Neocarzinostatin の発熱機構に関する研究

〔1〕家兎体温およびその調節機構におよぼす影響

川 口 洋 二

神奈川歯科大学 薬理学教室(指導: 伊藤春生教授)*

辻 谷 典 彦

科薬抗生物質研究所 開発部 薬理研究センター**

〔受付: 昭和51年11月29日〕

抄録: 抗腫瘍抗生物質 neocarzinostatin (NCS) は bleomycin と同様、発熱をひき起こすものである。そこで NCS の家兎体温および体温調節機構にどのような影響をおよぼすかを検討してみた。1. 一定量の NCS による家兎体温の上昇は、骨格筋の熱量生産機構(生体酸化機構)に直接影響して熱量生産を増加させるものである。2. NCS による体温上昇は、一方において対熱体温調節をもひきおこし熱量放散を増加させるものである。3. また他方では、対熱化学的体温調節を調整している副交感神経性狭義体温調節中枢を興奮させ、肝臓における熱量生産を減退させるものである。4. けれども、耳介血管が拡張し、多呼吸がおこり熱量放散が増加することは、対熱理学的体温調節をする副交感神経性体温保持調節神経中枢および多呼吸中枢が興奮するためばかりではなく、耳介血管を筋肉性に拡張させ、また、多呼吸中枢も直接興奮させるものである。

緒 言

Neocarzinostatin(以後 NCS と略す)は、1957年仙台の土壌中の一放線菌 *Streptomyces carzinostaticus* の培養液中よりえられた抗腫瘍抗生物質である。化学的には、分子量10700, 18種109個のアミノ酸よりなり、pH 3.5付近に等電点をもつ酸性ポリペプチドで、N-末端にはアラニン、C-末端にはアスパラギン酸をもち、2個の S-S 架橋を分子内にもつ物質^{1,2,3)}である。実験的抗腫瘍効果は、すでによく研究されており、NCS のすぐれた有効性が、Ehrlich 腹水癌、MH-134マウス腹水癌、Sarcoma 180 腹水癌⁴⁾、などにはもちろん、従来、ほとんど有効物質のなかった SN-36⁵⁾、L-1210^{6,7)}などにたいしても顕著であるものであ

る。したがって、臨床的にもまた期待できる化学物質であり、事実、抗腫瘍剤としてのすぐれた結果をもたらす報告が多い。しかし、臨床応用の際、しばしば、発熱する例が報告され、他の抗腫瘍抗生物質でも、このような発熱が認められている。けれども、いずれも発熱がいかにして惹き起されるか、いまだ明らかでないので、私どもは NCS の発熱がいかにして惹き起されるか、その機序を明らかにするため、阿部ら^{8,9)}のいう家兎の体温および体温調節機構に、NCS がどのような影響をおよぼすかについて検討をおこなったので報告する。

実験方法

実験には、体重2.0kg 内外の成熟白色雄性家兎

Studies on the thermogenesis of neocarzinostatin in rabbits

〔1〕The influences on body temperature and thermoregulating apparatus

Youji KAWAGUCHI (Department of pharmacology, Kanagawa dental college, Kanagawa).

Michihiko TSUJITANI (Pharmacological research center, kayaku antibiotics research Co., Saitama).

* 神奈川県横須賀市稲岡町82 (〒 238)

** 埼玉県入間郡大井町大字亀久保字亀居1130-4 (〒 354)

Jap. J. oral Biol., 19: 149-158, 1977.

をもちい、業者より購入後、飼育環境になれさせ実験に供した。実験当日は、飼料および水を与えず、1羽ずつケージ内に入れ、2時間以上静置して、その直腸温がほぼ一定したことを確認のち実験した。また、種々の手術を施した家兎は、術後直腸温がほぼ手術前の直腸温に回復し、手術の影響がなくなってから実験に使用した。直腸温の測定は「へ」の字型無留点水銀体温型を肛門から直腸内へ6 cm、3分間以上挿入しておこない、耳介皮膚温は、Shinei社製サミスター型温度計をもちいて測定した。なお、呼吸数は1分間の呼吸数を算定した。実験の全ては、室温 $22.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の恒温室でおこない、NCSの使用に際しては pyrogen free の滅菌生食水でそれぞれの濃度に希釈した。そして投与は耳介静脈を介しておこなった。また、NCS 以外の薬物も pyrogen が混入しないように留意し、滅菌生食水で溶解した。

実験成績

1. NCS の正常家兎直腸温におよぼす影響

無固定正常家兎に NCS $20\mu\text{g/kg}$, $30\mu\text{g/kg}$, $40\mu\text{g/kg}$, $50\mu\text{g/kg}$ を静注すると、投与用量の増加にしたがって、直腸温が上昇するものである (Fig. 1)。そして、その $100\mu\text{g/kg}$ では $50\mu\text{g/kg}$ よりわずかに強い直腸温上昇がみられた。用量反応曲線が示すように、NCS の直腸温上昇は用量に依存し、直腸温上昇度の half maximum に対する用量はほぼ $46\mu\text{g/kg}$ であった (Fig. 2)。そこで、以後の実験ではその値に近い $50\mu\text{g/kg}$ の用量を用い、家兎の体温調節機構におよぼす影響について観察してみた。一般に、NCS 静注による直腸温の上昇は、投与後より徐々にはじまり、4時間半内外で最高となるもので $50\mu\text{g/kg}$ の NCS では $0.75 \pm 0.07^\circ\text{C}$ まで直腸温を上昇させた。そして、その後下降してほぼ9時間から10時間でもとに復した。また、直腸温上昇にともない耳介皮膚温は上昇することが多く、直腸温上昇がついほどよく、直腸温の変化にさきだって上昇するものである。さらにまた、呼吸数の増加についても、多少の増加が明らかに認められた。したがって、NCS による家兎体温の上昇は、熱量放散が起

Fig. 1 Effect of different dose NCS on the rectal temperature of normal rabbits.

Fig. 2 Dose-response curve. Interrupted line indicates half maximum.

ているにもかかわらず惹き起されるものであり、熱量産生の増加にもとづくものであるとみなさなければならない。

2. 両側内頸動脈結紮家兎直腸温におよぼす NCS の効果

両側内頸動脈結紮家兎において、NCS $50\mu\text{g/kg}$ の静注による直腸温の上昇は、同一動物の対照実験における直腸温上昇よりわずかに増強されるものであり、耳介皮膚温の上昇および呼吸数の増加もまた対照に比して増強された (Fig. 3)。阿部⁸⁾によれば、家兎において体温調節中枢のなかでも狭義体温調節神経中枢は、内頸動脈の灌流領域にある尾状核内に存在し、肝臓において内臓神経によって熱量生産を増加させる交感神経性狭義体温

Fig. 3 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of rabbits with both internal carotid arteries ligated.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ●—● Rabbits with both internal carotid arteries ligated.
 ○—○ Control experiments on the same animals.

Fig. 4 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of rabbits with all hepatic arteries ligated.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ●—● Rabbits with all hepatic arteries ligated.
 ○—○ Control experiments on the same animals

調節神経中枢と、迷走神経によって肝臓における熱量生産を減退させる副交感神経性狭義体温調節神経中枢からなっており、両側内頸動脈結紮は中枢からの興奮性を全く消失するものである。すなわち、NCSによる家兎直腸温の上昇は、副交感神経性狭義体温調節神経中枢の興奮による、肝臓における熱量生産の減退によって妨げられるにもかかわらずおこるもので、狭義体温調節中枢には全く関係がないといわねばならない。

3. 肝動脈結紮家兎におよぼす NCS の効果

狭義体温調節中枢の神経系の終末臓器である肝臓は、熱量生産臓器として極めて重要であり、骨格筋を除く内臓臓器内で熱産生量が最も多い。しかも、熱産生は化学的体温調節が主であることから、NCSによる発熱が全く肝臓の熱産生を支配する狭義体温調節神経中枢に関係ないけれども、

末梢臓器である肝臓に影響をおよぼすものではないかどうか、肝動脈結紮家兎^{9,10)}を用いて検討してみた。肝動脈結紮家兎において、NCSの直腸温の上昇は、対照に比して1時間あまり早く発熱し、その上昇も明らかに強いものであった。なおこの際、耳皮膚温も強く上昇し、呼吸数もまた増加した (Fig. 4)。肝動脈結紮家兎でより強い直腸温の上昇がみられるのは、NCSによって体温が上昇するとき、肝臓における熱量生産を減少させて、対熱化学的体温調節を惹き起す副交感神経性狭義体温調節中枢またはそれによって支配される肝機能が全く障害されているためである。また一方では、NCS発熱は肝臓で熱量を増加させる交感神経性の狭義体温調節中枢とその末梢臓器には全く関係なく起されていることを示唆している。

4. NCS 発熱にたいする atropin および bu-

Fig. 5 Alterations in rectal temperature (RT) ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of atropine-treated rabbits.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ↓ 40mg/kg of atropine, S. C.
 ●—● Atropine-treated rabbits
 ○—○ Control experiments on the same animals

scopan の影響

家兎に atropine 40mg/kg を、あるいは30mg/kg および 20mg/kg の buscopan を1時間間隔で、それぞれ皮下注射し、その初回の注射後30分後に NCS 50 μ g/kg を静注したところ、いずれの家兎もその直腸温はよく上昇し、同一動物の対照実験よりも明らかに強く上昇した。しかしながら耳介皮膚温の上昇および呼吸数の著しい変化は認められなかった (Fig. 5 および Fig. 6)。atropine または buscopan が副交感神経末梢を遮断する作用を有していることはすでによく知られているとおりである。そこで、これらの実験もまた NCS による家兎直腸温の上昇が、副交感神経節後繊維末梢を妨げるにもかかわらず、惹起されることを示すものである。また、耳介皮膚温の上昇が予防できないのは、血管を拡張させる副交感神経系には全く関係のないものといわねばならな

Fig. 6 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of buscopan-treated rabbits.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ↓ 30mg/kg of buscopan, i. v.
 ↓ 20mg/kg of buscopan, i. v.
 ●—● Buscopan-treated rabbits
 ○—○ Control experiments on the same animals

い。

5. NCS 発熱にたいする hexamethonium bromide (C₆) の影響

家兎に1時間間隔で 30mg/kg, 10mg/kg, そしてさらに10mg/kg の C₆を皮下注射すると、初回投与後より直腸温は徐々に下降し持続しているものである。この際、耳介皮膚温はあまり変化しないが、呼吸数は徐々に減少している。この家兎に C₆の第二回目の注射後30分後に NCS を静注すると、直腸温は強く上昇し、同一動物の対照実験よりも明らかに強く上昇した。また、耳介皮膚温は第二回目の C₆投与後上昇しはじめ、NCS 投与後はさらに強く上昇し、呼吸数も増加した (Fig.7)。勝呂は¹⁰⁾は C₆ 自律神経性の体温調節神経を全て神経節において遮断することを確認している。そ

Fig. 7 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of rabbits treated with hexamethonium bromide.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ↓ 30mg/kg of hexamethonium bromide, S. C.
 ↑ 20 μ g/kg of hexamethonium bromide, S. C.
 ●—● Rabbits treated with hexamethonium bromide
 ○—○ Control experiments on the same animals

ここで NCS による体温の上昇が、 C_6 処置家兎において強く起るのは C_6 によって 副交感神経性体温調節神経の遮断ばかりではなく、交感神経性体温調節神経節をも遮断するためであり、これらに全く関係なく惹き起されることを示すものである。そしてまた、NCS 投与によって起る耳介皮膚温の上昇が、 C_6 で起きないのは、自律神経系に全く関係なく起るとみなさなければならない。

6. NCS 発熱の溶性 barbitol 家兎にたいする効果

溶性 barbitol 100mg/kg の皮下注射は、錐体外路神経性体温保持調節神経中枢以外の、全ての体温調節神経中枢を全く抑制し¹¹⁾、その200mg/kg 以上の溶性 barbitol が錐体外路神経性体温保持調節神経中枢もある程度は抑制する^{9,12)}。そこで、

Fig. 8 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of barbitol-treated rabbits.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ↓ 100mg/kg of barbitol, S. C.
 ●—● Barbitol-treated rabbits
 ○—○ Control experiment on the same animals

あらかじめ、家兎に溶性 barbitol の100mg/kg あるいは300mg/kg を皮下注射すると、NCS による直腸温の上昇はいずれの場合も上昇し、同一動物の対照実験に比して強い上昇がみられた。その際、耳介皮膚温の上昇はやや対照より弱いけれども、呼吸数は全く抑制され熱量放散は認められなかった (Fig. 8 および Fig. 9)。すなわち NCS による直腸温の上昇は体温調節神経中枢に全く関係なく生じられ、その上昇が強いのは、溶性 barbitol によって体温上昇を防ぐ諸体温調節中枢が麻痺されるためと、呼吸による熱量放散の増加が予防されるためである。耳介皮膚温の上昇は諸体温調節に関係なく起り、呼吸数の増加は多呼吸中枢の興奮により起ることを示唆している。そしてその中枢は体温上昇で興奮するものである。

7. NCS 発熱にたいする magnesium sulfate の影響

Fig. 9 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of barbitol-treated rabbits.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ↓ 300mg/kg of barbitol, S. C.
 ●—● Barbitol-treated rabbits
 ○—○ Control experiment on the same animals

家兎に1.0g/kgのmagnesium sulfateを皮下注射した1時間後に、NCSを静注すると直腸温の上昇は同一動物の対照と比して明らかに強い上昇を示した。そしてこの際、呼吸数は抑制されたが、耳介皮膚温には著しい変化が認められなかった (Fig. 10)。すでに、magnesium sulfate¹³⁾は運動神経末梢ばかりではなく、錐体外路神経性体温調節神経末梢もまた遮断されることを認めている。そこで、この実験成績もまたNCSによる家兎体温の上昇が、錐体外路神経性体温調節神経には関係なく惹き起されることを示すものである。

8. chlorpromazine 家兎直腸温にたいするNCSの効果

chlorpromazineによる家兎直腸温の下降が主として阿部⁸⁾らのいう錐体外路神経性体温保持調節神経中枢によって支配される体温調節機を終末臓器とくに骨格筋において抑制¹⁴⁾するためといわれているので、あらかじめchlorpromazine 10 mg/kgと5 mg/kgを伊藤ら⁹⁾の報告に従って、2回に分けて静注し、chlorpromazineで下降した

Fig. 10 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of rabbits treated with magnesium sulfate.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ↓ 300mg/kg of magnesium sulfate
 ●—● Rabbits treated with magnesium sulfate
 ○—○ Control experiment on the same animals

直腸温が一定したところでNCS 50 μ g/kgを静注すると、NCSの家兎直腸温の上昇は、対照に比して明らかに抑制された。そしてまた、耳介皮膚温は著しい変化を認めなかったが、呼吸数は明らかに抑制された。しかも、この直腸温上昇の抑制は、chlorpromazineによる直腸温の下降が37.0°C以下の時に強いものであり (Fig. 11), 37.0°C以上ではこの直腸温上昇の抑制はみられず、むしろ、明らかに強い直腸温の上昇がみられた。このことは、NCSによる直腸温の上昇が、錐体外路神経性体温保持調節神経中枢およびそれによる支配領域にはあまり関係なく、骨格筋で惹き起されるものであることを示唆している。そしてまた、NCSによる直腸温の上昇がchlorpromazine処置家兎にほとんど現われないのは、chlorpromazineの作用によるものというよりは、むしろ、chlorpromazineが家兎体温を強く下降させたた

Fig.11 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of chlorpromazine-treated rabbits.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ↑ 10mg/kg of chlorpromazine, i. v.
 ↑ 5 mg/kg of chlorpromazine, i. v.
 ●—● Rabbits treated with chlorpromazine
 ○—○ Control experiment on the same animals

めと考えられる。

9. 低体温家兎にたいする影響

家兎を平板固定器に背位に固定すると、直腸温は強く、そして耳介皮膚温も下降し、呼吸数の減少がみられる^{9,12)}。しかも、固定した家兎の直腸温が、37.0°C以下に下降すれば副交感神経性狭義体温調節神経中枢と多呼吸催起神経中枢のいずれもが、その興奮性を失うためであるとされている¹⁵⁾。そこで、家兎を背位に固定してその固定を種々の強さに変えることによって家兎の直腸温を37.5°C付近、37.0°C付近、36.5°C付近、そして36.5°C以下のそれぞれの直腸温に下降させた家兎を作り NCS 50 μ g/kg を静注してみた。固定した家兎の直腸温が37.5°C以下そして37.0°C以上の場合、NCSの静注により直腸温の上昇は、なんら抑制を受けることなく強い上昇を示し、耳介皮膚温上昇および呼吸数の増加にもほとんど対

Fig.12 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of immobilized rabbits.

↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ●—● Immobilized rabbits
 ○—○ Control experiment on the same animals

照に比して変化がみられなかった。けれども、固定を強くし、その直腸温が36.5°C近辺の家兎では、NCSによる家兎直腸温上昇は対照と比較すると、直腸温の上昇度が低いものも一部みられたが大部分の例に強い直腸温の上昇がみられた (Fig. 12)。しかし、家兎の直腸温をさらに強く下降させ、36.5°C以下にしてNCSを静注すると、家兎直腸温はほとんど変化することなく、直腸温の上昇は全く現われなかった。しかもこの際も、耳介皮膚温と呼吸数ともに変化はみられなかった (Fig. 13)。以上のように、NCSの静注による家兎直腸温の上昇は、肝臓における熱量生産の増加に依存して起りうるものではなく、熱量生産に関与する終末臓器、すなわち骨格筋の代謝に直接作用して熱量生産を増加させた結果と思われる。

10. NCS発熱にたいする甲状腺剔除による影響

これまで述べた実験成績によれば、NCSによる家兎直腸温の上昇は、体温調節神経中枢もしくは体温保持神経中枢などに作用して惹き起されるというよりは、むしろ臓器組織、中でも骨格筋組

Fig.13 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of immobilized rabbits.

- ↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ●—● Immobilized rabbits treated with NCS
 ○—○ Control experiment on non-immobilized rabbits.

織に直接作用して、熱量生産を増加させるために惹起されるものでなければならない。然るに、甲状腺分泌物質は骨格筋組織に直接作用して熱量生産を増加させるものである¹⁶⁾。そのようなことから NCS が甲状腺内分泌を増加させて家兔体温を上昇させるのではないかと考えて、甲状腺を全別し甲状腺の影響を消失させ、NCS を静注してみた。その結果は、家兔の直腸温の上昇は、甲状腺全別前の同一動物の対照実験とほぼ同様の上昇を示すものであった。その際、耳介皮膚温は上昇を示したが、呼吸数はあまり著しい増加を認めなかった (Fig. 14)。すなわち、NCS による家兔体温の上昇は、NCS が甲状腺内分泌を亢進させたために起るものではないといわなければならない。

考 察

家兔に NCS の 50 μ g/kg (用量反応曲線から half maximum と推定される) を静脈内に投与すると、直腸温は 4~5 時間でほぼ 0.7°C 以上の上昇をきたすのが常であった。その際、体温上昇

Fig.14 Alterations in rectal temperature (RT), ear skin temperature (EST) and respiratory rate (RR) with NCS of thyroidectomized rabbits.

- ↓ 50 μ g/kg of NCS, i. v.
 ●—● Thyroidectomized rabbits
 ○—○ Control experiment on the same animals

よりも概して早く極めて軽度ではあるが呼吸数の増加と耳介皮膚温の上昇が認められた。こうした変化は同じ抗癌剤である bleomycin においてもみられ、又吉¹⁷⁾の報告もまたこれに類似している。このように NCS の一定量が惹起する体温上昇は両側内頸動脈⁹⁾ および全肝動脈⁹⁾ を結紮した家兔においてもみられ、かえって増強される。このことは内頸動脈によって灌流される副交感神経性狭義体温中枢に全く関係なく惹起されるもので、しかも、その中枢に従属する肝臓の機能を全く抑制してもかえって強く起るものであるから、肝臓における熱量産生の減退にも拘らず NCS による体温上昇は起りうることになる。このような体温上昇はまた一方において、耳介皮膚温の上昇、呼吸数の増加による熱量放散の増加によって妨げられ、他方では肝臓における熱量生産の減退によって妨げられるにも拘らず起るものである。したがって、熱量生産が NCS によって増加する

のは主として肝臓以外の臓器に依存しているといわなければならない。また NCS による家兎体温の上昇は, barbitol⁹⁾,¹¹⁾,¹²⁾, hexamethonium bromide (C₆)¹⁰⁾, atropine⁹⁾, buscopan⁹⁾, または, magnesium sulfate¹³⁾, によって, 予防されないばかりでなく, かえって増強されることが多い。これは, NCS による家兎体温の上昇が, 肝臓において熱量生産を増加させる交感神経性狭義体温調節神経中枢にも, またそれに従属する神経系にもまた関係ないばかりか, 錐体外路性体温保持調節神経中枢とその神経路には全く関係なく惹き起されるものである。しかも家兎体温がかえって増強されたのは, それらの薬物が, 体温を上昇させることを防ぐ機構である副交感神経性体温調節中枢とその神経路を抑制するためであり, また barbitol¹¹⁾ は polypneuc center を容易に抑制するためである。これらの実験成績からは, NCS が家兎体温を上昇せしめるのは, 全く体温調節中枢ならびにその神経路に関係ないものであり, 肝臓以外の終末臓器に直接作用していることを示している。

けれども, NCS による体温の上昇は, 背位に固定した強い低体温家兎¹⁵⁾において, すでに対寒第一次および第二次化学的体温調節⁸⁾が固定によって, できるだけ強く起きている場合は, ほとんど起らないものである。しかも甲状腺剝出家兎でも発熱が NCS によって起こることから, NCS の家兎体温の上昇は thyroxine¹⁶⁾ による骨格筋の代謝亢進による発熱ではなくて, あくまでも NCS が骨格筋の熱量生産機構に直接作用するために起りうるものと考えられる。

そこで, 骨格筋における熱量生産機構を直接抑制する chlorpromazine (cp)¹⁴⁾ を前処置してみたけれども, cp によって家兎の体温が強く下降した場合にのみ発熱が抑制され予防できた。しかも, 固定によって低体温家兎にしたときとほぼ同程度の低体温で予防できるものである。これは少なくとも, cp が熱量生産機構を抑制するという作用に基くものではなくて, 低体温によるさらに末梢機構の化学的過程が NCS によって賦活され熱量生産を増加するものであろうことを示唆している。以上のような実験結果は thyroxine¹⁶⁾ によ

る発熱, および 2,4-dinitrophenol⁹⁾ でもみられることから, 恐らくは NCS も熱量生産の機序として, 酸化的リン酸化の uncoupler としての働きによるものではないかと思われる。

さらに, NCS による体温上昇で念頭に入れておかなければいけないのは, それによる上昇によって対熱体温調節が二次的に起こることである。すなわち, NCS による体温上昇はそれによって対熱化学的体温調節をおこし, 副交感神経性狭義体温調節中枢が興奮し, 肝臓における熱量生産の減退を生理的に伴うものである。従って内頸動脈, 全肝動脈の結紮ではその分の体温上昇を伴うといわねばならない。

けれども, 耳皮膚温の NCS による上昇は対熱理学的体温調節をする副交感神経性体温保持調節神経中枢の興奮ばかりでなく, 末梢血管を直接刺激するためでもあろう。

また, 呼吸数の増加は, 対照理学的体温調節をするといわれる多呼吸催起中枢を興奮させるためである。

要 約

NCS の一定量 (50 μ g/kg) の静注が家兎体温および体温調節機構にどのような影響を与えるか, 阿部らの説に従って検討した。一定量の NCS 静注によって家兎の体温が上昇するのは, 骨格筋の熱量生産機構の末梢機構に作用して惹き起されるものである。すなわち, その末梢機構の化学的過程に作用して熱量生産を増加せしめるためであり, 諸体温調節中枢およびこれに従属する体温調節神経路には全く関係なく起るものである。しかしながら, NCS による体温の上昇によって, 対熱体温調節もまた生じられるものであり, 肝臓で熱量生産が減退するのは, 対熱化学的体温調節を行う副交感神経性狭義体温調節中枢が興奮するためである。また, 熱量放散が増加するのは, 体温上昇により対熱理学的体温調節を行う, 副交感神経性体温保持調節神経中枢および多呼吸中枢が興奮するためである。

稿を終るにあたり, 終始御懇篤な御指導と御校閲を賜わった薬理学教室伊藤春生教授に深甚なる謝意を表わすとともに, 本研究に御教示をいただきました薬理学教室

の諸先生方に厚く御礼申し上げます。また、試料の提供をいただきました科薬抗生物質研究所開発部黒沢秋雄博士、ならびに同薬理研究センターの松本朋徳博士に感謝いたします。

文 献

- 1) 石田名香雄, 熊谷勝男: 新しい制癌性抗生物質 “ネオカルチノスタチン” 医学のあゆみ, 57 : 815, 1966.
- 2) ISHIDA, N. et al.: Neocarzinostatin, an antitumor antibiotic of high molecular weight; Isolation, physicochemical properties and biological activities. *J. Antib., Ser. A.*, 18 : 68, 1965.
- 3) MEIENHOFER, T. et al.: Primary structure of neocarzinostatin, an antitumor protein. *Science*, 178 : 875, 1972.
- 4) NISHIKAWA, T. et al.: Cytological study on the effect of neocarzinostatin on sarcoma 180 in vivo. *J. Antib., Ser. A.*, 18 : 223, 1965.
- 5) KUMAGAI, K. and MIYAZAKI, K.: The effect of carzinostatin on mouse ascitic leukemia SN-36. *J. Antib., Ser. A.*, 16 : 55, 1963.
- 6) BRADNER, W. T.: Neocarzinostatin (NCS-69856) : An anti tumor antibiotic effective

against ascitic leukemia L1210 in mice. *Cancer chemother. Rep.*, 50 : 79, 1966.

- 7) SAWADA, H. et al.: Effect of Neocarzinostatin on DNA synthesis in L1210 Cells. *Cancer Research*, 34 : 3341, 1974.
- 8) 阿部勝馬: 体温及び体温調節の生理. 金原出版, 東京, 1965.
- 9) 伊藤春生: 家兎において 2,4-Dinitrophenol の体温および体温調節機構におよぼす影響. 慶応医学, 40 : 29, 1963.
- 10) 勝呂信雄: Hexamethonium bromide の体温下降作用機制について. 日薬理誌, 53 : 143, 1957.
- 11) 勝呂信雄, 島田孝: 多呼吸催起神経中枢に関する薬理学的研究. 日薬理誌, 54 : 110, 1958.
- 12) 高橋幸雄: 錐体外路神経性体温調節神経中枢に対するバルビタールの完全麻痺量について. 日薬理誌, 54 : 109, 1958.
- 13) 多々良素: 未発表.
- 14) 前田昌徳: Chlorpromazine の体温下降作用機制について. 日薬理誌, 53 : 142, 1957.
- 15) 中川重俊: 低体温家兎における発熱剤の体温上昇作用について. 日薬理誌, 52 : 252, 1956.
- 16) 篠原達郎: 家兎の熱性多呼吸に関する研究. 日薬理誌, 56 : 28, 1960.
- 17) 又吉勝男: 投稿中, *Arch. of Surgery*.