

癌組織毒の琥珀酸脱水素酵素に及ぼす影響

第 3 編

トキソホルモンのラッテ臓器琥珀酸 脱水素酵素におよぼす影響

岡山大学医学部津田外科教室（主任：津田誠次教授）

助手 松本外史郎

〔昭和33年3月13日受稿〕

第1章 緒 言

癌悪液質の本態に関しては、古くから癌組織から生ずる毒性物質のため生ずるものとして⁴⁴⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾、この物質の抽出に研究がすすめられてきたが、1948、中原、福岡⁴⁰⁾⁴⁴⁾⁴²⁾が始めて癌組織から分離した特殊毒性物質はトキソホルモン(Toxohormone)と名付けられ、この研究の一つの出発点となつた。これによつて悪性腫瘍における最も顕著な全身障害、すなわち肝カタラーゼの減少の原因が化学的に捕捉されたとのべている。トキソホルモンなる蛋白体は主として鉄の利用をさまたげることによつて酸化還元系への障害をなすといわれる。癌組織は解糖能の増加およびチトクローム酸化の減退を示すが、癌組織より抽出されたトキソホルモンが肝カタラーゼを減少せしめる因子のみをもつ特異的なものか判然としない。中川⁴¹⁾⁴⁴⁾は癌組織毒の多元性を唱えているが、トキソホルモンは鉄の介在によつて肝カタラーゼの合成機転の障害をなすが、フラビン酵素系の一つである琥珀酸脱水素酵素へ如何に影響するか知らんがため実験的に種々の角度から調べた。

第2章 実験方法

I) 実験動物。体重100gから200gの健康なラッテを使用した。

II) トキソホルモンの作成。手術時摘出された癌組織（材料の関係で胃癌組織を用いた）をすりつぶし20倍の蒸留水を加える。一昼夜冷室中に放置後、恒温加熱槽で2時間煮沸し、この液を濾過して凝塊を除き、ふたたび濾液がもとの容量の $1/10$ になるまで煮沸濃縮し、のちふたたび凝塊を除く。ついでその量の2倍量の純アルコールを加えて一昼夜放置し

て沈澱をとり、これをエーテルで繰返し洗滌したのちエーテルを捨てて乾燥させる。これがトキソホルモンである。

III) 注射量および注射法。乾燥せるトキソホルモンの重量を測定し、所要量を水にとかしてラッテの腹腔内に注射した。

IV) 被検切除臓器。肝組織を検査した。

V) 臓器の琥珀酸脱水素酵素活性度測定法。

第1編に述べた方法に準ずる。

第3章 実験成績

体重のほぼ等しいラッテの腹腔内に体温まで温めたトキソホルモン溶解液を、注射回数、注射量を種々変化させて注射し、肝の酵素活性度を逐日に検査した。

I) 1回腹腔内注射における肝の活性度。

i) トキソホルモン25mgを注射せる場合（個体別実験）。

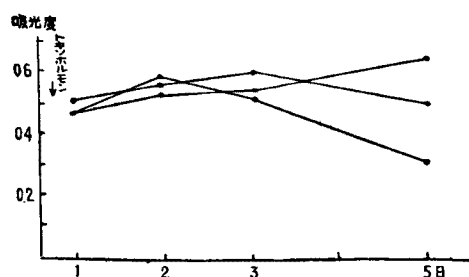
トキソホルモン25mg溶解液を注射し、逐日に失血死せしめ肝の活性度を個体別に検査した。表1、図1。

実験によれば第1日、第2日に活性度は軽度上昇するが、緩徐であり、5日目に減少傾向を示した。

表 1

実験系列	第1日	第2日	第3日	第5日
I	0.505	0.53	0.57	0.48
II	0.46	0.52	0.525	0.61
III	0.46	0.56	0.50	0.27

図1 トキソホルモン1回注射はおける肝の活性度（個体別実験）



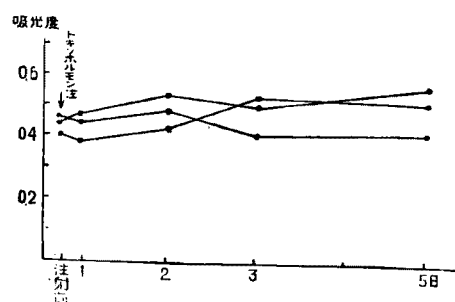
ii) トキソホルモン 25 mg を注射せる場合、（同一ラットの生検による実験）

個体差による影響をさけるため同一ラットで肝の生検により肝の活性度を検査した。表2、図2。

表 2

実験動物	注射前	第1日	第2日	第3日	第5日
No. 180 140g	0.44	0.46	0.53	0.49	0.55
No. 182 160g	0.40	0.37	0.40	0.52	0.51
No. 183 160g	0.46	0.44	0.48	0.38	0.40

図2 トキソホルモン1回注射における肝の活性度（同一ラットにおける実験）



成績は個体別実験とはほぼ同一の傾向をたどった。第2日、第3日と軽度に活性度の上昇後減少して行くが、すべて緩徐であつた。従つて特異的变化か否か結論を生みだし得ない。

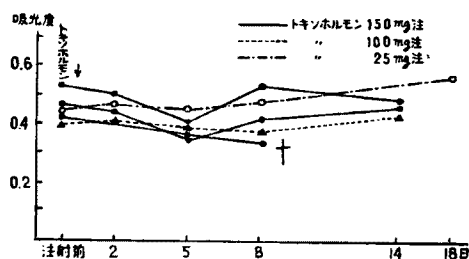
iii) 注射トキソホルモンの量的変化による肝の活性度。

トキソホルモンを 25 mg 使用せる場合の変化は前に述べた如く著明でなかつたが、25 mg, 100 mg, 150 mg, と量をかえて注射したのち肝の活性度を検査した。表3、図3。

表 3

実験動物	注射前	第2日	第5日	第8日	第14日	第18日
No. 185 180g	0.43	0.45	0.42	0.46		0.52
No. 186 195g	0.40	0.395	0.36	0.375	0.42	
No. 187 160g	0.53	0.49	0.37	0.48	0.47	
No. 190 170g	0.465	0.425	0.30	0.40	0.45	
No. 194 180g	0.42		0.33	0.31		

図3 トキソホルモン注射後の肝の活性度



25 mg のトキソホルモン注射例はさきに実験した様に変化は著明でなかつたが、100 mg 注射例においては注射後第4日から第8日にわたる測定におい

て軽度の減少を示した。さらに 150 mg 注射例においては第4日に活性度の著明な減少をみている。肝カタラーゼは 25 mg から 50 mg で著明な減少を示すが、本酵素活性度を減少させるのに有効な最小量は 100 mg から 150 mg となる点注目される。

II) 連続腹腔内注射における肝の活性度。

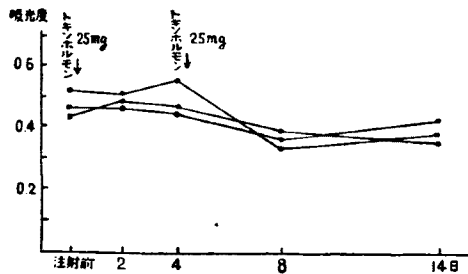
i) トキソホルモン 25 mg を4日間隔2回注射せる場合の肝の活性度。

トキソホルモン 25 mg を2回、4日の間隔において注射せる場合の肝の活性度を検査した。表4、図4。

表 4

実験動物	注射前	第2日	第4日	第8日	第14日
No. 195 140g	0.465	0.485	0.45	0.36	0.42
No. 197 150g	0.43	0.49	0.46	0.37	0.375
No. 198 135g	0.52	0.51	0.55	0.32	0.385

図4 トキソホルモン2回注射の場合の肝の活性度



第1回注射後の減少傾向は著明でないが、第2回注射後減少傾向を示し、第14日までの検査では回復をみた。

ii) トキソホルモン注射量の量的変化における場合の肝の活性度。

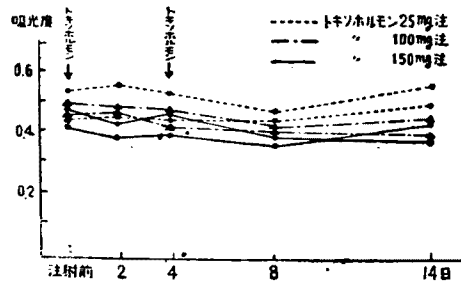
トキソホルモンを 25 mg, 100 mg, 150 mg と変えて、4日間隔2回注射を行ない肝の活性度を検査した。表5、図5。

本実験において100 mgのトキソホルモン溶解液の場合、第2回注射後の活性度減少はかなり著明であるが、減少度は150 mgのトキソホルモンを使用する場合極めて著しい。注射終了後の活性度の回復も遅延する。

表 5

実験動物	注射前	第2日	第4日	第8日	第14日
No. 200 110g	0.52	0.54	0.52	0.44	0.52
No. 201 130g	0.44	0.455	0.43	0.415	0.47
No. 203 105g	0.49	0.48	0.47	0.40	0.42
No. 204 110g	0.455	0.46	0.41	0.39	0.39
No. 205 120g	0.475	0.43	0.44	0.37	0.385
No. 206 125g	0.43	0.385	0.39	0.33	0.405

図5 トキソホルモン4日間隔2回注射における肝の活性度



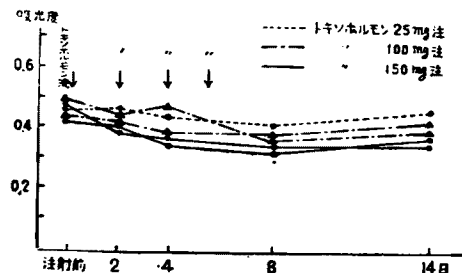
iii) 腹腔内隔日4回注射せる場合の肝の活性度。

トキソホルモンの本酵素活性度抑制は先に述べた実験でかなり強く示されたが、注意深く25 mg から150 mgのトキソホルモン溶解液を4回隔日に注射し肝の活性度を検査した。表6、図6。

表 6

実験動物	注射前	第2日	第4日	第8日	第14日
No. 208 170g	0.455	0.455	0.43	0.40	0.44
No. 209 150g	0.49	0.45	0.46	0.35	0.38
No. 210 140g	0.44	0.435	0.38	0.36	0.41
No. 211 165g	0.475	0.405	0.36	0.34	0.36
No. 212 150g	0.42	0.415	0.34	0.335	0.37

図6 トキソホルモン隔日4回注射における肝の活性度



本実験においてもトキソホルモンの量の増加とともに活性度減少は著明であつた。従つて注射終了後の回復は遅延する。

第4章 総括および考察

緒言に述べた様に癌悪液質の本態に関する研究において癌組織から抽出した Toxohormone は肝カタ

ラーゼを減少せしめるが、この物質が肝の琥珀酸脱水素酵素活性度を抑制する効果のあることを実験的に種々の方向より検査した。しかし本実験における琥珀酸脱水素酵素の抑制効果はトキソホルモンの肝カタラーゼを減少せしめる効果の2倍ないし3倍の量を要することが注目される。悪液質の本態が癌組織毒のためか、または癌組織の異常発育による癌体の組織の栄養障碍のためか明確な結論はだされていないが⁽¹⁴⁾、癌組織毒の一つとして実験的に確認されているトキソホルモンが直接に琥珀酸脱水素酵素に影響を与えるのか、または肝カタラーゼ減衰にともなう肝の異化代謝にともなう二次的影響かという問題を生ずる。前にのべた様に肝カタラーゼ減少に要する量の2ないし3倍のトキソホルモン量を要することは、琥珀酸脱水素酵素の変動は組織毒のか

なりの影響によつて始めて起るといわれる点、また癌組織毒は多元的であるという見解からも考えて、実験的に更に究明するべきものと思われる。

第5章 結 論

1) トキソホルモンの肝の琥珀酸脱水素酵素活性度におよぼす影響は、1回注射においては約150mgで始めて著明な活性度減少を来す。

2) トキソホルモンの連続注射においては癌浸出液注射の場合と同様に、活性度減少傾向を示す。

終りに臨みご指導並びにご校閲を賜つた恩師津田教授に深甚の謝意を表します。

(本論文の要旨は昭和32年10月31日、第16回日本癌学会総会に於いて発表した。)

Influence of Cancer Toxin on Succinic Dehydrogenase Activity of Rat Tissue.

Chapter III. Influence of Toxohormone on Succinic Dehydrogenase Activity of Rat Tissue

By

G. Matsumoto, M. D.

From the II Surgical Dept. Okayama University Medical School
(Director: Prof. S. TSUDA M. D.)

When toxohormone was infused to the abdominal cavity of rat, dehydrogenase activity was more decreased than in the control. It found that minimal dose of toxohormone to decreased activity was about 150 mg.

Toxohormone had the same effects as cancer extracts. But it was not clear whether the effect of toxohormone on the dehydrogenase activity was direct or not.

主 要 参 考 文 献

- 1) Greenstein, J. P.: J. Nat. Cancer. Inst. 3, 419—447, 1943.
- 2) Peckmann, H. u. Runge, P.: Berl. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2920—30, 1894.
- 3) Smith, F. H.: Science. 113, 751—54, 1951.
- 4) Straus, F. H., Cheronis, N. D.: Science. 108, 113—15, 1948.
- 5) 御園生ほか: 日本病理学会会誌 (地方会誌), 42, 昭28.
- 6) 中村, 池上: 日産婦誌, 5, 955, 昭28.
- 7) 岡田: 産婦の世界, 5, 43, 昭27.
- 8) 御園生ほか: 日産婦誌, 4, 17, 昭27.
- 9) 御園生ほか: 日産婦誌, 5, 40, 昭27.
- 10) 御園生ほか: 産婦の実際, 1, 223, 昭27.
- 11) Seligman, H. A. and Rutenberg: Science. 113, 317—20, 1951.
- 12) Foraker et al.: Cancer. 7, 100—105, 1954.
- 13) Foraker et al.: Cancer. 7, 311—317, 1954.
- 14) Kun, E. and Abood, L. G.: Science. 109, 144—46, 1949.
- 15) Black, M. M. and Kleiner, I. S.: Science. 110, 660—61, 1949.
- 16) Black, M. M., Kleiner, I. S. and Speer, F. D.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 77, 611—15, 1951.
- 17) Kullmann: Z. Kl. M. 53, 293, 1904.
- 18) 中原ほか: 日新医学, 39, 2—5, 昭27.
- 19) 原・岡山医誌, 64, 725—46, 昭27.
- 20) Black, M. M. et al.: Am. J. Path. 26, 1097—1102, 1950.
- 21) Padykula, H. A.: Am. J. Path. 91, 107—45, 1952.
- 22) Shelton, E. and Schneider, W. C.: Anat. Rec. 112, 61—81, 1952.
- 23) Roskelly, R. C., Mayer, N.: J. Clin. Investigation. 22, 743—51, 1943.
- 24) Schneider, W. C.: Cancer Research. 6, 685—90, 1946.
- 25) Kun, E.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 78, 195—97, 1951.
- 26) Albaum, H. G. and Potter, V. R.: Cancer Research. 3, 303—8, 1943.
- 27) Schneider, W. C. and Potter, V. R.: Cancer Research. 3, 353—57, 1943.
- 28) Rutenberg, A. M. et al.: Cancer Research. 10, 113—21, 1950.
- 29) Black, M. M. and Kleiner, I. S.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 76, 437—41, 1951.
- 30) Rosenthal, O. and Drabkin, D. L.: Cancer Research. 4, 487—94, 1944.
- 31) 馬場, 杉村: 癌, 46, No. 2, 3.
- 32) 御園生ほか: 癌, 46, No. 2, 3.
- 33) Elliot, K. A. C. and Greig, M. E.: Biochem. J. 32, 1407—23, 1938.
- 34) Waugh, T. D.: Science. 107, 275, 1948.
- 35) Elliot, K. T. et al.: Biochem. J. 29, 1937—50, 1950.
- 36) Craig F. N., Bassett, A. M. and Salter, W. T.: Cancer Research. 1, 869—79, 1941.
- 37) Charkley, H. W. and Greenstein, J. P.: J. Natl. Cancer. Inst. 6, 119—41, 1951.
- 38) Warburg and Christian: Biochem. Z. 254, 438, 1932.
- 39) Menkin, V.: Arch. Path. 41, 376—87, 1946.
- 40) 中原, 福岡: 癌, 38, 340—50, 昭22.
- 41) 中川ほか: 癌, 42, 103, 昭26.
- 42) 奥島: 癌, 42, 122, 昭26.
- 43) 山村ほか: 酵素研究法, 495, 495—508, 昭31.
- 44) 中原ほか: 癌研究の進歩, 医学書院, 261, 285, 252, 昭32.
- 45) 穂坂: 日本医事新報, 1700, 118, 昭31.
- 46) 馬島: 北海道医誌, 29, 1号特, 141, 145, 150, 昭29.
- 47) Greenstein, J. P.: Biochemistry of cancer, 1947.