたと報告しておる。岡崎等是有効率の低かった腺癌の肝転移例の治療成績が FT-207 の導入により向上したと述べている。

これらの事より本剤は投与方法が簡便で他の制癌剤に比べ長期にわたり投与でき、今後利用価値の高まる薬剤と考えられる。

3. Bioassay 法による FT-207 の体内分布、排泄及び代謝実験

実験動物を用い FT-207 の生体内動態を Bioassay 法で検討した結果、本剤は血中及び組織中で長く存在し、尿中への排泄も 5-Fu に比べ著しく遅れる。更に長時間留まった本剤は徐々に抗菌性及び抗癌性の強い活性物質に転換されていく。特に経口投与において、この性質は助長される。FT-207 及びその活性物質の長時間持続性は、5-Fu 投与の際にはみられない特性であって、5-Fu よりも制癌作用の持続時間が長くなることを期待させるもので、臨床面での治療法を考える場合、その投与方法などに大きな示唆を与える。活性物質として 5-Fu, FuR, FuRMP 等に代謝され、これらの活性物質が制癌作用を示すものと考えられる。活性化は肝において最も強く、特に腫瘍組織内に活性物質が極めて高値にしかも長時間認められることは注目に値する所見である。

論文審査の結果の要旨

現在の癌治療法としては、外科学的に病巣を除去する方法、 Co^{60} のような放射線を腫瘍局所に照射する方法及び化学療法剤により癌細胞の発育を阻止する方法などがおもである。そのうち外科学的療法および放射線療法は最も普及しているが、治療不可能な病例も少なくない。とくに癌細胞が他臓器に転移したり、再発するような症例に対しては、化学療法剤の応用が期待される。

癌の化学療法において、現段階では癌細胞の核酸に対する阻止作用を持った物質だけが制癌剤と呼ばれている。この核酸阻害作用は、癌細胞のみならず、正常な細胞に対しても発揮される。しかも制癌効果の強いものほど正常細胞に対する毒性も強いことは、一般駆虫薬などの場合と同様である。そこで副作用が少なく、しかも癌細胞に対する核酸阻害作用の強い薬物の探究が多くの人々により検討されている。

現在使用されている癌に対する化学療法剤にはつぎのようなものがある。

- 1) アルキル剤、2) 代謝拮抗剤、3) 制癌抗生物質、4) 植物性核分裂毒、5) ポルフィリン錯塩

著者が研究対象とした制癌剤 FT-207 は、代謝拮抗剤に属するものである。

癌細胞の一つの特長は、核分裂により細胞が増数することであるが、そのためには核を構成する核酸がまず合成されなければならない。核酸合成に必要な素材として、プリン及びピリミジン類が知られている。ところが構造がこれに似たものを人工的に作って与えると癌細胞はこの類似物を摂取し、核分裂が止ってしまう。このような必須代謝の類似物は代謝拮抗剤と呼ばれている。従来ピリミジン拮抗剤である 5Fu が肝臓癌や大腸癌に有効であることが報ぜられていた。しかし、副作用として悪心、嘔吐、下痢、脱毛、血便、白血球数の減少などが現われることが欠点とされていた。著者はソ連の化学者 Hiller によって合成された FT-207 が 5Fu と構造が類似していることから、実験動物を使用して、毒性実験、各種腫瘍に対する効力実験を行い、この両者を比較したところ、FT-207 は 5Fu よりも副作用がきわめて少なく、安全な製剤であり、その効果は 5Fu に劣らないこと、とくに固型腫瘍に対してすぐれた効果のあることを証明した。さらに著者は、Bioassay 法により、FT-207 の体内分布、排泄及び代謝に関する実験を行った。

論文はつぎの3部から成っている。

I FT-207 の毒性実験

マウス及びラットを使用して、5Fu を比較薬として、3週間にわたる急性毒性実験、12週間にわたる亜急性毒性実験及び24週間にわたる慢性毒性実験を行った。さらに FT-207 の妊娠マウス及びラットに対する催奇型実験を行った。

a) 急性毒性実験

FT-207 は 5Fu と比べて明らかに低毒性 ($1/8 \sim 1/6$) を示したが、中毒症状の発現は、FT-207 は急速で一過性であったが、5Fu は遅く持続性であった。これらの結果はマウスとラット間及び雌雄間にほとんど差異がなかった。

b) 亜急性及び慢性毒性実験

亜急性毒性実験において中毒症状の発現する投与量は、FT-207 の雌群で 90mg/kg、雄群で 150mg/kg であった。一方 5Fu の 30mg/kg 投与群では投与3日目から、下痢便の排出など顕著な中毒症状が現われた。FT-207 では 180mg/kg でも臨床症状は認められなかった。

FT-207 90mg/kg 以上、5Fu 30mg/kg の投与群に肝臓、腎臓などに軽度の変性像、脾臓重量の増加、白

脾臓の縮小などが認められた。また 5-Fu 30mg/kg 投与群の約半数の骨髄に造血障害が認められた（これらの動物は血液検査でも赤血球数、白血球数及び血小板数の減少が著明であった）。

慢性毒性実験において、FT-207 の最大投与量の 90mg/kg 投与群に若干の体重の減少、剖検時脾重量の増加が認められたが、肝臓及び腎臓の変化は亜急性のもにより軽度で、血液学的並びに血液化学的検査においても著変が認められなかった。

以上のごとく FT-207 は、90mg/kg 以下の長期投与においても、各臓器の機能に及ぼす影響はきわめて低く、しかも 5-Fu において認められたような造血機能障害はみられない。このように FT-207 は臨床的にも連続投与の可能な、また、安全な薬物であると推定された。

c) 催奇型性実験

FT-207 を妊娠マウス及びラットに 7 日間連続投与し、その催奇型性の有無を検討した。

(i) 最大投与量 90mg/kg をマウスに投与したところ、母体にはなんらの影響がなかったが、ラットでは 90mg/kg 以上の投与例で若干の中毒所見が認められた。胎仔に対しては、いずれも若干発育抑制傾向が認められた。

(ii) 胎仔の骨骼標本において、マウスでは一部のものに第14肋骨の出現、ラットでは、肋骨痕の出現が認められたほか、催奇型作用は全く認められなかった。

(iii) マウス及びラットの新生仔に対する、FT-207 の影響はみられなかった。

II FT-207 の効力実験

A 腹腔内投与及び経口投与実験

各種実験的腫瘍に対する FT-207 の制癌効果を観察し、5-Fu の投与結果と比較した。使用した腫瘍は、4n-Ehrlich carcinoma, Sarcoma 180, 37 をマウスに、吉田肉腫、AH-130、ローダミン肉腫を、腹水腫瘍抑制実験では腹腔内に、固型腫瘍抑制実験ではそけい部皮下にそれぞれ 10^7 コを移植した。ついで移植 24 時間後から FT-207 10mg/kg, 30mg/kg, 90mg/kg を 1 日 1 回 7 日間連続して、腹腔内及び経口投与した。腹水腫瘍及び固型腫瘍に対する効力実験を行うとともに、腹水腫瘍に対する延命効果をも観察した。

a) 腹水腫瘍抑制実験

腹腔内投与及び経口投与ともに、Sarcoma 37 に対して、90mg/kg で効果を認めたほか、他の腫瘍に対しては無効であった。

b) 固型腫瘍抑制実験

(i) 腹腔内投与

4n-Ehrlich carcinoma, Sarcoma 180, Sarcoma 37, AH-130, ローダミン肉腫に効果が認められた。

(ii) 経口投与

吉田肉腫、AH-130 において効果が認められたが、腹腔内投与に比べるとその効果はやや劣っていた。

c) 延命効果実験（腹水腫瘍）

(i) 腹腔内投与

Sarcoma 37 に延命効果が認められた。

(ii) 経口投与

Sarcoma 180, Sarcoma 37 に延命効果が認められた。

B 坐剤投与による転移性肝腫瘍に対する治療効果

著者は Brown-Pearce 腫瘍 (以下 BP 腫瘍と略す) 細胞 1.0×10^3 を家兎の盲腸上腸間膜静脈から注入し、肝臓に転移性病巣を形成せしめることに成功した。ついで注入後4日目、7日目及び9日目に FT-207 30mg/kg を直腸より挿入し、28日目に無処置のものと同時に屠殺して病変を観察した。その結果、投与群では、腫瘍数は減少し、大きさもいちじるしく縮小していることが観察された。病理組織学的にも投与例では、正常組織と腫瘍組織との間に反応層がみられ、明らかに腫瘍組織の増殖が抑制されていることが理解された。

このように FT-207 の坐剤投与は経口投与に劣らぬ効果が期待され、経口投与不能な症例に対して有効な投与法と考えられる。

III Bioassay 法による FT-207 の体内分布

FT-207 は 5-Fu に比較して、細菌及び腫瘍細胞に対する直接作用は弱く invitro の実験では DNA の前駆物質のとり込みを阻止しない。ところが FT-207 の生体内動態を実験動物を使って、Bioassay 法で検討した結果、本剤は血液中及び組織内で長く存在し、尿中の排泄も 5Fu に比していちじるしく遅く、長時間蓄積した FT-207 は徐々に抗菌性及び抗癌性の高い活性物質に転換されることが明らかとなった。しかもこの性質は FT-207 の経口投与の場合に助長されるようである。この活性化はとくに肝臓において強く、活性物質の濃度は腫瘍組織内で最も高く、しかも長時間持続することは特長的で、これは 5-Fu では見られない現象である。

以上のごとく著者はマウス及びラットなどの実験動物を使用した毒性実験において、FT-207 が、従来代謝拮抗剤として効果の認められていた 5-Fu に比べて、毒性が極めて低く、催奇型性の点からも安全な薬物であることを実証した。また各種実験的腫瘍に対する効力実験を行ったところ、とくに固型腫瘍に対して効果のあることを明らかにした。しかも本剤の腹腔内投与、経口投与のいずれにおおいても同様の効果を認め、さらに転移性 BP 肝臓腫瘍に対しては坐剤投与によっても制癌効果のあることを病理組織学的実証した。さらに FT-207 の体内分布、排泄及び代謝について一連の実験を行い、本剤が血中及び組織内で長く存在し、徐々に抗癌性の高い活性物質に転換されていくことを確認した。

これらの業績は癌の治療面ではきわめて漸新で画期的なものであり、獣医学博士の学位授与にふさわしいものであると思料する。