

[原著] 担癌ウサギの血清および臓器中遊離アミノ酸の変動について

藤 沢 武 彦*

(昭和47年1月10日受付)

要 旨

Brown-Pearce 癌移植ウサギの血清および臓器中遊離アミノ酸を測定し以下の結果をえた。

1) 癌移植後次第に体重減少する群 (A 群) と 10~14 日間は体重減少の著明でない群 (B 群) に分けられる。体重が 10~15% 減少した時期において、対照と比較して有意の変動のみられた血清中遊離アミノ酸は、A 群では Asp, Glu, Thr, Val, Met, Ile, Leu, Phe, Tyr, Ala (増加), B 群では Asp, Glu, Thr (増加), Arg (減少) であり、また A 群で B 群に対して有意に増加していたものは Thr, Val, Met, Ile, Leu, Phe, Tyr であった。腫瘍死時の剖検所見では、肺、肝、腎への血行性転移は両群でほぼ同様に認められたが、後腹膜リンパ節および大網への転移は B 群に比し A 群に著しかった。このように同程度に体重減少を示した時期で比較して、腫瘍の進展の著しいと思われる A 群では B 群より多種のアミノ酸について増加が認められ、さらに A 群と B 群との間では、特に必須アミノ酸類に有意の差がみられた。これらのことから移植された腫瘍の増殖の様相は担癌ウサギの血清中遊離アミノ酸、特に必須アミノ酸の変動になんらかの形で投影されているものと考えられる。

2) 臓器特に肝、肺および腫瘍では体重減少のみられない癌移植 12 日後において、腫瘍組織では対照に比し、必須アミノ酸を含む遊離アミノ酸の著明な増量がみられ、肝および肺では逆に必須アミノ酸類に減少がみられた。これらのことから、担癌生体内での遊離アミノ酸、特に必須アミノ酸類の他臓器から腫瘍組織への流れというのが推測され、さらに腫瘍組織にはなんらかのメカニズムで遊離アミノ酸が trap されるのではないかと考えられる。

3) 体重が 10~15% 減少した癌移植後 18~21 日ころにおいて、各臓器により有意に変動するアミノ酸は異なっていた。このことから担癌生体内で癌の増殖進展によって引き起こされる臓器中の遊離アミノ酸の変動は各臓器により異なることが明らかである。

4) 肝、腎、肺、脳、辜丸などと比較して腫瘍組織には Gln はきわめて少量である点が特長的であった。

Keywords: 担癌生体、遊離アミノ酸

略語一覧: Asp: アスパラギン酸 Glu: グルタミン酸 Asn: アスパラギン
Gln: グルタミン Thr: スレオニン Val: バリン
Met: メチオニン Ile: イソロイシン Leu: ロイシン
Phe: フェニールアラニン Lys: リジン Ser: セリン
Pro: プロリン Gly: グリシン Ala: アラニン
Cys: シスチン Tyr: チロシン His: ヒスチジン
Arg: アルギニン。 B-P 癌: Brown-Pearce 癌

* 千葉大学大学院医学研究科外科系肺癌外科学 (主任: 香月秀雄教授)

TAKEHIKO FUJISAWA: Studies on the variations of the free amino acids in rabbit serum and organs bearing Brown-Pearce tumor

Institute of Pulmonary Cancer Research, School of Medicine, Chiba University, Chiba.

Received for publication, January 10, 1972.

緒 言

癌の増殖進展の様相は宿主と腫瘍との相互間の種々な要因の集積の上に成立するが、免疫や栄養の問題は宿主側のもつ重要な要因と考えられる。宿命的に癌患者が陥る悪液質の成因として古くから癌腫の特殊な toxin の産生、あるいは癌の増殖に伴う宿主生体からの不可欠な物質の奪取といったことの可能性が考えられてきている。癌からの toxin の産生については、中原・福岡¹⁾により癌組織から toxohormone の抽出が行なわれ、現在さらに詳細に検討が加えられている。一方癌による宿主生体の不可欠物質の奪取という点については、Mider²⁾はラットに腫瘍を移植し、窒素平衡につき検討した結果、腫瘍を“nitrogen trap”として特長づけ、さらに宿主より腫瘍組織への窒素の移行は“one way passage”であろうといういわゆる“nitrogen trap theory”を提唱している。その後アイソトープでラベルしたアミノ酸を用いて Gleenlees³⁾, Le Page⁴⁾, Zamecnik⁵⁾, Christensen⁶⁾ により“nitrogen trap theory”を支持する報告がなされている。同様の見地から担癌生体内における癌増殖に伴う血清や臓器中の遊離アミノ酸の変動は重要な問題とされ、これに関する報告^{7)~13)}も多数みられる。しかしながら従来の報告では個々のアミノ酸の分離定量法について不十分な点があり、著者は近年開発された高分離能イオン交換樹脂¹⁴⁾を用いて担癌ウサギの血清および臓器中遊離アミノ酸を測定し、癌の増殖に関連してみられるアミノ酸の変動について検索を行なった。

実験材料および実験方法

1. 実験材料

実験材料としては Brown-Pearce 癌¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ (以下 B-P 癌)を用いた。本腫瘍は血行性転移を起こしやすく、また試料の採取が容易であるなどの点で有利である。本腫瘍は本学第2外科学教室中野喜久男講師(現千葉県ガンセンター)から分与をうけたものである。

2. 実験方法

5~6週間オリエンタル酵母社製のウサギ用固型飼料により飼育した3.0~3.5 kg 成熟雄性白色ウサギの左睾丸内に B-P 癌細胞約 2×10^6 個を注射針にて移植した。癌細胞浮遊液は移植後10日目の比較的腫瘍中に壊死の少ない時期の癌組織をステンレス製の茶こしにより、生理的食塩水を加えながら軽く圧出し塊状のものを除去し

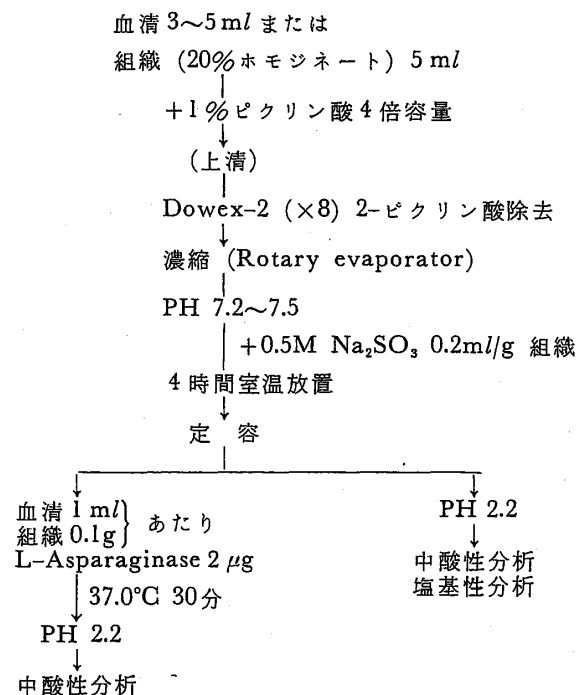
た。浮遊液は血球計算盤により細胞数を測定し 2×10^6 個/ml となるように調整した。

血液はヘパリン加注射筒にて絶食24時間後耳動脈より7~8 ml 採取し、10分間1000回転/分遠沈し血清を分離した。採取した血清は表1のごとく1%ピクリン酸で除蛋白後試料を作成し遊離アミノ酸分析を行なった。なお腫瘍死したウサギは死後剖検した。

臓器中遊離アミノ酸を測定する場合は絶食24時間後、ネンブタール30 mg/kg 静注全麻下にて開腹し、腹部大動脈より15 ml 採血後切断し、全脱血を行なった後、可及的速やかに肝左葉、左睾丸、腫瘍、左肺、左腎、脳の各臓器を3~10 g 計測し、パラフィルムに包み、 -70°C アセトン中にて冷凍固定し氷庫内に保存した。各臓器は生理的食塩水を加え、ホモジネートし、湿重量で臓器1 g に相当する量を除蛋白、表1のように試料を作成した。なお絶食中は水分は自由摂取とし、毎日体重測定および経口摂取量の測定を行なった。

アミノ酸分析は日立034型でクエン酸緩衝液を用い、中酸性分析は球状樹脂 No. 2614、塩基性分析は No. 2615 に行なった。この分析方法では Asp, Thr, Ser の分離が良好で正確に定量できたが、Asn と Gln については、同一ピークに溶出した。そこで Asn と Gln の分離定量には臓器0.1 g、血清1 ml 当たり L-Asparaginase (Boehringer 社製) $2 \mu\text{g}$ を加え pH 7.0, 37°C , 30分インキュベートした後分析した。ここで得た値を処理前の値と比較し Asn および Gln の値を求めた。また試

表1. 試料作成法



料作成時の信頼度の誤差範囲は $\pm 3\%$ であった。各アミノ酸定量値の有意差検定は Student t test で行なった。

実験成績

1. 血清採取時期

非担癌群 5 匹, B-P 癌移植群 5 匹につき絶食後 12 時間, 24 時間, 48 時間たった時点での血清中遊離アミノ酸の変動を比較した。表 2 に示すように, 非担癌群, 担癌群における標準偏差の変動は 24 時間値が最も少なかったため, 以後絶食 24 時間後に採血し比較定量することにした。

2. 癌移植後の体重変動および剖検所見

ウサギ 15 匹につき移植後の体重変動および剖検所見について観察したが, 癌移植後の体重変動は, 移植時より次第に減少する群 (以下 A 群とする) と 10~14 日までの体重の減少が著明でなく, その後急速に減少する群 (以下 B 群) に分けられた (図 1)。これを両群について平均した結果は図 2 の通りで, 体重曲線より体重減少のない時期を I 期, 10~15% 減少期を II 期とし, A 群では II 期 (A-II), B 群では I 期 (B-I), II 期 (B-II) に採血を行なった。対照は癌移植前の血清を用いた。剖

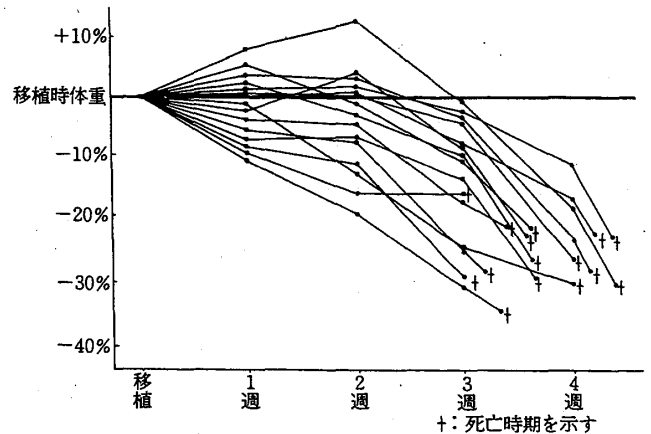


図 1. Brown-Pearce 癌移植後の体重変動

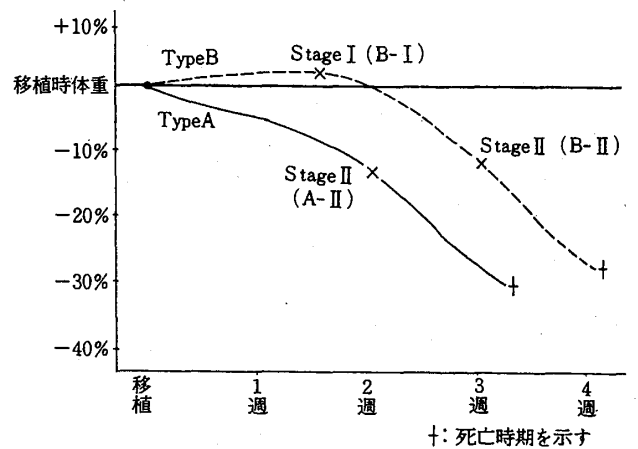


図 2. Brown-Pearce 癌移植後の体重変動曲線平均値

表 2. 絶食による血清中遊離アミノ酸の変動

	非 12 時間		担 24 時間		癌 48 時間		担 12 時間		癌 24 時間		癌 48 時間	
Asp	5±	4(80)	3±	1(33)	6±	5(83)	3±	2(67)	5±	3(60)	8±	6(75)
Glu	40±	18(45)	37±	8(22)	44±	17(39)	45±	9(20)	66±	21(32)	58±	22(38)
Asn + Gln	412±	132(32)	451±	69(15)	506±	92(18)	435±	65(15)	385±	57(15)	303±	148(49)
Thr	55±	22(40)	75±	29(39)	100±	29(29)	80±	15(19)	110±	20(18)	114±	28(25)
Val	94±	33(35)	136±	43(32)	151±	30(20)	129±	28(22)	189±	42(22)	183±	45(25)
Met	8±	4(50)	16±	8(50)	19±	3(16)	12±	3(25)	20±	5(25)	20±	7(35)
Ile	37±	17(46)	54±	20(37)	62±	15(24)	50±	9(18)	75±	22(29)	86±	31(36)
Leu	53±	25(47)	90±	27(30)	96±	25(26)	72±	19(26)	111±	44(40)	126±	40(32)
Phe	15±	6(40)	25±	6(24)	26±	8(31)	15±	8(53)	30±	7(23)	29±	2(7)
Lys	187±	28(15)	198±	19(10)	237±	4(2)	188±	21(11)	209±	13(6)	207±	56(27)
Ser	153±	44(29)	139±	21(15)	144±	24(17)	172±	43(25)	145±	28(19)	124±	29(23)
Pro	172±	74(43)	148±	23(16)	172±	14(8)	164±	53(32)	159±	38(24)	130±	24(18)
Gly	858±	392(46)	559±	319(57)	513±	243(47)	605±	146(24)	441±	116(26)	389±	81(21)
Ala	297±	65(22)	233±	39(17)	256±	61(24)	231±	23(10)	239±	44(18)	221±	29(13)
Tyr	26±	9(35)	31±	11(35)	28±	4(14)	26±	6(23)	35±	6(17)	30±	7(23)
His	87±	13(15)	115±	21(18)	109±	13(12)	97±	8(8)	122±	13(11)	123±	14(11)
Arg	84±	25(30)	88±	11(13)	79±	25(32)	58±	3(5)	74±	10(14)	65±	11(17)

単位 $\mu\text{mole/liter}$, mean $\pm$ standard deviation, カッコ内は (SD/mean) $\times 100$

検所見における臓器転移の状況については千葉¹⁸⁾の分類に従がい行なうと表3のようにA群とB群では血行性転移は肺、肝、腎などにほぼ同様に認められたが、A群ではB群に比べ、大網および後腹膜リンパ節への転移が著明に認められた。

3. 血清中遊離アミノ酸の変動

A群、B群の各時期における血清中の遊離アミノ酸は表4に示す通りで、つぎのような変動がみとめられた。

a) B-I では対照と比し Asp, Thr は有意に増加を示した。

b) B-II では対照に比し Asp, Glu, Thr は有意の増加, Arg は有意の減少が認められた。

c) A-II では Asp, Glu, Ala, Met, Val, Ile, Leu, Phe, Tyr, Thr は対照に比し有意の増加がみられた。

d) A-II では B-II に比し Val, Leu, Ile, Phe, Thr, Tyr に有意の増加が認められた。

なお体重が25~35%減少し、経口摂取もほとんどない時期においてはA群およびB群ともに耳動脈よりの採血が困難となった。アミノ酸測定を試みた例について、測定値は個体差が大きく、また例数も少なかったために有意差を検定することは困難であった。

4. 臓器転移の様相および臓器中遊離アミノ酸値

B-P 癌移植後12日 (B-I に相当), 18~21日 (B-II

表3. 剖検時転移の様相

	脳	肺	肝	腎	副腎	脾	大網	リンパ節
1	—	+	+	+	—	—	—	+
2	—	+	+	—	—	—	+	+
3	—	+	+	+	—	—	+	+
4	—	+	+	+	+	—	+	+
5	—	—	—	—	—	—	—	+
6	—	+	—	—	—	—	+	+
7	—	—	+	—	—	—	+	—
8	—	+	+	+	—	—	—	+
9	—	—	—	—	+	—	+	+
10	—	+	—	—	—	—	—	+
11	—	+	+	+	—	—	+	—
12	—	+	+	+	—	—	—	—
13	—	+	+	—	—	—	—	+
14	—	+	+	—	—	—	—	+
15	—	+	+	+	—	+	—	—

番号はウサギの No. 1—7 A群, 8—15 B群を示す。
—, +, ++, +++, 〻, 〻〻, は千葉の分類にしたがった¹⁸⁾。

表4. 担癌ウサギにおける血清中遊離アミノ酸値

	Control	B—I	Signifi- cance(p) for control	B—II	Signifi- cance(p) for control	A—II	Signifi- cance(p) for control	Signifi- cance(p) for B—II
Asp	3± 2	11± 6	<0.01	8± 6	<0.05	10± 8	<0.05	
Glu	41± 11	62± 43		69± 18	<0.01	72± 35	<0.05	
Asn	32± 19	31± 19		35± 11		40± 12		
Gln	346± 101	306± 73		293± 50		292± 35		
Thr	74± 21	96± 19	<0.01	109± 14	<0.01	166± 36	<0.001	
Val	153± 38	139± 30		155± 30		226± 60	<0.02	<0.02
Met	16± 5	22± 6		21± 6		30± 14	<0.05	
Ile	60± 17	56± 9		70± 12		106± 30	<0.01	<0.01
Leu	98± 26	84± 41		116± 28		169± 50	<0.01	<0.05
Phe	29± 10	32± 10		32± 8		47± 16	<0.02	<0.05
Lys	184± 21	162± 47		188± 29		224± 50		
Ser	129± 22	119± 46		133± 16		141± 42		
Pro	153± 38	208± 63		166± 35		166± 25		
Gly	581± 262	468± 196		425± 121		420± 119		
Ala	240± 49	246± 75		252± 71		342± 116	<0.05	
Cys	tr	tr		tr		tr		
Tyr	31± 9	34± 7		37± 9		53± 13	<0.01	<0.02
His	97± 26	72± 29		125± 26		121± 23		
Arg	84± 12	81± 37		63± 15	<0.02	66± 20		

単位 $\mu\text{mole/liter}$, mean±standard deviation, Control; n=8, B—I; n=8, B—II; n=8, A—II; n=7, tr; trace

表 5. 臓器中遊離アミノ酸値

	肝			肺			腫瘍			腎			脳		
	対 照	12 日	18~21日	対 照	12 日	18~21日	正 常 辜 丸 組 織	12 日	18~21日	対 照	12 日	18~21日	対 照	12 日	18~21日
Asp	193±72	277±166	230±61	129±52	118±17	124±35	111±41	109±47	29±18*	81±49	89±26	80±28	242±48	297±99	177±30*
Glu	429±58	813±474	660±102*	369±36	405±83	413±80	325±31	609±249*	202±111*	640±167	675±205	660±93	809±109	824±137	436±58*
Asn	24±16	46±25	100±50*	39±7	8±4*	36±15	11±6	30±14*	12±11	82±35	49±12*	78±33	53±15	76±25	48±12
Gln	213±44	249±132	140±29*	77±9	80±20	74±10	181±46	23±14*	20±15*	85±14	75±26	59±24*	308±79	340±75	149±51*
Thr	66±27	60±19	69±29	34±7	27±6	47±13*	30±6	110±47*	30±20	71±30	72±16	77±30	24±2	21±4	18±2*
Val	37±26	22±9	36±15	19±11	11±3	29±13	tr	98±46*	28±15*	63±35	70±14	74±35	tr	tr	tr
Met	11±6	3±1*	11±3	3±2	tr*	8±4*	tr	15±6*	13±8*	13±12	19±8	24±17	tr	tr	tr
Ile	21±12	7±4*	24±20	8±6	tr*	14±6	tr	51±28*	10±4*	33±23	31±11	36±19	tr	tr	tr
Leu	47±28	20±10*	53±17	22±12	9±2*	32±14	4±1	108±55*	21±8*	78±50	74±30	101±58	5±3	3±2	9±3*
Phe	15±5	tr*	13±3	tr	tr	13±9*	tr	44±25*	9±6	29±11	26±12	24±13	tr	tr	tr
Lys	186±53	99±15*	104±30*	29±25	22±3	48±20	28±8	208±103*	41±9*	71±38	74±29	87±27	18±8	24±6	24±8
Ser	64±45	59±32	101±36	56±11	44±3*	69±21	18±6	130±57*	23±13	123±70	106±20	136±49	57±14	45±13	37±7*
Pro	45±30	38±20	60±38	80±40	96±35	105±30	30±25	228±108*	20±16	178±20	172±23	162±30	null	null	null
Gly	535±65	388±151*	654±155	270±42	246±9	310±113	293±32	478±213*	173±100*	437±38	413±157	451±93	115±40	159±68	131±12
Ala	189±80	192±88	223±84	132±24	163±36	144±34	64±13	274±98*	78±41	169±61	242±66	192±61	58±11	60±16	38±3*
Tyr	20±13	tr*	14±2	tr	tr	12±9*	tr	49±20*	10±7*	25±10	22±8	19±9	tr	tr	tr
His	86±14	97±9	54±12*	12±6	13±5	24±10*	10±3	56±21*	19±11	25±10	34±15	35±12	7±1	10±4	9±4
Arg	tr	tr	tr	24±14	11±4*	18±8	17±4	10±5*	tr*	37±16	36±21	46±21	11±6	14±4	27±16*
Total	2181±594	2370±1155	2546±686	1303±304	1253±230	1520±444	1122±222	2630±1156	738±413	2240±689	2279±699	2341±652	1707±336	1873±453	1103±206

単位: $\mu\text{mole}/100\text{g}$, 平均値±標準偏差, * 対照に比し $p<0.05$ の有意の変動を示すアミノ酸, tr: trace

に相当)の各6匹につき, 正常ウサギ6匹を対照として比較検討した。また腫瘍組織については必ずしも適当とはいえないが正常辜丸組織を対照とした。屠殺時における臓器転移は12日群のものでは, 肺に粟粒大の転移が6例中4例に十数個散在性に認められ, 肝では粟粒大のものが数個2例にみられた。脳および腎臓には転移は認められなかった。18~21日群においては肺に粟粒大~小豆大の転移が数十個みられるものが6例中5例, 肝では粟粒大~小豆大のものの数十個みられるものが4例, 腎には2例小豆大の転移が散在性に認められた。脳には転移は認められなかった。腫瘍組織は12日目ではほとんど壊死の部分はみられなかったが, 部分的に出血巣の形成がみられた。18~21日目のものは小鶏卵大ほどに増殖し, 壊死が部分的に認められた。また癌移植12日後において経口摂取量の減少は認められなかった。

癌移植後12日, 18~21日目の臓器中遊離アミノ酸は表5に示す通りで, 肝および腫瘍については各アミノ酸の相対的な量の比較を容易にするため棒グラフとして図3, 図4に示した。この結果つぎのような変動が認められた。

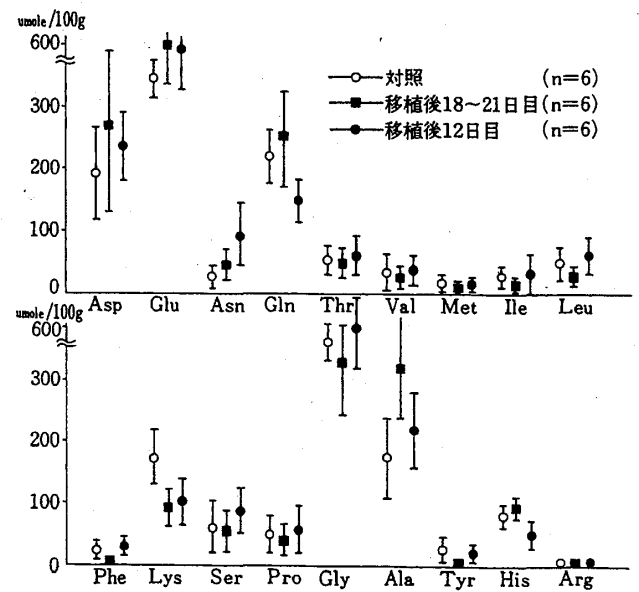
a) 肝臓における変動

12日群では対照に比べ Met, Ile, Leu, Phe, Lys, Gly, Tyr に有意の減少を認めた。18~21日群では対照

と比べ, Glu, Asn は有意の増加, Gln, Lys, His に有意の減少を認めた。

b) 肺臓における変動

12日群において対照と比べ, Asn, Met, Ile, Leu, Ser, Arg に有意の減少がみられたが, 18~21日群では



中央の印は平均値、上下の巾は標準偏差を示す。

図 3. 相癌時における肝臓中遊離アミノ酸の変動

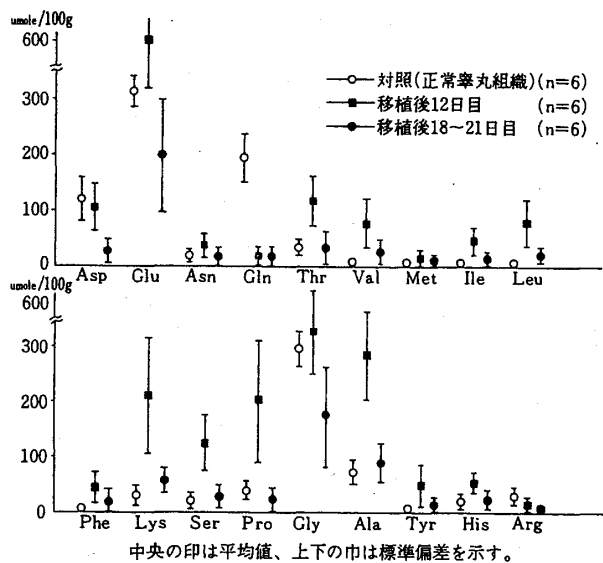


図 4. Brown-Pearce 癌組織中遊離アミノ酸の変動

対照に比し, Thr, Met, Phe, Tyr, His に有意の増加を認めた。

c) 腫瘍組織における変動

12日群において正常辜丸組織に比し著明な増加を示したアミノ酸は Glu, Asn, Thr, Val, Met, Ile, Leu, Phe, Lys, Ser, Pro, Gly, Ala, Tyr, His であり, Arg は有意の減少を示した。18~21日群では正常辜丸組織に比し Val, Met, Ile, Leu, Phe, Lys, Tyr に増加が認められたが ASp, Glu, Gly, Arg は有意の減少を示した。また両群を通じ Gln は正常辜丸組織に比しきわめて少量であった。

d) 腎臓における変動

腎臓においては対照に比し 12日群で Asn に有意の減少 18~21日群において Gln に有意の減少がみられた。

e) 脳における変動

脳においては 12日群では対照と比較し有意に変動するアミノ酸はみられなかった。18~21日群においては対照に比し, ASp, Gln, Glu, Thr, Ala, Ser に有意の減少が認められたが, Leu, Arg は有意に増加を示した。

考 察

血清中遊離アミノ酸の変動に関しては、臨床的には主として癌患者の生化学的指標の可能性という面¹³⁾²⁰⁾より検索されているが、必ずしも特有なパターンを示さない。ウサギにおいては表 2 に示すように、採血の時期はアミノ酸の定量値に影響をおよぼす。個々のアミノ酸については絶食後 12 時間値および 48 時間値でその標準偏

差の大きいものが認められ、この変動の原因は、前者については主として食餌による影響、後者については飢餓による影響と考えられる。したがって担癌ウサギの血清中遊離アミノ酸の変動を比較検討する場合には絶食後 24 時間値を用いるのが適していると思われる。一般に臨床例では早朝空腹時に採血した血清中遊離アミノ酸の測定が行なわれているが、ウサギの分析結果からも明らかにように、アミノ酸の変動を検討する場合には食餌の影響と採血の時期については十分考慮する必要があると考える。

B-P 癌をウサギ左辜丸に移植した場合、ウサギの体重変動は癌移植後次第に体重減少する A 群と 10~14 日間は体重の減少の著明でない B 群に分けられ、転移の様相は A 群で大網および後腹膜リンパ節への転移が多く見られ、体重減少との間に相関が認められた。担癌ウサギの血清での遊離アミノ酸の変動は表 4 の通りであり、同程度に体重減少を示した時期で比較すると、剖検時の所見より類推して腫瘍の増殖進展の著しいと考えられる A 群で特に必須アミノ酸類に増加が認められた。従って腫瘍の増殖は担癌ウサギの血清の遊離必須アミノ酸量の変動と密接な関係があると考えられる。

担癌生体の臓器中遊離アミノ酸量の変動については Chung Wu¹²⁾ らは担癌ラットの筋肉中遊離アミノ酸が著明に減少し、その原因は腫瘍の急速な増殖をささえるために動員されたのではないかと推測している。ウサギについて種々な臓器につき検討した結果(表 5)では腫瘍組織が急速に増殖を開始すると考えられる癌移植 12 日後において、肝臓および肺臓では必須アミノ酸類の減少が認められ、腫瘍組織には必須アミノ酸を含む遊離アミノ酸の著しい増量が認められた。このことから筋肉からの動員¹²⁾ばかりでなく、肝臓および肺臓からも腫瘍組織の急速な増殖をささえるため遊離アミノ酸なかでも特に必須アミノ酸類が動員されている可能性が考えられる。

癌移植 18~21 日後で移植部における癌増殖は比較的遅いと考えられる時期においては、遊離アミノ酸は肝臓、脳では増加あるいは減少、肺臓では増加するものがあり、腎臓ではほとんど有意の変動がみられず、広範な癌の増殖進展に伴って引き起こされる遊離アミノ酸の変動は、各臓器により異なった様相を呈した。このことは担癌生体の全身的な代謝調節機構の乱れの表現のひとつとも考えられる。

担癌肝の遊離アミノ酸については蛋白代謝に関連して多くの報告がみられるが、その減少については長瀬¹⁹⁾の報告をみるのみであり、Chung Wu ら¹²⁾は Gln につ

いてのみ減少をみとめている。しかし逆に肝臓中遊離アミノ酸が増加するとの報告¹²⁾もみられる。これらの矛盾は試料採取時期、実験動物およびアミノ酸分析方法などの相異によるものと思われる。

腫瘍組織中遊離アミノ酸については、本実験の成績では急速な増殖を示す時期で著明な遊離アミノ酸の増加が認められ、Roberts⁹⁾、Horie¹³⁾の報告にもみられるように癌組織は、その増殖を支えるため他の正常臓器と比べ大きな遊離アミノ酸プールを保持している。癌の増殖が比較的ゆるやかとなった時点においては、表5に示すように遊離アミノ酸プールは増殖期に比較し、それほど大きくなく、癌組織内遊離アミノ酸プールの大きさは癌の増殖過程により変化すると思われるが、湿重量あたりの比較では腫瘍組織の壊死による影響も考慮する必要があり、このことについては今後の実験の結果をまちたい。癌組織内 Gln 量は他の臓器に比べきわめて少ない。Roberts⁹⁾、長瀬¹⁴⁾もラットの肉腫 LY-5 などで Gln 量は肝臓よりはるかに少ないことを報告しており、正常組織と比較し、癌組織の特長的な相違点と考えられる。

以上述べた通り担癌生体の血清および臓器中遊離アミノ酸の変動は癌が急速な増殖を示している時期において腫瘍組織へ必須アミノ酸類の流れがみられる。Suda²¹⁾はフェニールアラニン欠乏食を用いても腫瘍の増殖を抑制できなかったと報告しているが、担癌生体の必須アミノ酸類の量およびバランスを人為的に変えた場合、腫瘍の増殖進展がどのように変わるかは今後に残された問題である。一方癌が高度に増殖進展した時期では担癌生体内の各臓器で変動するアミノ酸は異なり、その原因は全身的な代謝調節機構の乱れによって引き起こされると考えられ、この時期については担癌生体の homeostasis の回復および保全が重要と思われ、副腎皮質機能面を中心としてさらに検討する必要がある。

稿を終わるに臨み、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った香月秀雄教授、腐敗研究所林誠教授に深く謝意を表します。また直接ご助言を賜った腐敗研究所敵本力助教授並びに肺癌研究施設堀江助教授以下教室の方々に深甚なる謝意を表します。

本論文要旨は、第12回日本肺癌学会総会において発表した。本論文は大学院審査学位論文である。

SUMMARY

1) Test animals were separated in two groups from the differences in their body weight changes

after the tumor transplantation. One showed a gradual decrease in the body weight immediately after the transplantation (type A), and the other remained unchanged for about 10-14 days (type B). From the postmortem examinations, it was found that metastases to great omentum and retroperitoneal lymph nodes were prevailing in type A.

2) Free amino acids in the serum were compared at the stage showing 10-15% decrease in the body weight. In type A, following amino acids increased significantly as compared with the controls: Asp, Glu, Thr, Val, Met, Ile, Leu, Phe, Tyr and Ala. In type B, the increases in Asp, Glu and Thr, and the decrease in Arg were observed. Comparing type A with type B, Thr, Val, Met, Ile, Leu, Phe and Tyr increased significantly in type A. The increases in the essential amino acids were remarkable.

3) The free amino acids in the various organs were examined at 12 days after the transplantation. As compared with the controls, significant decreases in some of the essential amino acids were observed in liver and lung. On the other hand, the free amino acids in the tumor increased extremely. Glutamine content, however, was the least in the tumor among the tissues examined.

4) At 18-21 days after the transplantation, the contents of several free amino acids in liver, lung and brain fluctuated, showing different responses of the organs in the variations of the free amino acids.

5) The correlations between the variations of the free amino acids and the tumor development were discussed.

文 献

- 1) Nakahara, W. and Fukuoka, F.: Toxohormone; a characteristic toxic substance produced by cancer tissue. GANN, 40, 45-69, 1949.
- 2) Mider G. B.: Some aspects of nitrogen and energy metabolism in cancerous subjects, a review. Cancer Res. 11, 821-829, 1951.

- 3) Gleenlees, J. and Le Page, G. A.: Protein turnover in a study of host-tumor relationships, *Cancer Res.*, 15, 256-262, 1955.
- 4) Le Page, G. A., Potter, V. R., Busch, H., Heiderberger, C., and Hurlbert, R. B.: Growth of carcinoma implants in fed and fasted rats, *Cancer Res.*, 12, 153-157, 1952.
- 5) Zamecnik, P. C.: The use of labeled amino acids in the study of the protein metabolism of normal and malignant tissues, a review, *Cancer Res.*, 10, 659-667, 1950.
- 6) Christensen, H. N., and Henderson, M. E.: Comparative uptake of free amino acids by normal ascites, carcinoma cells and normal tissues. *Cancer Res.* 12, 229-231, 1952.
- 7) Drummond, J. C.: a study of the distribution of nitrogen in the proteins of tumors and normal tissues, *Biochem. J.*, 10, 437-494, 1916.
- 8) Roberts, E., and Frankel, S.: Free amino acids in normal and neoplastic tissues of mice as studied by paper chromatography, *Cancer Res.*, 9, 645-648, 1949.
- 9) Roberts, E., and Simonsen D. G.: Amino acids, proteins and cancer biochemistry, academic Press, USA, 1960.
- 10) Saul Kit and Awapara J.: Free amino acid content and transaminase activity of lymphatic tissues and lympho sarcoma, *Cancer Res.*, 13, 694-698, 1953.
- 11) Sassenrath., E. N. and Greenberg, D.M.: Tumor host relationships, I. Effects on free amino acid concentration of certain tissues, *Cancer Res.* 14, 563-569, 1954.
- 12) Wu, C., and Bauer, J. M.: a study of free amino acids and of glutamine synthesis in tumorbearing rats, *Cancer Res.*, 20, 848-857, 1960.
- 13) Horie, T.: A study on amino acid analysis in plasma and tissues of lung cancer, *Nihon univ. J. Med.*, 11, 1-26, 1969.
- 14) Benson, J. V., Gordon, M. J. and Patterson, J. A.: Accelerated chromatographic analysis of amino acids in physiological fluids containing glutamine, *Anal. Biochem.*, 18, 228-240, 1967.
- 15) Brown, W. H. and Pearce, L.: Studies based on a malignant tumor of the rabbit, I. The spontaneous tumor and associated abnormalities., *J. exp. Med.*, 37, 601-629, 1923.
- 16) Pearce, L., and Brown, W. H.: Studies based on a malignant tumor of the rabbit II Primary transplantation and elimination of a coexisting syphilitic infection, *J. exp. Med.*, 37, 631-645, 1923.
- 17) Brown W. H., and Pearce, L.: Studies based on a malignant tumor of the rabbit, III. Intrasticular transplantation and clinical course of the disease, *J. exp. Med.*, 37, 799-810, 1923.
- 18) 千葉博史: Brown-Pearce 癌睾丸内移植家兔における流血中腫瘍細胞の出現と臓器転移に関する実験的研究, *日大医誌*, 23, 387-402, 1964.
- 19) 長瀬すみ, 中田穂出美, 佐藤 博, 佐々木洋興: 担癌動物の肝臓及び癌細胞中 free amino acids について, *Proceedings of the Japanese Cancer Association, The 30 th Annual meeting*, 日本癌学会, 東京, 1971.
- 20) 渡辺英一, 長谷川真, 岩崎一郎: 悪性腫瘍性疾患の血清ならびに尿中アミノ酸変動について—アミノ酸自動分析器を用いての成績を中心に, *Proceedings of the Japanese cancer Association, The 26 th annual meeting*, 日本癌学会, 東京, 1967.
- 21) Ishikawa, E., and Suda, M.: A study on host-tumor relationship with special reference to amino acid nutrition and protein metabolism., *GANN*, 53, 81-93, 1962.