

## 腫瘍の生化学的研究(A第十報)

### 人胃癌組織並に人乳癌組織の蛋白分解酵素作用に就きて

内野研究室

醫學博士 内野仙治  
吉岡政七

腫瘍細胞の生化学的現象の知見を明にすべく, その蛋白分解酵素作用に就きて研究し, 著者等は, 家鶏<sup>1)</sup>(内野, 吉岡, 島津, 1935) 及家兎肉腫<sup>1)</sup>(内野, 吉岡, (1935)<sup>1)</sup> 又家兎及マウス癌腫<sup>3)</sup>(内野, 吉岡, 1939) に関する實驗成績は既に之を發表せり.

著者等はこれ等動物腫瘍に次いで, 人癌腫組織の Protease 作用に就きて觀察したれば茲に其結果を報告す.

家兎及家鶏肉腫<sup>2)</sup>(内野, 吉岡, 1937) の Kathepsin 作用 (PH4.0—5.0) は家兎並にマウス癌腫<sup>3)</sup>(内野, 吉岡, 1939) のそれに比し, 極めて微弱にして, Cystein 賦活に依り初めて著明に其の作用を増強發現する程度なり.

兎並にマウス癌腫 Kathepsin は Cystein 添加無くして, 既にその活性度を示し, 尙 Cystein 添加後の分解能の増強著し.

人乳癌(表1)の Kathepsin 活性度は極めて微弱或は陰性にして, Cystein 添加に依り初めて Gelatine に就きて著明なる分解作用を觀察す. 又其の周圍組織の活性度も陰性にして, 且つ Cystein 添加後も作用を認めず. 即乳癌周圍組織(肉眼的に癌組織を認めざる部)には Kathepsin 作用を證明せず.

人胃癌は第1表の如く PH 4.0—6.0 に於て蛋白分解能最大にして, Cystein 添加後の全活性度も著明なり. 此の點は家兎又マウス癌腫の場合に其の作用類似す. 尙 PH 2.0 に於て, 殆ど分解を認めず. 而も Cystein 賦活を認め, Kathepsin 作用のみの如く考へらるるも, 對照とせし周圍組織に就きても同結果なりしに依り茲に斷言を控へ, 更に多數例に就きて觀察すべし. 第2表の Diglycin 又 di-Leucylglycin の分解は人乳癌の場合極めて著明にして, 人胃癌組織の作

用は比較的低値を示す。何れも Dipeptidase 作用は PH 8.0 に於て最も強大なり。dl-Leucylidglycin (第2表) は胃癌に於て著明に分解せらる。Pepton 分解作用も陽性なり。

Glycylsulfanilsäure (第2表) は人乳癌組織に依りて著明に分解せられ、マウス肝並にマウス癌腫と同程度なり。胃癌組織に其の作用を證明せざるは甚だ興味あり。

Benzoylglycin 又 Benzoyldiglycin 分解試験はマウス肝陽性なりしも、動物肉腫並に癌腫同様に人癌腫組織は何れも陰性成績を示せり、乳癌又胃癌の試験に於て Chloracetyl-l-phenylalanin の分解陽性を觀察せり。但その周圍組織に於てはその作用無きか又極めて微弱なり。

かゝる Halogenacylase 作用は家鶏肉腫(内野, 吉岡, 島津, 1935)<sup>1)</sup> 又廿日鼠癌(内野, 吉岡, 1939)<sup>2)</sup> に發見せし所なるが、家鶏肝、腎又筋(市岡, 1937)<sup>4)</sup> 或は廿日鼠肝(内野, 吉岡, 1939)<sup>3)</sup> に於ても陽性なりき。茲に人癌組織中に之を證明したるは甚だ興味ある成績にして、殊に胃癌周圍組織中に極めて微弱なるは注意すべき知見なり。

## 實 験 部

(1) 酵素液： 人間癌腫即乳癌、胃癌は外科手術に依り、切除せられしものに就きその周圍部分(肉眼的に癌腫組織と認められざる部)と分離して、細斷し磨潰せし組織粥の重量の3倍容量の Glycerin-Wasser (Glycerin 1 : Wasser 1 の割合に混和し、0.05% の醋酸を含有す)を加へ再びよく磨潰し、細目篩を篩したる潰浸液を酵素液として使用する。

(2) 基質溶液： 蛋白質は1%溶液又合成 Peptide は $\frac{1}{20}$ Mol 溶液を用ふ。Acylderivate は計算量 n-NaOH を加へて Na 鹽として溶解す、何れも Citratpufferlösung を以て $\frac{1}{20}$ Mol 溶液となす。

(3) 賦活試験： Cystein 賦活は一定量の Cystein 鹽酸鹽溶液を n-NaOH 溶液にて中和し、8 ccm となし之れに 2 ccm の酵素液を加へて一定 Mol 濃度( $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{15}$ Mol)となす(Kjeldal 法に依り總 N を測定なし計算す)。一定 PH 値のもとに室温にて30分間保置したる後に基質溶液を加へて消化す。

(4) 分解試験法： 消化液 20 ccm に對して 2 ccm の割合に酵素液を加へ、Toluol 重層の許に 37°C にて消化す。

一定時間後に 4 ccm を分取し、Formoltitration に依り酸値測定をなす。或は 2 ccm に就き Van Slyke 法に依り  $\text{NH}_2\text{-N}$  を測定す。

試験直後値及び酵素液のみの測定値を對照として引去りたる増加酸値(0.1 n-NaOH)又は増加  $\text{NH}_2\text{-N}$  値(mg)を分解値として表中に列記す。

第 1 表 人癌腫の Kathepsin 作用

4 ccm 中の酸値増加 (ccm 0.1 n-NaOH)

基 質 時 間	PH																
	人 胃 粘 膜								人 乳 腺								
	癌 腫 組 織				周 圍 組 織				癌 腫 組 織				周 圍 組 織				
	2.0	4.0	5.0	6.0	2.0	4.0	5.0	6.0	4.0	5.0	6.0	7.5	4.0	5.0	6.0	7.5	
Casein (1%)	24	0.09	0.33	0.25	0.33	0.05	0.11	0.05	0.52	0.06	0.04	0.04	0.02	0	0	0	0
	72	0.14	0.68	0.61	0.70	0.05	0.39	0.30	0.89	0.05	0.03	0.13	0.09	0	0	0	0
	120	0.15	0.77	0.74	0.81	0.05	0.62	0.47	0.96	0.09	0.09	0.16	0.15	0	0	0	0
Casein + Cystein (1/10-1/15-Mol) (15)	24	(4.5)	0.14	0.68	—	—	(4.5)	0.05	0.48	—	—	(4.5)	0.09	—	—	(4.5)	0
	72	—	0.14	1.29	—	—	0.03	1.03	—	—	—	0.29	—	—	—	0	—
	120	—	0.19	1.29	—	—	0.14	1.10	—	—	—	0.29	—	—	—	0	—
Gelatine (1%)	24	0.11	0.12	0.10	0	0.97	0.03	0	0.06	0	0.02	0	0.02	0	0	0	0
	72	0.16	0.34	0.28	0.09	0	0.10	0.05	0.06	0.03	0.07	0.02	0.02	0	0	0	0
	120	0.18	0.35	0.28	0.10	0	0.11	0.13	0.07	0.03	0.04	0.02	0.03	0	0	0	0
Gelatine + Cystein (1/10-1/15 Mol)	24	(4.5)	0.15	0.77	—	—	(4.5)	0.07	0.23	—	—	(4.5)	0.25	—	—	(4.5)	0
	72	—	0.19	0.85	—	—	0.10	0.66	—	—	—	0.65	—	—	—	0	—
	120	—	0.17	0.85	—	—	0.15	0.66	—	—	—	0.90	—	—	—	0	—

第 2 表 人癌腫の Peptidase 作用

4 ccm 中の酸値増加 (ccm 0.1n-NaOH)

基 質 時 間	PH												
	人 胃 粘 膜						人 乳 腺						
	癌 腫 組 織			周 圍 組 織			癌 腫 組 織			周 圍 組 織			
	7.0	8.0	9.0	7.0	8.0	9.0	7.0	8.0	9.0	7.0	8.0	9.0	
Glycylglycin	3	0.22	0.24	0.13	0.53	1.04	0.76	0.92	1.24	0.90	0.15	0.32	0.37
	8	0.38	0.51	0.24	1.43	1.44	0.96	1.61	1.49	0.97	0.43	0.82	0.70
	24	0.86	0.85	0.38	1.80	1.61	1.11	1.74	1.53	1.02	1.35	1.37	0.96
dl-Leucylglycin	3	0.05	0.18	0.38	0.14	0.70	0.74	0.51	0.62	0.53	0.05	0.35	0.60
	8	0.14	0.53	0.82	0.75	0.80	0.78	0.75	0.82	0.70	0.03	0.65	0.68
	24	0.49	0.81	0.85	0.82	0.83	0.82	0.78	0.95	0.73	0.73	0.68	0.68
dl-Leucyl-diglycin	3	(7.5)	—	0.90	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	8	—	1.10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	24	—	1.35	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glycylsulf-ε-nilsäure	24	(7.5)	0	—	(7.5)	-0.03	—	(7.5)	0.30	—	(7.5)	0.03	—
	72	—	0.01	—	—	0	—	—	0.50	—	—	0.03	—
	120	—	0.03	—	—	0	—	—	0.47	—	—	0.03	—
Pepton (1%)	24	(7.5)	0.25	—	(7.5)	0.30	—	(7.5)	0.17	—	(7.5)	0	—
	72	—	0.39	—	—	0.45	—	—	0.25	—	—	0.18	—
	120	—	0.42	—	—	0.50	—	—	0.30	—	—	0.18	—

第 3 表 人癌腫に依る Acylderivate の分解 (PH 7.0—7.5)

4 ccm 中の酸値増加 (ccm. o.ln-NaOH)

\* 2ccm中の増加 NH<sub>2</sub>-N(mg)

基 質	時 間	人 胃 粘 膜		人 乳 腺	
		癌腫組織	周囲組織	癌腫組織	周囲組織
Benzoylglycin	24	0	0.13	0	0
	72	0	0.13	0.02	0
	120	0.01	0.13	0.03	0
Benzoyldiglycin	24	0	0.05	0	0
	72	0.01	0.03	0.02	0
	120	0.01	0	0.03	0
*Chloracetyl-l-phenylalanin	24	0.109	0.021	0.095	0
	72	0.115	0.075	0.269	0.006
	120	0.126	0.075	0.293	0.017
*dl-α-Brom-isocaprolyglycin	24	0	0.028	-0.005	0.001
	72	0.019	0.017	-0.040	0.001
	120	0.023	0.023	-0.046	0.006

總 括

(1) 人胃癌 Kathepsin 作用 (PH4.0—5.0) は家兎又マウス癌腫の如く, Cystein 賦活前既に著明なる活性度を示し, その Cystein 添加に依る全活性度は更に増強せらる. その周囲組織に就きてもほぼ同様の結果を得たり.

(2) 人乳癌 Kathepsin 活性度は家兎又家鶏肉腫の場合の如く極めて微弱にして, Cystein 添加如何に關せず Kathepsin 作用を認めず.

(3) 人乳癌の Dipeptidase 作用 (Diglycin 分解 PH 7.0—7.5, dl-Leucylglycin 分解 PH 8.0) は極めて著明なり.

胃癌の Dipeptidase 作用も陽性なるも, 其の周囲組織に比し分解作用弱し.

(4) 人胃癌の Tripeptidase 作用 (dl-Leucylglycylglycin分解) は著明にして, 既報の動物肉腫又癌腫の場合の陽性成績と一致す.

(5) 人癌組織に依る Pepton 分解作用も亦著明なり.

(6) Glycylsulfanilsäure は人乳癌組織に依りて分解せられ, 胃癌及各々周囲組織に依りて分解せられず. 注意すべき成績なり.

(7) Benzoylglycin 又 Benzoyldiglycin は人乳癌又胃癌組織或はその周囲組織に依りて分解せられず.

内野, 吉岡 : 腫瘍の生化学的研究(A第十報) 人胃癌組織並に人乳癌組織の蛋白分解酵素作用に就きて

---

Chloracetyl-l-phenylalanin 分解能は人乳癌又胃癌組織に於て陽性にして, 其の周圍組織に於ては陰性或は極めて微弱なり. 酵素作用特性として甚だ興味あり.

dl- $\alpha$ -Bromisocapronylglycin はこれ等酵素作用に對して抵抗あり.

終に臨み人癌腫材料を提供せられし京大外科教室並に京都府立醫科大學横田外科教室に感謝の意を表す.

## 文 獻

- 1) 内野仙治, 吉岡政七, 島津和雄, 化學研究所講演集 5, 159(1935).
- 2) 内野仙治, 吉岡政七, 化學研究所講演集 7, 134 u. 139(1937).
- 3) 内野仙治, 吉岡政七, 化學研究所講演集 10, 11 u. 16 (1939).
- 4) 市岡冬太郎, 化學研究所講演集 7, 224(1937).