

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の腫瘍発育増殖に及ぼす影響に関する実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8606

副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の腫瘍発育増殖に 及ぼす影響に関する実験的研究

金沢大学医学部第二外科学講座 (主任：宮崎逸夫教授)

上 林 一 夫

(昭和50年10月30日受付)

本論文の要旨は昭和47年10月第31回日本癌学会総会において発表した。

生体内における多くの代謝過程はホルモンによって調整されていることは周知の事実であるが、個体の体細胞から発生する癌腫の発育増殖に対しても、その宿主生体の内分泌環境が重要な影響を及ぼすものであろうことは推定に難くない。1896年 Beatson¹⁾ は乳癌末期患者に両側の卵巣摘出術を行い癌増殖抑制効果を認めているが、これを嚆矢として、癌の増殖と個体の内分泌環境との関連性について多数の研究^{2)~10)} がなされ、1954年 Huggins および Scott¹¹⁾ によって、腫瘍をホルモン依存性とホルモン非依存性の二つの型に分類することが提唱され、前者の型の腫瘍に対しては今日種々のホルモン療法^{12)~18)} が試みられ、ある程度の制癌効果が認められるにいたっている。しかし、このようなホルモン依存性腫瘍は人の癌全体からみると極めて少数であり、他方従来ホルモン非依存性とされてきた臓器癌における癌の増殖と宿主内分泌環境との関連性についての研究は非常に乏しく、この方面の再検討が必要と考えられる。Sholiton²⁰⁾、鳥²¹⁾、藤井²²⁾、中島²³⁾ らは実験的にホルモン非依存性とされている癌腫をもつ個体では腫瘍の発育に伴って副腎重量および血漿 11-OHCS 値が増加するが、かかる担癌に伴う高コルチコイズ血状態は腫瘍の可溶性画分が下垂体に作用してその ACTH の分泌を増加せしめた結果惹起されたものであるとしている。臨床的にも西尾²⁴⁾ は消化器癌患者では ACTH 優位の内環境にあるものが多いことを認めているが、本研究はこれらの報告と関連して ACTH の、特にその副腎皮質刺激作用以外のいわゆる副腎外作用としての腫瘍発育増殖に及ぼす直接的な影響を検討し、2, 3 の興味ある知見を得たので報告する。

(I) ACTH の移植腫瘍の発育増殖に及ぼす影響

I. 実験方法

腹水肝癌 AH 109A の腫瘍細胞約500万個を体重約130gの純系雄性呑竜ラットの左背部皮下に可及的無菌的に移植し、次の6群の実験群を設定してその皮下腫瘍の発育増殖に及ぼす ACTH 投与及び副腎摘除の影響を検討した。

- 第1群 腫瘍単独移植群
- 第2群 腫瘍を移植して ACTH を投与した群
- 第3群 両側副腎摘除後2日目に腫瘍を移植した群
- 第4群 両側副腎摘除後2日目に腫瘍を移植し、併せて ACTH を投与した群
- 第5群 両側副腎のみを摘除した群
- 第6群 無処置群

副腎摘除は体重100gにつき5mgのチオペンタールナトリウムと0.008mgの硫酸アトロピンの混合液を腹腔内に投与して麻酔し、Young²⁵⁾ の腰部斜切開法に従って背部より副腎摘出を行ったが、実験終了時に剖検して両側の副腎が完全に摘除されていることを確認した。ACTH は N.V. オルガノン社製の持続性合成 ACTH 製剤の Cortrosyn Z の2国際単位を毎日皮下に投与した。ACTH を投与しない群のラットには同量の生理食塩水を毎日皮下に投与した。麻酔および副腎摘除の手術侵襲による影響を除去するために副腎摘除術後2日目に腫瘍細胞を移植し、その後に ACTH の投与を開始した。副腎を摘除されたラットは10日前後で死亡し、また移植された腫瘍も10日前後で中心部に小壊死を認めるものもあることが予備実験で確認されたので、皮下腫瘍に中心部壊死のない腫瘍細胞移植後8日目に頭部を打撲死亡させ、直ちに各実験群

An Experimental Study on Effects of ACTH upon Growth of Transplanted Tumor.
Kazuo Kamibayashi, Department of Surgery (II) (Director : Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

ラットの体重、副腎重量および腫瘍重量を測定した。実験に使用した腹水肝癌 AH 109A は佐々木研究所腫瘍供給センターより提供されたものである。

II. 実験成績

1. 各群ラットの実験終了時の有効頭数および体重は各々第1群10頭, 208.0±28.4g, 第2群15頭, 190.2±29.5g, 第3群15頭, 190.4±25.8g, 第4群15頭, 192.6±23.9g, 第5群10頭, 194.5±16.5g, 第6群5頭, 219.8±13.4gであった。

2. 副腎摘除を行わなかった群における両側副腎重量は第1群50.9±6.1mg, 第2群109.8±15.4mg, 第6群60.4±8.5mgであった。

3. 各群とも移植腫瘍生着率は100%であり, 腫瘍重量は第1群1.09±0.35g, 第2群1.55±0.29g, 第3群0.32±0.16g, 第4群0.66±0.30gであった。

III. 小 括

AH 109A 皮下担癌ラットにおける ACTH および副腎摘除が腫瘍の発育増殖に及ぼす影響を体重、副腎

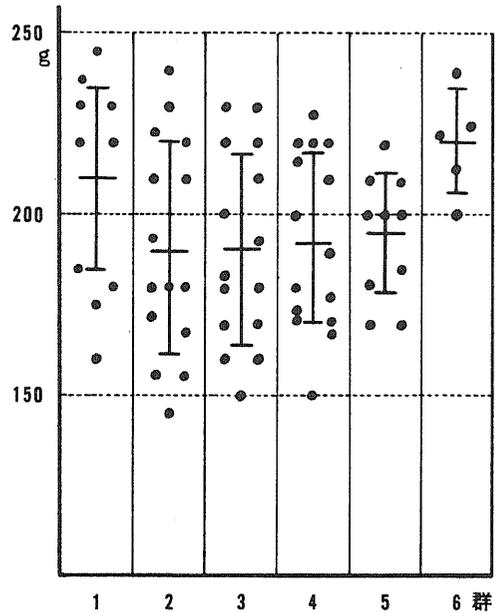


図1 体 重

表1 体 重 (単位 g)

実験群 動物番号	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	第 5 群	第 6 群
1	185	168	180	177	185	240
2	235	194	193	167	170	200
3	180	172	150	173	200	212
4	220	222	200	150	180	222
5	230	151	183	215	210	225
6	175	151	160	200	220	
7	160	145	210	227	170	
8	245	230	230	190	210	
9	220	180	230	220	200	
10	230	210	220	210	200	
11		210	180	170		
12		180	160	170		
13		180	170	220		
14		220	220	220		
15		240	170	180		
MD±SD	208.0±28.4	190.2±29.5	190.4±25.8	192.6±23.9	194.5±16.5	219.8±13.4

重量および腫瘍重量を測定して検討した。体重については各群の間には有意の差は認められなかった。

副腎摘除を行わなかった各群における両側副腎重量は ACTH を投与した第 2 群で有意に重量増大の所見が認められた ($P < 0.001$)。腫瘍重量については副腎摘除を行わなかった第 1 群と第 2 群を比較すると ACTH を投与した第 2 群の重量が有意の差をもって増大しており ($P < 0.025$)、さらに副腎摘除を行った第 3 群では腫瘍重量は第 1 群に比し減少するが、かかる第 3 群ラットに ACTH を投与した第 4 群でも腫瘍が増大することが認められた ($P < 0.010$)。

〔Ⅱ〕ACTH の移植腫瘍の組織像に及ぼす影響

I. 実験方法

実験〔Ⅰ〕の各群腫瘍の中心部および辺縁部よりヘマトキシリン・エオジン染色²⁶⁾切片を作製し、それぞれの組織像を比較し、ACTH および副腎摘除の腫瘍増殖に及ぼす影響を組織学的に検討した。

II. 実験成績

第 1 群、第 2 群および第 4 群腫瘍の組織像はほぼ同様の形態を示して、腫瘍細胞は大型で密に配列している所見が認められるが、第 3 群では腫瘍細胞は小型化して細胞密度が減じて粗に配列し、核の濃縮および細胞間結合組織の増生が著明であった (写真 1, 2, 3, 4)。

III. 小 括

腫瘍単独移植群の第 1 群およびこれに ACTH を投与した第 2 群においては大型の腫瘍細胞が密に配列している所見が認められ、活発な腫瘍細胞の増殖が窺えるが、副腎摘除ラットにおいては小型の腫瘍細胞が粗に配列し、核の濃縮および細胞間結合組織の著明な増生が認められ、腫瘍の発育が抑制されている像と判断されたが、これに ACTH を投与すると大型の腫瘍細胞が密に配列した所見が認められた。以上の組織学的所見からも ACTH を投与することにより腫瘍の発育増殖が促進されることが判明した。

表 2 副腎重量 (単位 mg)

実験群 動物番号	第 1 群	第 2 群	第 6 群
1	60	103	50
2	47	107	70
3	40	126	60
4	52	142	52
5	57	105	70
6	50	100	
7	50	90	
8	52	105	
9	49	110	
10	51	112	
11		106	
12		120	
13		109	
14		125	
15		104	
MD±SD	50.9 ± 6.1	109.7 ± 15.4	60.4 ± 8.5

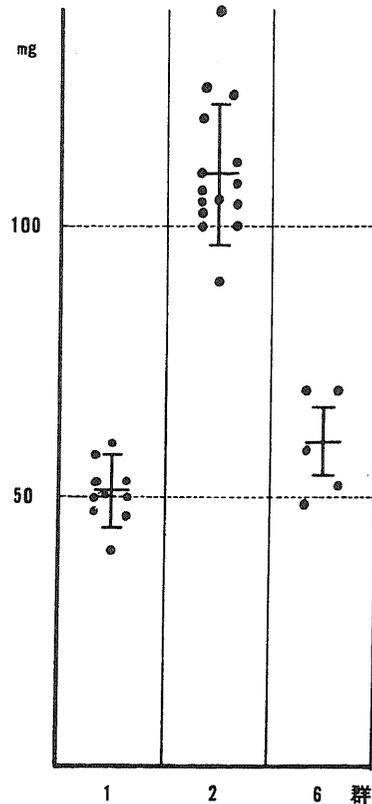


図 2 副腎重量

表3 腫瘍重量 (単位 g)

実験群 動物番号	第1群	第2群	第3群	第4群
1	0.80	1.53	0.50	1.00
2	1.49	1.80	0.27	0.66
3	0.62	1.50	0.12	0.67
4	1.20	1.24	0.25	0.38
5	0.80	1.50	0.12	0.25
6	1.51	1.38	0.30	1.00
7	0.88	1.60	0.18	0.50
8	1.40	1.77	0.40	0.50
9	0.70	1.70	0.70	0.40
10	1.50	1.50	0.55	0.12
11		1.60	0.22	1.25
12		2.06	0.25	0.40
13		0.80	0.38	0.40
14		1.80	0.20	1.02
15		1.42	0.28	1.35
MD±SD	1.09 ±0.35	1.55 ±0.29	0.32 ±0.16	0.66 ±0.30

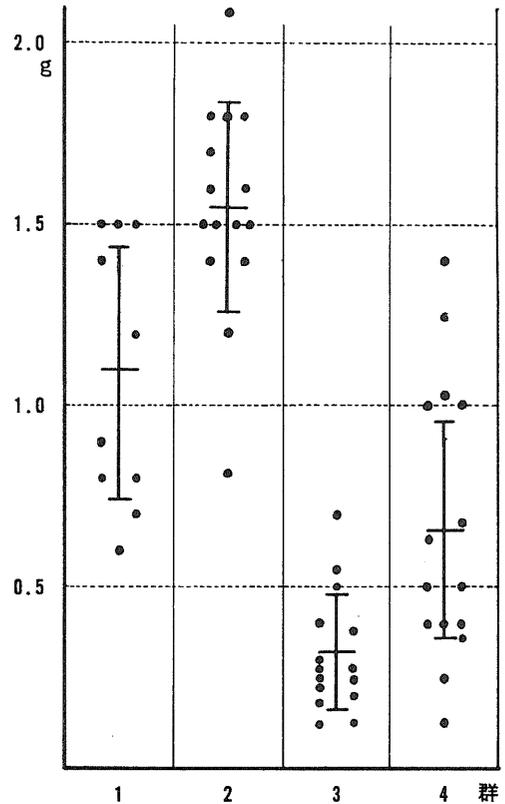


図3 腫瘍重量

〔Ⅲ〕担癌ラットにおける ^{131}I 標識 ACTH の生体内分布

ACTH の腫瘍増殖に及ぼす直接的な影響をみるために腫瘍への ^{131}I 標識 ACTH の取りこみを検討した。

1. 実験方法

1. ^{131}I 標識 ACTH の作製

ACTH を放射性沃素 ^{131}I で標識したが、その方法は Hunter & Greenwood²⁷⁾ のクロラミンT法を応用した Berson & Yalow²⁸⁾ の変法に従った。即ち、 $50\mu\text{Ci}$ の放射性ヨウ化ナトリウムを試験管にとり、これに0.1mlのリン酸緩衝液 (pH7.5)、 $25\mu\text{g}$ の ACTH (合成 ACTH 製剤 Cortrosyn を使用)、0.1 ml の酸化剤クロラミンT液 (36mgのクロラミンTを10mlのリン酸緩衝液に直前に溶解)、0.25mlの還元剤 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 液 (24mgの $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ を10mlのリン酸緩衝液に直前に溶解)、5 mlの人血清を順に手早く加え、次に25mgの Quso-G32 を入れ4分間振盪し、ACTH を Quso-G32 に吸着させた後2,000r.p.m.で5分

間遠心する。次に上清を捨て、蒸留水10mlを加え振盪し洗浄後2,000r.p.m.で5分間遠心する。上清を捨てた後、2.5mlの1%酢酸/40%アセトン溶液を Quso に加え振盪し ACTH を溶解した後、7.5mlの蒸留水を加え2,000r.p.m.で5分間遠心し上清を取り出す。この上清が ^{131}I 標識 ACTH である。

2. 担癌ラットにおける ^{131}I 標識 ACTH の臓器分布

AH 109A 皮下担癌7日目のラットの尾静脈より上記の ^{131}I 標識 ACTH の0.5mlを無麻酔下に注射し、静注後5分および10分にエーテル麻酔下に開腹して下大静脈よりヘパリン処理注射器にて可及的多量の血液 (5~10ml) を採取してから、各臓器を脱血洗浄するために手早く開胸して右心室を切開、胸部大動脈にビニール管を挿入し、これより生理食塩水にて十分に全身灌流を行ってから、皮下腫瘍、腎臓、肝臓、副腎、胃、小腸、大腸、心臓、大腿四頭筋、大腿骨および皮膚の各臓器を摘出してウエルタイプのシンチレーションカウンターにてそれぞれの放射能を測定し、血

液 1ml 当りの放射能を 100 とした場合の腫瘍および各臓器 mg 当りの放射能を算出した。次いで上記の ^{131}I 標識 ACTH 分画の 0.5ml (ACTH 1 μg に相当) を健常ラットの尾静脈より静注し 5 分後に採血し、De Moor 法²⁹⁾ により血漿 11-OHCS 値を測定した。

II. 実験成績

健常ラットの血漿 11-OHCS 値は 20 頭平均で 14.6 \pm 0.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、 ^{131}I 標識 ACTH 分画投与後 5 分の血漿 11-OHCS 値は 38.5 \pm 3.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。また、血液 1ml 当りの放射能を 100 とした場合の ^{131}I 標識 ACTH 静注後 5 分の皮下腫瘍および各臓器 1mg 当りの放射能量は 3 頭平均で腫瘍 81、腎臓 395、肝臓 126、副腎 129、胃 58、小腸 90、大腸 62、心臓 42、大腿四頭筋 35、大腿骨 31、皮膚 35 であり、静注後 10 分では腫瘍 103、腎臓 349、肝臓 165、副腎 103、胃 130、小腸 117、大腸 68、心臓 36、大腿四頭筋 30、大腿骨 30、皮膚 25 であった。

III. 小 括

^{131}I 標識 ACTH の腫瘍および各種臓器への取りこみを検討した。 ^{131}I 標識 ACTH はクロラミン T 法²⁷⁾ を応用した Berson & Yalow²⁸⁾ の変法に従って作製した。これによって得られた ^{131}I 標識 ACTH の純度は 96% 以上³⁰⁾ で 1ml 当りの ACTH 効果は 2 μg に

相当する。またこれを健常ラットに静注すると血漿 11-OHCS 値は ACTH 非投与の平均 14.6 \pm 0.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ より 38.5 \pm 3.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ にまで上昇することが認められた。各種臓器における ^{131}I 標識 ACTH の取りこみは静注後 5 分および 10 分ではともに腎臓に圧倒的に多く、次いで肝臓、副腎、腫瘍の順に多く集積され、心臓、筋肉、骨および皮膚には殆んど集積されないことが認められた。

考 按

生体内における多くの代謝過程はホルモンによって調整されていることは周知の事実であるが、個体の体細胞から発生した癌腫の増殖もまた宿主主体のホルモン環境によって影響されることは推定に難くないところである。1896年 Beatson¹⁾ は末期乳癌患者に両側の卵巣摘除術を行い癌増殖抑制効果を認めたが、これを嚆矢として癌の増殖と個体のホルモン環境との関連性について多数の研究^{2)~10)} がなされてきた。種々の内分泌臓器は相互に関連しつつ、一定の機能を保持しているのであるが、その機能の中核調整的な役割を演じている下垂体と腫瘍の発生増殖との関連性については古くから注目され検討されている。Lacassagne¹¹⁾、Moon ら^{32)~34)} は下垂体摘除ラットにおいては誘発癌

表 4 ^{131}I 標識 ACTH の体内分布

臓器	5 分				10 分			
	1	2	3	MD \pm SE	4	5	6	MD \pm SE
血液	100	100	100	100 \pm 0	100	100	100	100 \pm 0
腫瘍	107	69	67	81 \pm 13	110	99	101	103 \pm 3
腎	325	315	545	395 \pm 75	338	392	317	349 \pm 22
肝	136	112	130	126 \pm 7	211	173	111	165 \pm 29
副腎	141	99	147	129 \pm 15	118	105	86	103 \pm 9
胃	44	51	79	58 \pm 10	124	153	113	130 \pm 12
小腸	69	93	108	90 \pm 11	103	120	128	117 \pm 7
大腸	53	70	63	65 \pm 5	74	70	60	68 \pm 4
心臓	42	45	39	42 \pm 2	32	44	32	36 \pm 4
筋肉	40	33	32	35 \pm 3	31	27	32	30 \pm 2
骨	26	34	33	31 \pm 3	42	26	22	30 \pm 6
皮膚	35	33	37	35 \pm 1	22	27	26	25 \pm 2

(単位 1mg 当りの c.p.m. / 血液 1ml 当りの c.p.m. \times 100)

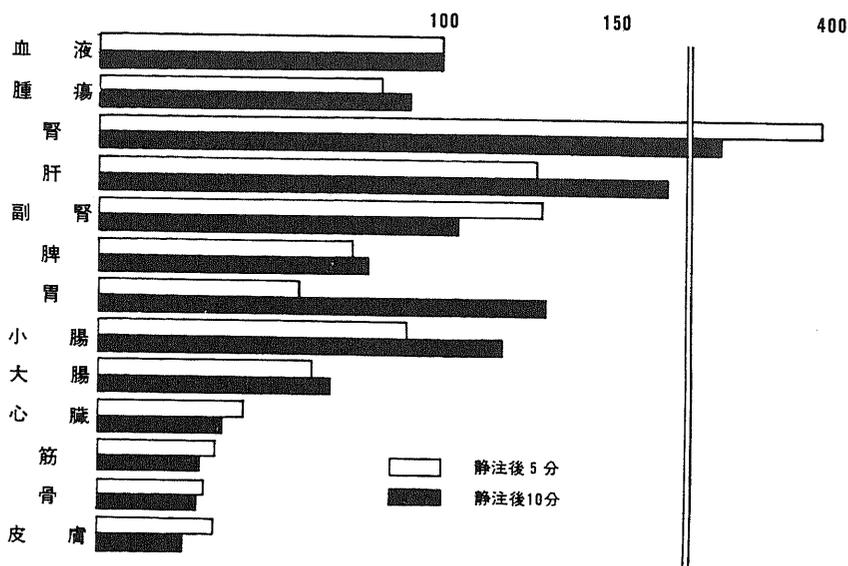


図4 標識 ACTH の分布

の発生が遅延し、かつその増殖も抑制されることを認めており、下垂体摘除マウスにおいても同様の成績が報告されている³⁵⁾。また移植腫瘍について Drukreya³⁶⁾ は Jensen 肉腫の増殖は下垂体摘除により抑制されることを報告している。

また、担癌動物では副腎重量が増加して高コルチコイド血状態になることが広く認められている^{37)~40)}が、藤井²²⁾はこの機作として腫瘍の可溶性画分を健常ラットに投与すると血漿11-OHCS 値を増加せしめ得るが、下垂体摘除ラットではかかる作用が認められなかったことから、腫瘍の可溶性画分は下垂体を介して副腎に作用することを実証し、Furth⁴¹⁾も担癌動物の副腎皮質機能の亢進は腫瘍成分の高位中枢への作用による下垂体 ACTH の分泌増加によるものであることを実験的に示している。さらに島²¹⁾は AH 109 A 担癌ラットで血漿の ACTH 活性が上昇していることを報告している。また臨床的にも西尾²⁴⁾は尿中ステロイドのガスクロマトグラフィー分析から消化器癌患者では高率に ACTH 優位の内環境にあることを報告している。そこで著者はこれらの報告と関連して ACTH の、特に副腎を介さないいわゆる副腎外作用としての腫瘍増殖に及ぼす影響を検討した。下垂体の機能は生体内の他の内分泌諸臓器の機能により変化するので担癌生体における ACTH の作用を検索するに当っては少くとも癌腫の種類および存在部位を内

分泌臓器またはホルモン標的臓器と、それ以外の臓器とに区別して検索する必要があるものと考えられる。かかる見地から著者は内分泌臓器ではなく、またホルモンの直接の標的臓器でもないとされている肝臓から発生した移植腫瘍である腹水肝癌 AH 109 A をもつラットについてその皮下腫瘍の発育増殖に及ぼす ACTH の影響について検討した。AH 109 A はアゾ色素により誘発された肝癌の腹水化されたものであって、これを呑竜ラットの腹腔内のみならず皮下に移植した場合にでも定型的な担癌経過を示して100%動物を腫瘍死させるものである²¹⁾が、この腫瘍細胞約500万個を体重約130gの純系雄性呑竜ラットの背部皮下に移植して、次の6群の実験群を設定して ACTH の腫瘍増殖に及ぼす影響について検討した。実験群は第1群は腫瘍単独移植群、第2群は腫瘍を移植したラットに ACTH を投与した群、第3群は両側副腎を摘除した後、腫瘍を移植した群、第4群は両側副腎摘除ラットに腫瘍を移植し、ACTH を投与した群、第5群は両側副腎摘除群、第6群は無処置群である。副腎を摘除したラットは10日前後で死亡し、また移植された腫瘍も10日前後で中心部に壊死を認めるものもあることを著者の行った予備実験にて確認したので、腫瘍移植後8日目に屠殺して各実験群ラットの体重、副腎重量および腫瘍重量を測定した。担癌経過にあっては担癌ラットの体重は非担癌ラットに比し変化のある

ことが予想されたが各群の間には担癌、非担癌、副腎摘除術施行の有無、ACTH投与の有無等による体重の差異は認められなかった。これは実験経過が短期間であった為に有意の差が認められなかったものと推定される。次いで副腎摘除を行わなかった群における両側副腎重量は第1群 50.9 ± 6.1 mg、第2群 109.8 ± 15.4 dg、第6群 60.4 ± 8.5 mgであってACTHを投与した第2群において最も重い数値を示したのは下垂体副腎皮質系においてACTHが副腎を刺激したために副腎が肥大したものと推定され、大沢⁴²⁾のいう、ラットで下垂体を摘出しACTHの分泌を除去すると24時間後には副腎重量が減少し始め、1週間後には非常に小さくなるという報告を裏づけるものと考えられる。腫瘍重量は第1群 1.09 ± 0.35 g、第2群 1.55 ± 0.29 g、第3群 0.32 ± 0.16 g、第4群 0.66 ± 0.30 gであった。非副腎摘除群である第1群と第2群を比較するとACTHを投与した第2群においては腫瘍重量は有意の差をもって増大しており、ACTHを投与することにより腫瘍の発育増殖は促進されることが判明した($0.010 < P < 0.025$)。しかし、この2群の比較においてはACTHがその標的臓器である副腎皮質を刺激することにより副腎皮質機能亢進状態が惹起されて、これの影響によって腫瘍の発育が促進されたのか、あるいはACTHが副腎を介さずに直接腫瘍に作用してその発育増殖に促進的な影響を及ぼしたのかについては明らかでないので両側の副腎摘除を行ったラットについて同様の検討を加えた、即ち副腎摘除後腫瘍を移植した第3群とこれにACTHを投与した第4群の腫瘍重量を比較してみると腫瘍重量は第3群 0.32 ± 0.16 g、第4群 0.66 ± 0.30 gであって前記第1群、第2群より小ではあるがACTHを投与した第4群が第3群より有意の差をもって大であった($0.005 < P < 0.010$)ことから、ACTHにはその標的臓器である副腎を介さないで腫瘍の発育増殖に対して促進的な影響を及ぼす作用のあることが判明した。また副腎摘除により腫瘍の発育が著明に抑制される($0.005 < P < 0.010$)傾向が認められたが、これは藤井²²⁾の報告にある副腎皮質機能亢進状態においては腫瘍の発育が促進されるという事実を裏づけるものであると考えられる。

次に各群腫瘍のヘマトキシリン・エオジン染色²⁶⁾切片を作製し、それぞれの組織像を比較してACTHおよび副腎摘除が腫瘍に及ぼす影響を組織学的に検討した。第1群の腫瘍単独移植群およびこれにACTHを投与した第2群における組織像はほぼ同様の形態を示して、腫瘍細胞は大型で密に配列し活発な腫瘍の増

殖が窺えたが、第3群すなわち副腎摘除ラットの腫瘍では腫瘍細胞は小型化して単位面積当りの細胞密度が減じて粗に配列し、核分裂像は見られず、核の濃縮および細胞間結合組織の増生が著明で腫瘍発育の抑制像が認められたが、これにACTHを投与した第4群の腫瘍組織像は第3群の所見とは全く異なり、副腎を摘除してあるにも拘らず第1群および第2群の形態とはほぼ同様な像を呈して、大型細胞が密に配列し、ACTHを投与することにより副腎摘除による腫瘍増殖抑制効果が減じて発育が促進されることが認められた。以上の組織学的所見からも腫瘍の発育増殖は副腎の有無に拘らずACTH投与により促進されることが認められた。

このようなACTHの腫瘍発育促進効果はACTHが直接腫瘍に作用した結果なのか、あるいは従来述べられているようなACTHの副腎外作用による二次的な効果なのか問題となるところである。この問題の解明の手懸りを得ることを目的として実際に腫瘍に

ACTHが接触しているか否かを検討するためにACTHを放射性沃素¹³¹Iで標識してこれを担癌ラットに静脈内投与し、腫瘍への¹³¹I標識ACTHの取りこみを検討した。¹³¹I標識ACTHの作製は蛋白性ホルモンの標識に広く使用されているHunter & Greenwood²⁷⁾のクロラミンT法を応用したBerson & Yalow²⁸⁾の変法に従って行ったが、この本研究で行った¹³¹I標識ACTH分画は健常ラットに投与した場合、その血漿11-OHCSを増量せしめ得たことから所期の目的に供し得るものと考えられる。血中に分泌あるいは投与された内因性または外因性ACTHはともに生体内では極めて速やかに代謝され、その血中での半減期は動物⁴³⁾⁻⁴⁵⁾、人⁴⁶⁾⁻⁵⁰⁾とともに非常に短く、Meakinら⁴⁸⁾によれば天然ACTHを人に静注した成績では生物学的活性の半減期は4~18分であり、またYalowら⁴⁶⁾が免疫学的測定法で検討した外因性ACTHの半減期は10~15分程度であるとしているので、著者は¹³¹I標識ACTHの静注後5分および10分で腫瘍および各種臓器を摘出し各々の放射能を測定した。血液中の放射能を基準として血液1ml当りの放射能を100とした場合の腫瘍および各種臓器mg当りの放射能は静注後5分および10分では各々腫瘍81、103、腎臓395、349、肝臓126、165、副腎129、103、胃58、130、小腸90、117、大腸62、68、心臓42、36、大腿四頭筋35、30、大腿骨31、30、皮膚35、25であった。松山⁵¹⁾はWistar系ラットを用いた実験において¹³¹I標識ACTHは注射後短時間で腎に圧倒的に多く集まり、注射後6分には注射量の42%、20分後に

は約30%の放射能を、次いで肝に10%の放射能が認められ、また ^3H 標識 ACTH も ^{131}I 標識 ACTH とほぼ同様の生体内分布を示したと報告している。著者の実験でも ^{131}I 標識 ACTH の取りこみは静注後5分および10分ともに腎に圧倒的に多く放射能が検出され、次いで肝、副腎に多く集まり、腫瘍への標識 ACTH の取りこみはこれらに次いで多く集積されることが認められた。AH 109 A 皮下腫瘍は他臓器に比し血管に乏しい組織像を呈しているが、このことを考慮すればこの腫瘍塊は選択的に相当多量の ACTH を取りこんでいるものと推定される。

現在までに ACTH がその標的器官である副腎以外の組織に直接作用する、いわゆる副腎外作用として、脂肪組織において脂肪の加水分解を促進して遊離脂肪酸を血中へ動員する作用⁵²⁾、膵臓の Langerhans 島を刺激して Insulin を分泌せしめ低血糖を起こさせる作用⁵³⁾⁻⁵⁵⁾ 等が明らかとなり報告されているが、著者の行った研究によって ACTH には腫瘍発育増殖促進作用のあることが判明、新たに副腎外作用の1つに追加出来るものと考えている。

また、1957年 Sutherland ら⁵⁶⁾ は cyclic AMP が epinephrine, glucagon による肝での解糖作用の細胞内伝達物質であることを発見して以来、ホルモンをもって細胞間に働く一つの化学的情報系と広義に定義してこれを 1st messenger と呼ぶとすれば、この nucleotide は種々のホルモンの標的臓器の細胞膜を境として細胞内にその情報を伝達する 2nd messenger であることが一般に認められるようになり、Haynes ら⁶⁰⁾ は副腎皮質におけるステロイド産生に対する ACTH の作用も cyclic AMP により仲介されることを明らかにした。Grahame-Smith ら⁶¹⁾ は in vivo, in vitro でラット副腎に ACTH を作用させると ACTH の投与量に比例した組織内 cyclic AMP 濃度の増加がおこり、ステロイド産生も cyclic AMP の濃度に比例して増加し、しかも cyclic AMP の増加はステロイド産生の増加に先行して始まることを報告し、Farese ら⁶²⁾ は ACTH は副腎において cyclic AMP を介してステロイド産生を促進する特殊な蛋白を合成することを示唆している。これらのことから類推して ACTH の腫瘍増殖に対する作用は ACTH が腫瘍細胞内に選択的に多く取りこまれてその細胞膜における cyclic AMP を増加せしめて腫瘍の発育増殖に必要な蛋白を合成することにより腫瘍の発育が促進されるとも考えられる。

ところで Huggins & Scott¹¹⁾ の述べる如く腫

瘍はホルモン依存性とホルモン非依存性の二つに大きく分類されているが、前者は主としてホルモンの標的臓器より発生した腫瘍であって、このものに対しては今日種々のホルモン療法¹²⁾⁻¹⁹⁾ が行なわれるようになり相当の制癌効果が挙げられるに至っている。しかし、このようなホルモン依存性癌は人の癌全体から見ると極めて少数であるので癌のホルモン療法はそれだけ制限を受けることになる。この制限を除去して癌のホルモン療法の適応を拡大するためには従来ホルモン非依存性とされている腫瘍でもそれが真にホルモン非依存性なのか否かを再検討してみる必要がある。かかる観点から本研究はホルモンの直接の標的臓器ではなく従来ホルモン非依存性とされてきた肝臓原発の移植腫瘍である AH 109 A 皮下腫瘍の発育に及ぼす ACTH の作用について検討を加えたものであるが、その結果として ACTH には AH 109 A 腫瘍に直接に作用してその発育を促進させるという興味ある知見が得られた。このことは従来ホルモン非依存性とされている腫瘍の発育もそれをもつ個体の内分泌環境を変化せしめることによって抑制し得る可能性を示すものである。

結 論

ホルモン非依存性腫瘍とされている腹水肝癌 AH 109 A 皮下担癌ラットに ACTH を投与して ACTH が腫瘍の発育増殖に及ぼす影響を腫瘍重量および腫瘍組織像から検討した。また、AH 109 A 皮下担癌ラットに標識 ACTH を投与してその生体内分布を観察することにより、ACTH の腫瘍の発育増殖に及ぼす直接的な作用を検討し次の如き結果を得た。

1. 腹水肝癌 AH 109 A 皮下担癌雄性呑竜ラットに ACTH の2国際単位を連日投与すると、腫瘍重量は ACTH 非投与群に比し大である。副腎を摘除したラットにこの腫瘍を移植すると皮下腫瘍の発育が著明に抑制されて腫瘍は小さくなるが、これに ACTH を投与しても腫瘍重量は副腎摘除による発育抑制作用が軽減して大となる。

2. 副腎を有するラットにおいては AH 109 A 皮下腫瘍の組織像は ACTH 投与の有無に拘らずほぼ同様の所見を示して大型の腫瘍細胞が密に配列し、活発な腫瘍細胞の増殖が窺えるが、副腎摘除ラットにおいては腫瘍細胞は小型化してその数も減じて粗に配列し、かつ、核の濃縮および細胞間結合組織の著明な増生が認められ腫瘍の増殖が抑制されている像が認められるが、この副腎摘除ラットに ACTH を投与す

ると腫瘍の組織像は前記副腎非摘除ラットのそれと同様となり、大型細胞が密に配列している所見が認められた。

3. AH 109 A 皮下担癌呑竜ラットに ^{131}I 標識 ACTH を静脈内投与してその生体内分布を観察したところ、腫瘍への標識 ACTH の取りこみは腎臓、肝臓、副腎に次いで多く集積されることが判明した。またこの腫瘍は組織学的に血管の乏しいことを考慮すれば選択的に相当多量の ACTH を取りこんでいるものと考えられる。

以上の実験成績から ACTH は副腎外作用として AH 109 A 皮下腫瘍の増殖を促進する直接作用のあることが判明した。

本研究で用いた AH 109 A は肝臓原発の誘発移植腫瘍であって、従来ホルモン非依存性とされてきたものであるが、かかる腫瘍の増殖も ACTH 投与という宿主内環境の変化によって変化し得るという知見は従来ホルモン非依存性とされてきている腫瘍に対する内分泌療法の可能性を示唆するものと考えられる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に謹んで謝意を捧げるとともに、本研究に種々御啓示、御鞭撻を頂いた西尾功博士、ならびに教室の諸先生に篤く感謝します。

なお、本研究の端緒をお与えいただいた故水上哲次教授に感謝し、ここに慎しんで先生の御冥福を祈ります。

文 献

- 1) Beatson, G. T. : Lancet, 2, 104 (1896).
- 2) 水上哲次 : 臨と研, 42, 1100 (1965).
- 3) Bower, F. B. & Gordan, S. G. : Ann. Rev. Med., 16, 83 (1965).
- 4) Bielschowsky, F. : Brit. J. Cancer, 9, 80 (1955).
- 5) Kirshbaum, A. : Cancer Res., 17, 432 (1957).
- 6) Huggins, C., Grand, L. C. & Brillant, F. P. : Nature, 189, 204 (1961).
- 7) Nadel, E. M. & Burstein, S. : J. nat. Cancer Inst., 17, 213 (1956).
- 8) Ball, H. A. & Samuels, L. T. : Proc. Soc. exp. Biol. Med., 38, 441 (1938).
- 9) 西野和彦 : 代謝, 1, 339 (1964).
- 10) 藤原誠喜 : 札幌医誌, 28, 273 (1965).
- 11) Huggins, C. & Scott, W. W. : Ann. Surg., 122, 1031 (1945).
- 12) 落合京一郎 : ホルモンと臨, 2, 1194 (1954).
- 13) 藤森正雄, 泉勝, 饗場正一 : 外科治療, 11, 470 (1964).
- 14) Huggins, C. : Cancer Res., 27, 1925 (1967).
- 15) Atkins, H. : Lancet, 1, 827 (1966).
- 16) Thomas, C. G. : Surg. Gyne. Obstet., 106, 137 (1958).
- 17) Block, G. E. : Surgery, 47, 877 (1960).
- 18) Byron, R. L. & Yonemoto, R. : Surgery, 52, 725 (1962).
- 19) 和田 潮 : 米子医誌, 16, 460 (1965).
- 20) Sholiton, L. G., Incze, J. S. & Werk, E. E. : Cancer, 14, 105 (1961).
- 21) 島 弘三 : 十全医会誌, 79, 1 (1970).
- 22) 藤井 浄 : 十全医会誌, 79, 91 (1970).
- 23) 中島良明 : 十全医会誌, 78, 1 (1968).
- 24) 西尾功, 水上哲次, 島 弘三, 上林一夫, 佐々木正, 野口昌邦 : 日外会誌, 73, 923 (1971).
- 25) 都築正男, 福田 保 : 日本外科手術全書第 8 卷, 596頁, 日本外科手術全書刊行会, 1958.
- 26) 小林忠義, 影山圭三 : 病理組織標本の作り方, 第 2 版, 72頁, 東京, 医学書院, 1967.
- 27) Hunter, W. & Greenwood, F. C. : Nature, 194, 495 (1962).
- 28) Berson, S. A. & Yolow, R. S. : J. Clin. Invest., 47, 2725 (1968).
- 29) De Moor, P., Steeno, O., Raskin, M. & Hendrikx, A. : Acta endocr., 33, 297 (1960).
- 30) 松倉 茂, 松山 均, 中井義勝, 井村裕夫 : 最新医学, 26, 1085 (1971).
- 31) Lacassagne, A. : C. R. Acad. Sci. Paris, 195, 630 (1937).
- 32) Moon, H. D., Simpson, M. E., Li, C. H. & Evans, H. M. : Cancer Res., 10, 297 (1950).
- 33) Moon, H. D., Simpson, M. E., Li, C. H. & Evans, H. M. : Cancer Res., 11, 535 (1951).
- 34) Moon, H. D., Simpson, M. E. & Evans, H. M. : Science, 116, 331 (1952).
- 35) Korteweg, R. & Thomas, F. : Amer. J. Cancer, 37, 36 (1939).
- 36) Druckey, H. : Z. Krebsforsch., 45, 352 (1937).
- 37) Sure, B., Theis, R. M. & Harrelson, R. T. : Amer. J. Cancer, 36, 252 (1939).

- 38) Savard, K. : Science, 108, 381 (1948).
 39) Haven, F. L., Blvor, W. R. & Randall, C. : Cancer Res., 9, 511 (1949).
 40) Schneider, W. C. & Hogeboom, G. H. : Cancer Res., 11, 1 (1951).
 41) Furth, J. : Acta. Un. Inst. Cancer, 20, 1417 (1964).
 42) 大沢仲昭 : 下垂体ホルモンの話, 83頁, 第一製薬株式会社 (1970).
 43) Gemzell, C. A., Vandyke, C. A., Tobias, D. C. & Evans H. M. : Endocrinology, 49, 325 (1951).
 44) Sydnor, K. L. & Sayers, G. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 83, 729 (1953).
 45) Greenspan, F. S., Li, C. H. & Evans, H. M. : Endocrinology, 46, 261 (1950).
 46) Yalow, R. S., Glick, S. M., Roth, J. & Berson, S. A. : J. Clin. Endocr., 24, 1219 (1964).
 47) Sayers, G., Burnes, T. W., Tyler, F. H., Gager, B. V., Schwartz, T. B., Smith, E. L., Samuels, L. T. & Davenport, H. W. : J. Clin. Endocr., 9, 593 (1949).
 48) Meakin, J. W., Bethune, J. E., Despointes, R. H. & Nelson, D. H. : J. Clin. Endocr., 19, 1491 (1959).
 49) Wolf, R. L., Mendlowitz, M., Soffer, L. J., Roboz, J. & Gitlow, S. E. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 119, 244 (1965).
 50) 松倉 茂 : 日内分泌会誌, 43, 527 (1967).
 51) 松山 均 : 日内分泌会誌, 45, 173 (1968).
 52) Macho, L. & Palkovic, M. : Hormones, 1, 285 (1970).
 53) Schatz, H., Katsilambros, N. & Hinz, M. : Diabetologia, 9, 140 (1973).
 54) Kitabchi, A. E., Jones, G. M. & Duckworth, W. C. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 37, 79 (1973).
 55) Curry, D. L. & Bennett, L. L. : Endocrinology, 93, 602 (1973).
 56) Sutherland, E. W. & Rall, T. W. : Pharmacol. Rev., 12, 265 (1960).
 57) Sutherland, E. W., Robison, G. A. & Butcher, R. W. : Circulation, 37, 279 (1968).
 58) Robison, G. A., Butcher, R. W. & Sutherland, E. W. : Ann. Rev. Biochem., 37, 149 (1968).
 59) Haynes, R. C. & Berthet, L. : J. Biol. Chem., 225, 115 (1957).
 60) Haynes, R. C., Sutherland, E. W. & Rall, T. W. : Recent. Progr. Hormone Research, 16, 121 (1960).
 61) Grahame Smith, D. G., Butcher, R. W., Ney, R. L. & Sutherland, E. W. : J. Biol. Chem., 242, 5535 (1967).
 62) Farese, R. V., Linarelli, L. G., Glinsman, W. H., Ditzion, B. R., Paul, M. I. & Pauk, G. L. : Endocrinology, 85, 867 (1969).

Abstract

It has been already reported that the growth of hormone independent tumor as well as dependent is related to an endocrinological environment of the tumor bearing animals. In order to investigate the influence of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) upon the growth of the transplanted tumors, the gross weights and histological changes of these tumors are observed after ACTH administration and adrenalectomy. We have experimentally used hormone independent ascitic hepatoma AH 109A in rats and the distribution of ¹²⁵I labelled ACTH in the tumor bearing rats is also investigated. The obtained results are summarized as follows:

1) The gross weight of the transplanted tumors with ACTH administration is heavier than without ACTH and the tumor growth is extremely suppressed by adrenalectomy. But the tumor growth is promoted with ACTH administration even in adrenalectomized rats. It is suggested by these findings that ACTH promotes the tumor growth in the adrenalectomized rats as extra-adrenal function.

2) The closely arranged large tumor cells are histologically observed in the control and the ACTH administrated groups. On the other hand, the coarsely arranged small tumor cells, concentrated nuclei and increased connective tissues are observed in the adrenalectomized group. In the adrenalectomized group with ACTH administration, closely arranged large tumor cells can be seen.

3) ^{131}I labelled ACTH are injected into the tumor bearing rats, and its uptakes into the tumor and several organs are examined. The uptake of ^{131}I labelled ACTH shows the highest value in the kidney and the liver, and higher in the adrenal gland and tumor. It follows from this that it takes in a rather large amount of ACTH.

The relationship between the growth of the hormone dependent tumor and endocrine environment of the host has been already reported by several investigators. The endocrinological therapies for the tumor are clinically performed based upon these concepts.

According to my experiments, it is certain that ACTH promotes the growth of the hormone independent tumor. It suggests that the endocrinological environment of the host influences the growth of the human hormone independent cancer. It is expected that the general endocrinological therapies can be developed not only for the hormone dependent but also independent cancer in the near future.

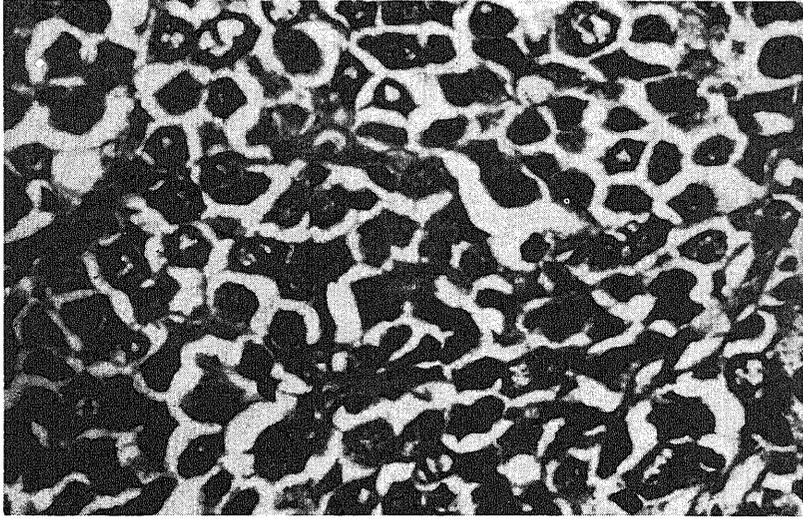


写真1 第1群 AH 109A 皮下腫瘍 (H.E.×400)

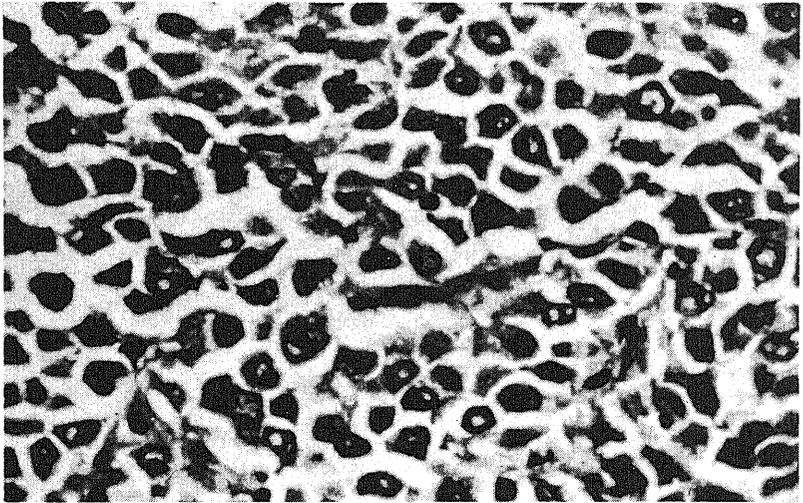


写真2 第2群 AH 109A 皮下腫瘍 (H.E.×400)

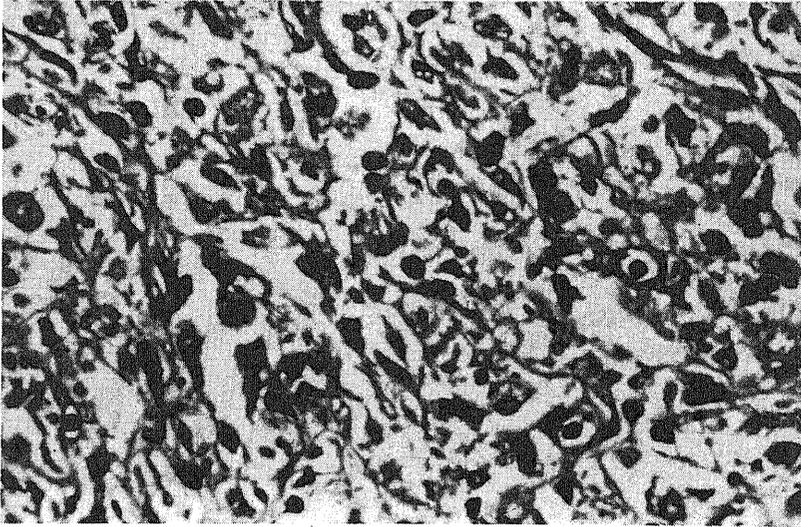


写真3 第3群 AH 109A 皮下腫瘍 (H.E.×400)

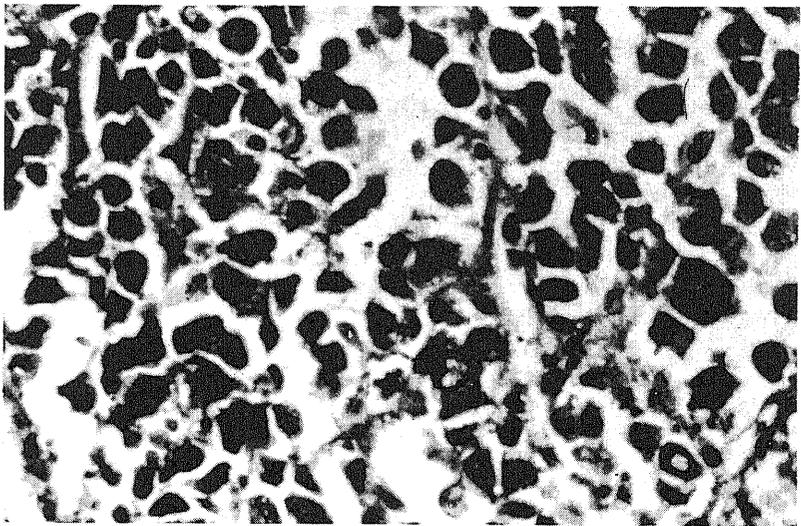


写真4 第4群 AH 109A 皮下腫瘍 (H.E.×400)