

腫瘍 Arginase 作用に関する研究 (I) {腫瘍の生化学的研究 (A, 第五報)}

家兎並に家鶏肉腫の Arginase 作用に就きて

京都帝國大學化學研究所内野研究室

醫學士 海 住 優

腫瘍の増殖乃至代謝に関する Arginin の意義に就きては E. Gilroy¹⁾ の興味ある研究がある。E. Gilroy は二十日鼠に癌腫 (M 63) を移植し成功せるものに Glykokoll, Alanin, Cystin, Cystein, Glutaminsäure, Histidin 及 Arginin 等を投與し、その腫瘍發育を觀察せしに Arginin のみが促進的影響を及ぼすことを報告せり。Edlbacher²⁾ は肉腫組織中に多量の Arginin を發見せしことを記載してゐる (實驗成績未發表)。最近當研究室に於ける家兎並に家鶏肉腫の含窒素成分に関する研究³⁾ に依るに其の水抽出性鹽基成分として分離し得たるものは、同動物の肝又は筋と大體類似の成績であり、注意すべきは Arginin 陰性の結果である。又一面其の水不溶性腫瘍構成基質成分の鹽酸加水分解産物中の窒素分布を觀察するに、是亦同動物の他の臟器 (肝, 腎, 脾, 筋等) と大同小異にして特に異變を認めず、唯 Arginin 劃分窒素に就きて觀るに、其の總窒素に對する百分率が腫瘍に於ては他臟器に於けるよりは比較的大なるかと云ふ觀あるに過ぎず。

一方各種臟器中には Arginin 分解酵素の存在が認められてゐる⁴⁾ 故に Arginin の生物學的意義を論ずる場合には、該酵素作用即ち Arginase 作用の有無, 強弱, 乃至賦活性如何を探求する必要は言を俟たざる所である。茲に腫瘍細胞に對し Arginin の生物學的意義を論ずるに當り、腫瘍 Arginase 作用の知見は、その重要なる半面である。既に Edlbacher²⁾ は Mäusecarzinom (Ehrlich), Rattensarkom (Jensen) その他人體に於ける惡性腫瘍乃至肉芽組織に於ける Arginase 作用を觀察し、Arginase 作用は細胞の核分裂等の如き活動状態のものに密接なる關係を有するものなるべしと述べてゐる。

著者は先づ本研究に於て一面に家兎並に家鶏肉腫の Arginase 作用に就て觀察せり。家兎に於ては肉腫移植後 30日, 50日, 又 80日 の三期に亘り、家鶏に於ては 7日, 14日 又 21日 の三期に亘り、Arginase 作用を測定し、亦同時に當該肉腫動物の各臟器 (肝, 腎, 睪丸, 筋) の Arginase 作用をも檢し、肉腫 Arginase 作用との比較觀察を行ひたり。

家兔肉腫に於ては相當度の Arginase 作用を證明し得たり。且移植後時日を異にし觀察するに、添加總 Arginin 量に對する分解率は 30 日目のものは 36%、50 日目のものは 28%、80 日目のものは 41% にして相當動搖するも、特に異變を認めず (表 2)。家鶏肉腫の Arginase 作用は甚だ微弱 (3—4%) にして該作用を認め得る最低度に屬す如きも、家鶏肉腫酵素液中の乾燥物質 (Aceton 沈澱物) は甚だ少量にして肝又腎酵素液中の乾燥物質の約 4 分の 1 に近しかゝる點を考慮すれば肝 Arginase 作用の程度とも考へらる。實際に酵素液 1 ccm の代りに 5 ccm を使用せし場合の分解値も肝の程度を示せり (表 4)。肉腫老成に伴ふ該作用の特別なる異變は家兔同様之を認めず、即ち移植後 7 日は 2.5—3.4%、14 日は 2.5% 又 21 日は 2.0—3.9% の分解率を示せり (表 3)。Waldschmidt-Leitz⁵⁾ は腫瘍 (Sarcom philadelphia u. Carcinom Walker 256) の Arginase 作用は其の壞死部増大と共に却つて増強する事を認め、Edlbacher²⁾ は Rattensarkom (Jensen) の壞死組織中に相當強い Arginase 作用を認めてゐる。湊氏⁶⁾ は家兔肉腫に於て移植後時日の経過に従ひ該作用は減弱するとの成績を得てゐる。著者の成績は家兔肉腫壞死部 12.9—34.4%、家鶏肉腫壞死部 1.6—2.1% にして腫瘍組織の該作用に近い値を示し、又老成に伴ふ著しき異變を認めず (表 2, 表 3)。轉移部組織の Arginase 作用は家兔肉腫に於て 35.9% の分解率を示し、腫瘍組織のそれに比し大差なし (表 2)。

肉腫動物の腫瘍並に各臓器 (肝, 腎, 睪丸, 筋) の Arginase 作用を比較するに (表 2 表 3), 既に文献^{7) 8)} に教ゆる如く兎肝又鶏腎の該作用は甚だ著明にして、他臓器のそれに比するに、兎肝は 100 倍程度又鶏腎は 10 倍程度の強度を呈し、兎腎及鶏睪丸は中等度の Arginase 作用を示し兎睪丸は稍、弱く、家兔肉腫はこの中間程度に屬す。鶏肝は遙かに低く、又筋 (兎, 鶏) は更に低く、該作用を呈し得る最低値の部に屬す。家鶏肉腫 Arginase 作用は筋或は肝の程度なり。以上肉腫兎鶏各臓器の成績を正常兎鶏のそれに比するに略、同等の値を示せり。Klein 並に Ziese⁹⁾ は Carzinommaus, Sarcomhühner, Sarcomratte の筋には Arginase 作用を認むるも、正常の Maus, Ratte 又 Hühner の筋には該作用陰性なりと報告し、藤原氏¹⁰⁾ は Mäusecarzinom (Ehrlich) の場合は正常動物に比し腎 Arginase の低下を認めてゐる。著者は正常鶏筋に於ても微弱ながら Arginase 作用を證明し、腫瘍移植後に於ても特に異變を認めざりき。

最近 Arginase 作用の賦活性が知られるに及び、茲にこの點を考慮して更に研究を擴充せり。Arginase 賦活の問題に關しては近時 Edlbacher,¹¹⁾ Salaskin,¹²⁾ Waldschmidt-Leitz¹³⁾ 又 Klein¹⁴⁾ 等多くの學者により各方面より研究せられ、就中 Sulphydrylkörper (Cystein, Glutathion 等) は初め Aktivator と考へられしも、後、本酵素の精製が行はるゝに至り却て Hemmungskörper となる事が明かにされた。即ち酸素 (O₂) は¹⁵⁾ Roharginase (ungereinigte) に對しては

Hemmungseffektを呈するも, gereinigte Arginaseには影響せず, 従つてSH-KörperはRoharginaseに於ては O_2 -acceptor となり, 間接に賦活作用を呈するも gereinigte Arginase に対しては本来の Hemmungskörper となる. 斯の如く Arginase 賦活は酵素の Reinigkeit に關係する事大なるも, 最近 Klein 並に Ziese^{16) 17)} に依り硫酸「マンガン」が Fermentbegleitsstoff 又 Redox-potential に關係なく, 強力なる賦活力を有する事が發見せられ, 更に Edlbacher¹⁸⁾ 等に依り確認せらるゝに至れり. 依つて茲に上記賦活剤による上記各 Arginase 作用の賦活試験を行ひたり.

兎又鶏の腫瘍並に各臓器の賦活性を觀るに兎又鶏共に硫酸「マンガン」濃度 m/2000 乃至 m/4000 に於て最も強く賦活せられ, その濃度に於ける Aktivierbarkeit は家兎肉腫に於ては 37~57%. 家鶏肉腫に於ては 51~78% なり. 後者の Aktivierbarkeit 大なるは家鶏肉腫中の Arginase の Aktivität が, 家兎よりは比較的甚だ小なるに依る爲めと説明さる (表 4 表 5). 恐らく賦活後始めて著明に陽性を示すものなる可し.

かゝる全賦活化と見做すべき條件下に於ける腫瘍並に各臓器間の Arginase 作用の強弱比較の關係は, 賦活せざる場合に於けるそれと相似たるものにして, 正常並に肉腫兎鶏に就ても兎肝, 鶏腎の該作用は極めて強力にして, 兎肉腫又兎腎は相當度にして, 兎筋肉, 鶏肝又鶏肉腫は微弱なり. 但しかゝる Arginase 作用微弱の組織も賦活状態に於ては相當の酸値増加 (發生安門中和に使用す) を認む. 即ち最低値の鶏筋及び家鶏肉腫に於ても約 2 ccm 0.02n- SO_4H_2 の増加を示し (表 5 表 6), 茲に微弱ながら Arginase 作用の存在を證明せり.

實 験 部

1) 酵素液調製: 雄性家兎又は雄性家鶏肉腫の移植後, 家兎に於ては 30日, 50日 又 80日 のものを, 家鶏に於ては 7日, 14日 又 21日 のものを注意して剔出し, 出来るだけ壞死部及び出血部を除去したる部分を磨潰し粥狀となし, 之に其の重量の 3 倍容量の Glycerin-Wasser (6:4) を加へ更によく磨潰し, 細目篩を篩したるものを Toluol を重層して氷室に貯ふ. 尙腫瘍剔出と同時に當該動物より肝, 腎, 睪丸又筋を剔出し同法にて各々酵素液を調製す. 之等酵素液は試験に臨み 1 ccm を使用す. 但兎肝は試験に當りその Glycerin 潰浸液を水にて 100 倍に稀釋せしものを 1 ccm 用ひ, 鶏腎は 10 倍に稀釋せしものを 1 ccm 使用す.

對照として正常雄性家兎又家鶏の肝, 腎, 睪丸又筋に就ても同様に酵素液を調製せり.

2) 分解試験: 2% d-Arginimmonochlorhydrat 溶液 (家鶏肉腫 Arginase 作用の場合には特に 1% 溶液を用ふ) 5 ccm に酵素液 1 ccm, 水 4 ccm を混じ, 之れに Glykokoll-NaCl-NaOH 調節液 10 ccm を加へ, PH=9.2 となし Toluol を重層して 24 時間 37°C に保置せしめたる後, 煮沸重湯煎中に 10 分間加熱し酵素作用を中絶せしめ, 冷却後 Arginin 分解産物なる尿素を

Ureasemethode にて安門に移行せしめ定量す。即ち之に 0.1 n-SO₄H₂ を滴加し PH=7.0 となし次に 5ccm Phosphatpuffer (PH=7.0) を加へ更に豫め効力を検定したる自家製 Ureasepulver (Nessler's Reaktion 陰性) 0.2 g 宛加へ、尿素分解を完全に行はしめたる後、發生 NH₃ を Folin 氏法により 0.02 n-SO₄H₂ 中に蒸溜定量す。

3) 對照試験：2% d-Argininmonochlorhydrat の代りに水 5 ccm を採りたる試験液に就きて上記と同様条件下に保置し、その際の發生 NH₃ を同様に定量す。

本試験の數値 (0.02 n-SO₄H₂ ccm) より對照數値を差引きたる値を消費酸量となし表に掲ぐ。更に該消費酸量の、使用 Arginin 全分解時の消費酸量に對する百分率を計算し分解率となす。

尙腫瘍組織又臟器組織に依る添加 Arginin より安門發生如何を檢查せしが、表の如く試験量に於てはすべて陰性結果を示せり (表 1)。

4) 酵素液乾燥物質：酵素液 5 ccm 中の Aceton 沈澱物 (十倍容量添加) を乾燥、秤量 (mg) し、上記酵素作用強弱比較の參考に資せり。

5) 賦活試験：2% d-Argininmonochlorhydrat 溶液 5.0 ccm, 酵素液 1.0 ccm, MnSO₄ 溶液 (m/50, m/100, m/200, m/300 の各濃度を用ふ) 1.0 ccm, 水 3.0 ccm に 0.1 m Glykokoll-NaCl-NaOH-Puffer 10.0 ccm を加へ PH=9.2 となし、37°C 24 時間保置す。對照試験として基質なき場合のものをも検査す、この賦活せざる場合の消費酸量を (B) とし完全賦活せる場合の消費酸量を (A) とし $(A)-(B)/(A) \times 100$ を Aktivierbarkeit となす。

表 1 肉腫組織又臟器組織に依る安門發生試験

酵 素 液	蒸 溜 安 門 量 (0.02 n-SO ₄ H ₂ ccm)		
	a	b	増 加 酸 値 a - b
家 兎 肝 1.00 ccm	0.85	0.55	0.30
0.01 ccm	0.45	0.50	-0.05
家 鶏 腎 0.1 ccm	0.40	0.35	0.05
1.0 ccm	0.65	0.70	-0.05
家 兎 肉 腫 1.0 ccm	0.60	0.55	0.05
家 鶏 肉 腫 1.0 ccm	0.45	0.50	-0.05

a : 0.91% Arginin 鹽酸鹽 (中和) 10 ccm, 酵素液, 調節液 (pH=9.2) 10 ccm を 24 時間 37°C に保置したるものより蒸溜して得た安門量。

b : Wasser 10 ccm, 酵素液 調節液 (pH=9.2) 10 ccm を a と同様に保置したるものより溜蒸して得た安門量。

表 2. 家 兎 肉 腫 の Arginase 作 用 (正常並びに肉腫移植後各時期に於ける家兎臓器)

臓 器 及 び 酵 素 液 量	正 常 家 兎			肉 腫 家 兎 (30日)			肉 腫 家 兎 (50日)			肉 腫 家 兎 (80日)		
	消費酸量 n/50 SO ₄ H ₂ (ccm)	分解 (%)	酵素液 5 ccm 中の乾 燥物質 (mg)	消費酸量 n/50SO ₄ H ₂ (ccm)	分解 (%)	酵素液 5 ccm 中の乾 燥物質 (mg)	消費酸量 n/50SO ₄ H ₂ (ccm)	分解 (%)	酵素液 5 ccm 中の乾 燥物質 (mg)	消費酸量 n/50SO ₄ H ₂ (ccm)	分解 (%)	酵素液 5 ccm 中の乾 燥物質 (mg)
肝 0.01 ccm	22.06	50.8	—	18.75	43.2	162	20.20	46.5	199	24.75	57.0	165
	25.85	59.6	204	27.25	62.8	176	28.65	66.0	191	—	—	—
腎 1.00 ccm	19.75	47.8	—	21.85	50.3	127	18.75	43.2	117	25.60	59.0	105
	33.55	77.3	137	21.00	48.4	97	31.90	71.2	117	—	—	—
睪 丸 1.00 ccm	5.90	13.6	—	8.80	20.3	—	8.30	19.1	85	5.50	12.7	53
	7.90	18.2	92	6.30	14.5	50	7.05	16.2	—	—	—	—
筋 1.00 ccm	0.45	1.0	73	0.80	1.8	62	0.35	0.8	64	0.60	1.4	54
	—	—	—	0.15	0.3	39	0.75	1.7	—	—	—	—
肉 腫 1.00 ccm	/	/	/	15.80	36.4	90	12.05	28.0	105	17.95	41.4	89
	/	/	/	14.65	33.8	100	—	—	—	—	—	—
壊 死 部 1.00 ccm	/	/	/	—	—	—	5.60	12.9	73	14.95	34.4	147
轉 移 部 1.00 ccm	/	/	/	—	—	—	15.60	35.9	—	—	—	—

表 3. 家 鶏 肉 腫 の Arginase 作 用 (正常並びに肉腫移植後各時期に於ける家鶏臓器)

臓 器 及 び 酵 素 液 量	正 常 家 鶏			肉 腫 家 鶏 (7日)			肉 腫 家 鶏 (14日)			肉 腫 家 鶏 (21日)		
	消費酸量 n/50SO ₄ H ₂ (ccm)	分解 (%)	酵素液 5 ccm 中の乾 燥物質 (mg)	消費酸量 n/50SO ₄ H ₂ (ccm)	分解 (%)	酵素液 5 ccm 中の乾 燥物質 (mg)	消費酸量 n/50SO ₄ H ₂ (ccm)	分解 (%)	酵素液 5 ccm 中の乾 燥物質 (mg)	消費酸量 n/50SO ₄ H ₂ (ccm)	分解 (%)	酵素液 5 ccm 中の乾 燥物質 (mg)
肝 1.0 ccm	1.95	9.0	154	1.05	4.8	87	1.40	6.4	88	1.95	9.0	136
	—	—	—	0.90	4.1	—	0.95	4.4	—	—	—	—
腎 0.1 ccm	7.50	34.6	152	9.55	44.0	137	7.8	35.9	138	10.50	48.4	135
	—	—	—	15.20	70.0	129	—	—	—	—	—	—
睪 丸 1.0 ccm	9.10	42.6	—	9.90	45.6	62	9.80	45.3	—	8.95	40.8	—
	—	—	—	13.10	60.2	—	—	—	—	—	—	—
筋 1.0 ccm	0.70	1.5	—	0.55	2.5	—	0.60	2.8	40	0.21	1.0	87
	—	—	—	0.30	1.4	40	0.35	1.6	—	—	—	—
肉 腫 1.0 ccm	/	/	/	0.55	2.5	—	0.75	3.5	22	0.85	3.9	30
	/	/	/	0.75	3.4	36	0.55	2.5	—	0.45	2.1	—
壊 死 部 1.0 ccm	/	/	/	—	—	—	0.45	2.1	—	0.35	1.6	—

(この場合特に基質 d-Argininmonochlorhydrat 溶液は1%のものを用ひたり)

表 4. 家 鶏 肉 腫 Arginase 作 用

酵 素 液	非 賦 活		賦 活	
	酸 値 増 加 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	分 解 %	酸 値 増 加 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	分 解 %
5.0 ccm	2.10	4.8	2.90	6.6
5.0 ccm	2.20	5.0	3.00	6.9

賦活は MnSO₄ の 0.00025 Mol 溶液にて行へり

表 5. 硫酸「マンガン」による家兔 Arginase の賦活性

$\frac{A-B}{A} \times 100$ を以て賦活性となす 但し A: 硫酸マンガン添加時の 消費酸量
B: 硫酸マンガンを添加せざる場合の消費酸量

	酵 素 液	MnSO ₄ 濃 度	0	m/6000	m/4000	m/2000	m/1000
			消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm
正 常	腎 1.00 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	10.70	—	23.70	24.90	20.10
		分 解 %	24.6	—	54.5	57.3	46.3
		賦 活 性 %	/	/	/	57.0	/
家 兔	筋 1.00 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	3.10	6.10	6.60	5.70	—
		分 解 %	7.1	14.0	15.2	13.1	—
		賦 活 性 %	/	/	53.0	/	/
家 兔	肝 0.01 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	19.80	—	32.90	34.10	30.50
		分 解 %	45.6	—	75.7	78.5	70.2
		賦 活 性 %	/	/	/	41.9	/
肉 腫	腫 瘍 1.00 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	16.60	22.70	24.40	26.80	20.10
		分 解 %	38.2	55.2	56.1	61.7	46.3
		賦 活 性 %	/	/	/	38.0	/
家 兔	腎 1.00 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	16.50	28.90	28.55	29.10	28.10
		分 解 %	37.9	66.5	65.7	67.0	64.7
		賦 活 性 %	/	/	/	43.3	/
家 兔	筋 1.00 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	2.90	4.70	5.20	4.40	/
		分 解 %	6.4	10.8	12.0	10.8	/
		賦 活 性 %	/	/	44.2	/	/
(三十日)	肝 0.01 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	18.90	27.45	30.00	27.80	—
		分 解 %	43.5	63.2	69.1	64.0	—
		賦 活 性 %	/	/	37.0	/	/

表 6, 硫酸「マンガン」による家鶏 Arginase の賦活性

	酵素液	MnSO ₄ 濃 度	0	m/6000	m/4000	m/2000	m/1000
			消費酸量 0.02 n-SO ₄ H ₂ ccm				
正 常 家 鶏	筋 1.0 ccm	消費酸量 0.02 n-SO ₄ H ₂ ccm	0.70	2.10	2.25	1.00	—
		分 解 %	1.6	4.8	5.1	2.3	—
		賦 活 性 %	/	/	68.9	/	/
肝 1.0 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	1.40	6.20	6.40	6.00	—	
	分 解 %	3.2	14.2	14.7	13.8	—	
	賦 活 性 %	/	/	78.0	/	/	
腎 0.1 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	8.00	18.50	19.10	19.90	17.10	
	分 解 %	18.4	42.6	43.9	45.7	39.7	
	賦 活 性 %	/	/	/	59.7	/	
肉 腫	腫 瘍 1.0 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	0.85	1.25	1.75	1.60	—
		分 解 %	1.9	2.8	4.0	3.7	—
		賦 活 性 %	/	/	51.4	/	/
筋 1.0 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	0.60	2.25	2.40	2.30	—	
	分 解 %	1.4	5.2	5.5	5.3	—	
	賦 活 性 %	/	/	75.0	/	/	
肝 1.0 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	1.60	5.21	7.30	6.70	—	
	分 解 %	3.7	12.0	16.8	15.4	—	
	賦 活 性 %	/	/	78.1	/	/	
腎 0.1 ccm	消費酸量 0.02n-SO ₄ H ₂ ccm	12.30	22.50	24.20	25.20	23.40	
	分 解 %	28.3	51.8	55.7	58.0	53.8	
	賦 活 性 %	/	/	/	51.2	/	

$\frac{A-B}{A} \times 100$ を以て賦活性となす：但 A：硫酸マンガン添加時の消費酸量
B：硫酸マンガンを添加せざる場合の消費酸量

總 括

- 1) 家兎肉腫 Arginase 作用は多少の動搖を示すも相當著明に之を證明す。その程度は同動物の腎又辜丸の中間にあり。筋は最も微弱なり。
- 2) 家兎肉腫 Arginase 作用は相當度のものとは云へ兎肝又鶏腎に比すれば遙かに低位なり。
- 3) 家鶏肉腫 Arginase 作用は甚だ微弱にして、該作用の最低値を示す筋のそれに類す。但酵素液中の乾燥物質を考慮する場合は肝の値に近し。
- 4) 兎又鶏共にその肉腫 Arginase 作用の強度は其の腫瘍の老成に伴ひ特に増減するを認め

得ず。

5) 肉腫組織に於いてのみならず、他臓器に於いても腫瘍移植又は腫瘍壊死部増大に伴ふ該作用の特殊異變を認めず。

6) かゝる Arginase 作用の比較關係は硫酸「マンガ」による Arginase 全賦活化と見做すべき条件下に於ても略同様なり。

7) Arginase 賦活に最も適したる硫酸「マンガ」濃度は酵素液により多少動搖あるも上記酵素液に就きては大體 0.0005~0.00025 Mol なることを觀察せり。

(第八回秋期講演會ニテ發表)

擱筆に臨み恩師内野教授の懇切なる御指導並に御校閲の勞に對し衷心より謝意を表す。

尙材料腫瘍種の惠與を賜りし京大病理學教室に謝意を表す。

文 獻

- 1) E. Gilroy; Biochem. J., **24**. 589. (1930)
- 2) S. Edlbacher, u. F. Koler; Zeits. f. physiol. Chem., **227**. 99. (1934)
- 3) 内野仙治; 日本生化学會會報. **11**. 157 (1936)
- 4) A. Kossel u. H.D.Dakin; Zeits. f. physiol. Chem., **42**. 184 (1904)
- 5) E. Waldschmidt-Leitz, E. McDonald u. Mitarbeiter; ebenda, **219**. 115. (1933)
- 6) 湊育造; 大阪醫學會雜誌, **33**, 283, (1934)
- 7) Edlbacher S., u. P. Bonem; Zeits. f. physiol. Chem., **145**. 69. (1925)
- 8) Edlbacher S., u. H. Röthler; ebenda, **148** 264, (1925)
- 9) G. Klein u. W. Ziese; Zeits. f. Krebsforschung, **37**. 323. (1932)
- 10) H. Fujiwara; Zeits. f. physiol. Chem., **185**, 1. (1929)
- 11) S. Edlbacher, J. Kraus u. G. Walter; ebenda, **206**. 65. (1932)
- 12) S. Salaskin u. L. Salowjew; ebenda, **200**. 259. (1931) u. **205**. 171, (1932)
- 13) E. Waldschmidt-Leitz, L. Weil u. A. Purr; ebenda, **215**. 64. (1933)
- 14) G. Klein u. W. Ziese; ebenda, **211**. 23. (1932) u. **213**. 201. (1932)
- 15) S. Edlbacher, J. Kraus u. F. Leuthardt; ebenda, **217**. 89. (1933)
- 16) G. Klein u. W. Ziese; Zeits. f. physiol. Chem., **235**. 246. (1935)
- 17) " ; Klinische Wschr., **14**. 205. (1935)
- 18) S. Edlbacher u. A. Zeller; Zeits. f. physiol. Chem., **242** 253. (1936) u. **245**. 65. (1936)