



Title	担癌生体における蛋白質代謝異常に関する研究
Author(s)	松吉, 甫
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28898">https://hdl.handle.net/11094/28898</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	松 吉 甫 まつ よし はじめ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 9 0 5 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 3 月 28 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 外 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	担癌生体における蛋白質代謝異常に関する研究
論文審査委員	（主査）
	教 授 芝 茂
	（副査）
	教 授 須 田 正 巳 教 授 山 村 雄 一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

私どもの研究室では担癌生体における蛋白質の代謝異常を誘導酵素である tryptophan pyrrolase (TP) をモデルとして検討し、担癌動物ならびにトキソホルモン投与動物においては TP 誘導形成が著しく低下することを知った。

私はこの TP 誘導形成抑制の機構を知りたいと思い、脳下垂体副腎皮質系及び自律神経系等の支配を除外する意味で、肝を生体外にとり出し、肝灌流装置について、担癌動物らの TP 誘導形成と肝自体との関係を追跡した。

#### 〔方法並びに成績〕

用いた動物は300g前後の Wistar 系ラットで、これに Walker Carcinoma 256 を移植、腫瘍重量が体重の10%前後になって初めて実験に供した。

肝灌流装置は Miller 等の方法に準じ、これに種々改良を加えたものである。

灌流装置に装着した肝からの肝小葉の切除は、装着後 0, 2, 4, 6時間に行ない、 $-19^{\circ}\text{C}$ 、12時間貯蔵後に TP 活性を測定した。

灌流液は、ラットより採取した血液60ml、リンゲル液30ml、ヘパリン3000単位の混合液で、それに灌流開始前に 500mg のブドウ糖を加え、その後、実験中1時間に 2 cc の割合で必須アミノ酸および非必須アミノ酸 1000mgを添加した。

用いたトキソホルモンは中川らの方法に従って抽出した粗トキソホルモンである。

TP 活性の測定は Knox の方法に従った。

- ① 験体である肝小葉の TP 活性は切除直後と $-19^{\circ}\text{C}$ 、12時間貯蔵後とでは差はない。
- ② 正常ラット肝を、正常ラット血液で灌流し、経時的に TP 活性を測定したが、灌流6時間後

まで TP 活性はほぼ一定の値を保った。

③ 正常ラット肝を、Hydrocortisone 3mg を加えた正常ラット血液で灌流すると、TP 誘導形成は経時的に増加し、6時間後には灌流開始前の約4倍に増大した。これは *in vivo* の値とほぼ同じである。

④ 担癌ラット肝を、正常ラット血液に Hydrocortisone 3mg を加えたもので灌流したが、TP の誘導形成はわずかに認められるに過ぎなかった。すなわち、6時間後には灌流開始前の約1.5倍に増加したのみである。

⑤ 正常ラット肝を、血球は担癌ラット血球、血漿は正常ラット血漿からなる灌流液に Hydrocortisone 3 mg を加えて灌流したが、TP 誘導形成は逐次増大し、正常肝を正常血液で灌流した場合とほぼ同じ傾向を示した。

⑥ しかし、同じく正常肝を、灌流液を上とは逆に、血球は正常ラット血球、血漿は担癌ラット血漿の灌流液を用い、これに Hydrocortisone 3mg を加えて灌流すると、TP 誘導形成は著明に抑制された。

⑦ 体重 1g あたり 1mg の粗トキソホルモンをラット腹腔内に注射し、24時間後の肝を遊離して、正常ラット血液に Hydrocortisone 3mg を加えた灌流液で灌流したが、TP 誘導形成は、担癌ラット肝とほぼ同様の経過をとり、TP 活性は6時間後でも著明に抑制されていた。

⑧ 正常ラット肝を、正常ラット血液に粗トキソホルモン 400mg と Hydrocortisone 3mg を加えた灌流液で灌流したが、TP 誘導形成は全く認められなかった。

#### 〔総括〕

① 正常ラット肝を正常ラット血液に Hydrocortisone を加えて灌流し、その TP 誘導形成を測定すると、TP 活性は経時的に増加し、6時間後では約4倍に増大した。

② 担癌ラット肝およびトキソホルモン前処置ラット肝を、正常血液に Hydrocortisone を加えて灌流すると、ほぼ同様の傾向を示し、TP 誘導形成の著明な抑制がみられた。この成績から、担癌肝及びトキソホルモン前処置肝は脳下垂体副腎皮質系ならびに自律神経系の関与を受けなくとも、よく TP 誘導形成を抑制することが考えられる。

③ 灌流液にトキソホルモンを混入した場合にも、Hydrocortisone による TP 誘導形成はほぼ完全に抑えられた。これはトキソホルモンが肝細胞に直接作用して起る現象だと思える。

④ 正常ラット肝を、担癌ラット血球、正常ラット血漿からなる灌流液で灌流すると、Hydrocortisone による TP 誘導形成が著明に増大するのに反し、正常血球、担癌血漿からなる灌流液で灌流すると、著明に抑制される。このことは、TP 誘導形成を抑制する因子が担癌の血液成分中、血漿に存在することを教えるものである。

すなわち、担癌動物肝においては、脳下垂体副腎皮質系ならびに自律神経系の関与を受けなくとも、それ自体の Hydrocortisone による TP 誘導形成が抑制され、なおその抑制に密接な関係をもつものは担癌動物血液成分中、血漿中にあるようである。さらにトキソホルモン自体もよく Hydrocortisone による TP 誘導形成を阻害するので、腫瘍から放出されたトキソホルモンも直接肝細胞に作用し TP 誘導形成の機構の阻害に大きく影響するように考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

この研究は、私どもの研究室でおこなっている癌悪液質発現の機構解明に関する研究の一環としておこなわれたもので、すでに、私どもが立証した癌体における肝 tryptophan pyrrolase (TP) の基質誘導が抑制されるという事実を解析したものである。

すなわち、肝 TP の誘導形成は、脳下垂体副腎皮質系や自律神経系等の影響を受けるので、著者はこれらの諸因子を全く除外するため、肝を生体外にとり出し、著者の種々改良を加えた肝灌流装置を用い、臓器レベルの場で癌体の肝 TP 誘導形成抑制の機構を追究したものである。

その成績の概要は、1) 著者が用いた灌流装置では、正常ラット肝は TP の誘導形成に関し、6 時間の間生体内とほぼ同じ状態を保ちえた。2) 癌ラット肝およびトキソホルモン前処置ラット肝は、灌流の場でもよく TP の誘導形成を抑制する。3) この TP 誘導形成を抑制する因子は、癌動物血液成分中主として、血漿中に存在する。4) トキソホルモンは灌流肝の TP 誘導形成を抑制するが、これはトキソホルモンの肝細胞に対する直接作用であると考えられる。等であった。

これらの成績は、脳下垂体副腎皮質系および自律神経系等の影響を全く遮断した肝灌流の場で得られたもので、実験方法として非常に意義があり、癌体の肝 TP 誘導形成の機構の解明という点で、又癌腫毒の作用機作を解析するという点で、貴重な成績をおさめたものであり、癌悪液質発生の基本的問題にふれているものである。

したがって、今後この方面の研究に重要な参考文献となり得ると思う。