

## 腫瘍の生化學的研究 (A 第三報)

## 家兎肉腫の Peptidase 作用に就きて

醫學博士 内 野 仙 治  
吉 岡 政 七

腫瘍の生化學的研究 A 第 1 報<sup>(1)</sup>に家鶏肉腫潰浸液の Peptidase 作用に關し報告せり。茲に腫瘍 Peptidase 作用に關する報文を綜括せむに、E. Abderhalden 氏等<sup>(2)</sup>の d-Alanyldiglycin が癌組織に依り Alanylglycin と Glycin とに水解するを以つて、正常組織の Alanin 及び Diglycin 分解に對し非定型的分解 (atypische Spaltung) としての興味ある觀察に次ぎては、最近 H. Kleinmann 氏<sup>(3)</sup>は惡性人腫瘍 (乳癌、胃癌又肉腫) に依る Diglycin (pH 7.0), 又 Leucylglycin (pH 8.0) の分解 (消化 15 時間) を認め、後者は比較的容易に水解され而も稍鹼性側に最高分解値を得たり。尙 Peptidase 作用は正常組織又腫瘍組織間に質的又量的に差違なしとし又酸性又鹼性抽出酵素液間にも強弱の差無しと言ふ。Malowan 氏<sup>(4)</sup>は Rattensarkom (Jensen) 切片は肝、腎又腸粘膜切片に比し Diglycin 又 Leucylglycin 溶液に僅にアミノ窒素増加を來すも、腫瘍抽出液は陰性成績なりしと報告せり。P. Rondoni 氏<sup>(5)</sup>は Mäusecarzinom (Ehrlich) の Leucylglycin 分解陽性を認め而も正常組織に相似たるもの也と言ふ。然るに Leucyldiglycin は分解陰性の結果なりきと言ふ (肝陽性)。E. Maschmann 等<sup>(6)</sup>は Mäusecarzinom (Ehrlich), Mäusesarkom 179 又 Hühnersarkom (Teutschländer u. Rous) に就きて Leucylglycin 又 Leucyldiglycin 何れも分解陽性にして、強度は肝、脾また腎と大同小異にして、家鶏筋肉は Dipeptid を殆んど分解せず、Tripeptid は著明に分解すと述ぶ。

E. Waldschmidt-Leitz 氏等<sup>(7)</sup>は Sarkom Philadelphia 1, 又 Carzinom-Walker 256 (Ratte) の Aminopolypeptidase 作用として Leucyldiglycin 分解陽性又 Dipeptidase 作用として Leucylglycin 分解陽性を認め、其の作用強弱は Alterung に關係なしと言ふ。

本報告は家兎肉腫に就きて、Diglycin 又 dl-Leucylglycin を基質となしたる研究成績なり。比較對照の爲め同動物肝又筋の試験も行へり。鶏肉腫 Peptidase 作用の結果は殆ど一致したる成績にして、家兎肉腫組織は肝組織に類似し、弱鹼性反應 (pH 7.0—8.0) にて分解著明なり。dl-Leucylglycin は分解容易の觀あり (殊に筋の場合)、弱鹼側に最高分解値を見出す、長時分解後は弱酸性側にて相當の酸値増加を認む。短時間の觀察はいづれも弱鹼性側分解値大なり。轉移肉腫もほぼ同結果を示せり。家兎筋肉は Dipeptide 分解極めて微弱にして、dl-Leucylglycin

表1 家兎肉腫の Dipeptidase 作用 (Diglycin の分解)  
(酸値増加 0.1 n-NaOH ccm)

| 組 織              | 時間<br>(時) | pH   |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                  |           | 4.0  | 5.0  | 6.0  | 6.5  | 7.0  | 7.5  | 8.0  | 9.0  |
| 家兎肉腫<br>(移植後50日) | 3         | 0    | 0    | 0.06 |      | 0.35 |      | 0.42 | 0.26 |
|                  | 8         | 0    | 0    | 0.13 | —    | 0.91 | —    | 0.81 | 0.33 |
|                  | 24        | 0.01 | 0    | 0.32 |      | 1.59 |      | 1.23 | 0.57 |
| 同上轉移             | 5         |      |      | 0.05 | 0.02 | 0.50 | 0.58 | 0.58 |      |
|                  | 10        | —    | —    | 0.09 | 0.43 | 0.80 | 0.78 | 0.77 | —    |
|                  | 24        |      |      | 0.16 | 0.93 | 1.29 | 1.26 | 1.24 |      |
| 肝                | 3         | 0.01 | 0    | 0.07 |      | 0.18 |      | 0.39 | 0.28 |
|                  | 8         | 0.08 | 0.04 | 0.20 | —    | 0.69 | —    | 0.84 | 0.34 |
|                  | 24        | 0.08 | 0.04 | 0.36 |      | 1.18 |      | 1.08 | 0.49 |
| 骨 骼 筋            | 3         | 0.03 | 0    | 0    |      | 0    |      | 0.03 | 0.01 |
|                  | 8         | 0.05 | 0    | 0    | —    | 0.06 | —    | 0.03 | 0.02 |
|                  | 24        | 0.07 | 0    | 0.02 |      | 0.11 |      | 0.09 | 0.04 |

表2 家兎肉腫の Dipeptidase 作用 (dl-Leucylglycin の分解)  
(酸値増加 0.1 n-NaOH ccm)

| 組 織              | 時間<br>(時) | pH   |      |      |      |      |      |  |
|------------------|-----------|------|------|------|------|------|------|--|
|                  |           | 6.0  | 6.5  | 7.0  | 7.5  | 8.0  | 9.0  |  |
| 家兎肉腫<br>(移植後50日) | 3         | 0.11 | 0.12 | 0.55 | 0.56 | 0.55 | 0.50 |  |
|                  | 8         | 0.31 | 0.52 | 0.60 | 0.66 | 0.60 | 0.52 |  |
|                  | 24        | 0.62 | 0.56 | 0.62 | 0.66 | 0.63 | 0.58 |  |
| 同上轉移             | 5         | 0.34 | 0.73 | 0.83 | 0.76 | 0.65 |      |  |
|                  | 10        | 0.45 | 0.74 | 0.85 | 0.80 | 0.77 | —    |  |
|                  | 24        | 0.71 | 0.78 | 0.84 | 0.82 | 0.81 |      |  |
| 肝                | 3         | 0.14 | 0.26 | 0.53 | 0.61 | 0.59 | 0.53 |  |
|                  | 8         | 0.29 | 0.56 | 0.61 | 0.61 | 0.58 | 0.52 |  |
|                  | 24        | 0.60 | 0.58 | 0.61 | 0.62 | 0.58 | 0.61 |  |
| 骨 骼 筋            | 3         | 0    | 0    | 0    | 0.04 | 0.05 | 0.04 |  |
|                  | 8         | 0    | 0    | 0.05 | 0.06 | 0.09 | 0.10 |  |
|                  | 24        | 0.03 | 0.09 | 0.14 | 0.30 | 0.27 | 0.22 |  |

に就きて稍、著明なり。以上の結果は鶏肉腫組織の成績と同じく、家兎肉腫 Dipeptidase 作用は肝のそれに近似せるものとなし得べし(表1及び2)。

Aminopolypeptidase の検査として dl-Leucyl-diglycin の分解を試み、pH 7.0—8.0 に於て著明に陽性成績を認む。Rondoni 氏の Mäusecarzinom 陰

表3 家兎肉腫の Polypeptidase 作用  
(dl-Leucyldiglycin の分解)  
(酸値増加 0.1 n-NaOH ccm)

| 時間<br>(時) | pH   |      |      |      |
|-----------|------|------|------|------|
|           | 6.0  | 7.0  | 8.0  | 9.0  |
| 3         | 0.20 | 0.40 | 0.43 | 0.32 |
| 8         | 0.35 | 0.46 | 0.46 | 0.34 |
| 24        | 0.38 | 0.64 | 0.59 | 0.41 |

表4 家兎肉腫の Dipeptidase 作用  
(Glycyl-dl-phenylalanin (β) の分解)  
(酸値増加 0.1 n-NaOH ccm)

| 組 織          | 時間<br>(時) | pH   |       |       |
|--------------|-----------|------|-------|-------|
|              |           | 6.0  | 7.0   | 8.0   |
| 肉 腫<br>(30日) | 5         | 0    | 0     | 0     |
|              | 24        | 0.02 | 0.03  | 0     |
|              | 72        | 0.04 | —0.01 | 0.01  |
| 肝            | 5         | 0.03 | 0.08  | 0.02  |
|              | 24        | 0.14 | 0.11  | 0.15  |
|              | 72        | 0.24 | 0.30  | 0.15  |
| 筋 肉          | 5         | 0    | 0     | 0     |
|              | 24        | 0    | 0.01  | 0     |
|              | 72        | 0    | 0.01  | —0.03 |

\* 性成績は再試の要ある可し(表3)。

前報<sup>(1)</sup>において、鶏肉腫に依る特殊アミノ酸含有 Peptide の興味ある成績を述べ置きしが、茲に Glycyl-dl-phenylalanin (β) を例となしたる成績を表4に掲ぐ。著者の一人<sup>(8)</sup>は Glycyl-dl-phenylalanin (β) の消化管系酵素又種々臓器による分解性に関し既に報告せし所なるが、該 Dipeptid は、一般に酵素に對し、抵抗強きものなりき。本實驗結果は肝の

み分解陽性なるも、腫瘍又筋は全然陰性結果を示せり(表4)。正確を期す爲め該 Dipeptid の家兎肝酵素に依る分解を pH 7.5 に試み、アミノ窒素の増加を観察し 24 時後 0.090 mg, 又 72 時後 0.201 mg を得たり。(van Slyke 法にて 1 ccm 消化液中のアミノ窒素を測定し、對照又試験直後値を引去りし増加數値也)。本成績は肝又肉腫組織の酵素作用の質的特殊性の知見ともなるものに非ずやと考慮し、かゝる方面の研究擴充に努力せむとするものなり。

### 實 驗 法

酵素液調製は家鶏肉腫<sup>(1)</sup>又家兎 Kathepsin 酵素液<sup>(9)</sup>の場合と同じくせり。酵素原液は腫瘍粥 3 倍容量グリゼリン水(6:4)潰浸液にして、消化液 20 ccm に就き其の 2 ccm を使用する。

基質液は 1/20 Mol 溶液となす。消化一定時後、消化液の 4 ccm に就き Formol 滴定にて酸値を定量し、試験直後又基質を含有せざる酵素液のみの消化滴定値を對照値として引去りたる酸値増加値を 0.1 n-NaOH ccm にて示し表に掲ぐ。

本研究に對し文部省自然科學獎勵資金を下附されし事を深謝す。

(昭和十一年六月、大阪電氣俱樂部化研第十回講演會發表)

### 文 獻

- (1) 内野仙治, 吉岡政七及島津和雄, 化學研究所講演集, **5**, 159 (1935).
- (2) E. Abderhalden u. Mitarbeiter, H-S. Z., **60**, 415 (1909), **62**, 145 (1909). **66**, 265 (1910), **66**, 277 (1910).
- (3) H. Kleinmann, Bioch. Z., **241**, 108 (1931).
- (4) Malowan, Krebsf., **37**, 277 (1932).
- (5) P. Rondoni, Bioch. J., **26**, 1477 (1932).
- (6) E. Maschmann u. E. Helmert, H-S. Z., **218**, 143 (1933).
- (7) E. Waldschmidt-Leitz, E. Mc Donald u. Mitarbeiter, ebenda, **219**, 115 (1933).
- (8) S. Utzino, ebenda, 198, 135 (1931).
- (9) 内野仙治, 吉岡政七, 化學研究所講演集, **7**, 138 (1937).