

# 胃癌組織の大彎側と小彎側との生化学的 差異に関する研究

## 第 1 編

### 組織呼吸, 好気性解糖作用および嫌気性解糖作用について

岡山大学医学部第1 (陣内) 外科教室 (指導: 陣内教授)

医学士 朝比奈 勝

〔昭和34年8月5日受稿〕

#### 第1章 緒言ならびに文献

癌の発生は、極めて複雑多岐であつて、今日までに、変異、刺激、Virus など数多の推測的な概念によつて説明されてきた。また、癌の生化学的研究は物質代謝の面から端を発して、発癌および癌腫発育の解明にあたり、特筆すべきは1926年 Warburg<sup>1)</sup>によつて明らかにされたごとく、癌組織においては酸素の存在下にあつても組織呼吸の抑制があり、嫌気性解糖作用が盛んで多くの乳酸を生じ、また好気性解糖作用も増加することである。そこで Warburg は呼吸抑制とこの大きな解糖能を発癌の起源に結びつけた。すなわち、正常細胞がまず不可逆的な呼吸能の障碍をうける第1過程と、ついで、解糖能の過程が強化され、細胞が分化しなくなつて癌細胞に変化する第2過程とからなるという仮説<sup>1)2)</sup>である。

Warburg は彼自身の改良による manometer をもちいて、組織の代謝測定法を完成した。以来多くの研究者により人類腫瘍あるいは移植動物腫瘍をもちいて正常細胞と増殖する細胞との間における代謝上の相違、および増殖中の細胞のなかで再生しつつある正常細胞と不規則に増殖する腫瘍細胞との間における代謝上の相違等について検討が行なわれ、悪性腫瘍の本態の究明に努めてきた。

近時、Weinhouse<sup>4)</sup> は悪性腫瘍の解糖値は高いが O<sub>2</sub> 消費量は減少していないと、Warburg の説に異論を唱えた。これに対して Warburg<sup>5)</sup> は純粋な癌細胞を有する腹水癌をもちいて実験を行ない、正確に癌細胞のみの代謝を測定し、癌細胞の呼吸が障碍されていることを確認した。また Burk<sup>6)</sup> は腫瘍の組織呼吸は正常組織のよれより低値を示し、さらに癌細胞の代謝の特徴として、解糖/呼吸が常に

高いということを強調している。Goldblatt and Cameron<sup>7)</sup> は O<sub>2</sub> 欠乏の状態で発癌せしめたとのべ、Büchner<sup>8)</sup> は胎児期の O<sub>2</sub> 欠乏により畸形を発生せしめている。かくのごとく、癌組織における組織呼吸と解糖作用との関聯性、また解糖と energy 代謝との関係など数多くの問題が潜んでいる。

さて、胃癌とくに Borrmann III型胃癌にあつては、小彎側の癌辺縁部において瀰漫性浸潤をきたし、大彎側においては限局性の境界を形成するものが多く認められる。それに反し、大彎側辺縁部が浸潤性で小彎側が限局性に境されている例はほとんど認められない。また胃炎より発生する胃癌にあつてはほとんど小彎側より発生するという事実に着目し、教室水野<sup>9)</sup> は切除胃癌標本をもちいて組織学的検索を行ない、また教室龍治<sup>10)</sup> は Brown-Pearce 腫瘍細胞を同一家兔の大彎側および小彎側に移植し、その発育状態を肉眼的ならびに組織学的に検討し、大彎側と小彎側とでそれぞれ差のあることを明らかにした。

私は胃癌の大彎側および小彎側における差異を生化学的方向から研究せんと企て、胃癌組織の大彎側および小彎側について組織呼吸、好気性ならびに嫌気性解糖作用の側定を行なつた。

#### 第2章 実験方法

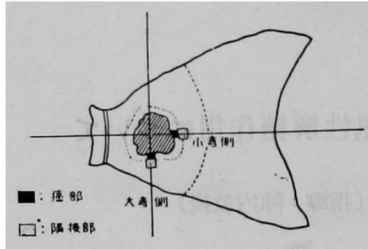
##### 第1節 実験材料

本研究に使用した材料は陣内外科教室において切除された40例の胃癌標本、および対照群としては癌以外の胃疾患によつて切除された18例の胃標本である。

手術により切除された新鮮胃標本を直ちに大彎側にそつて開き、癌例は肉眼的に限局型 (Borrmann

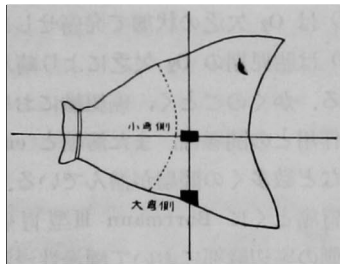
I および II 型) および浸潤型 (Borrmann III および IV 型) の 2 型にわけ, 第 1 図のごとく各型の大彎側

第 1 図 癌 例



と小彎側とについてそれぞれ癌部および隣接部の計 4 部から試料を採り, 非癌対照例では第 2 図のごと

第 2 図 非 癌 例



く大彎側と小彎側の 2 部から試料を採った。

### 第 2 節 実験方法

1) homogenate の作製: 採取した試料は氷冷 Ringer 液にて数回洗浄し, 氷冷 Ringer 液を加えて homogenizer にて冷却しつつ摩砕し, 10% homogenate とした。使用した Ringer 液の処方 は下記のごとくである。

Ringer 液	KCl	0.075 g
	NaCl	8.0 g
	NaHCO <sub>3</sub>	0.24 g
	CaCl <sub>2</sub>	0.2 g

以上 1 l 中の含有量を示す。

緩衝液としては, pH 7.17 の M/15 磷酸緩衝液をもちいた。この緩衝液の至適 pH は Sørensen und Palitzsch の組成<sup>27)</sup>にもとずき pH 6.47 より pH 8.04 の間を 8 段階にわかち磷酸緩衝液を作製して予備実験を行ない, 至適 pH を 7.17 と決定したものである。

2) 使用ガス 好気性実験にさいしては空気を使用し, 嫌気性実験にさいしては 5% CO<sub>2</sub> を混じた N<sub>2</sub> に置換した。

3) 実験装置: Warburg 検圧計をもちいた。

4) 実験条件: 恒温槽の温度は 37.5°C, 振盪

速度は 1 分間 90 回転, 実験時間は 60 分とした。

5) 反応系: 組織呼吸の測定は, 主室に 10% homogenate 0.5 ml., M/15 磷酸緩衝液 0.5 ml., 副室に 10% KOH 0.3 ml., 側室 1 に M/10 glucose 0.5 ml. を入れ, 解糖作用測定には, 主室および側室 1 は前者と同様とし, 側室 2 に 4% citrate 0.2 ml. を入れ, 両者ともに蒸留水を加え容器液量を 2.0 ml. として行つた。

6) 実施方法: 組織呼吸は検圧法旧法<sup>11)</sup>により, 解糖作用は Negelein による測定法<sup>11)</sup>に準じて行なつた。予備振盪 10 分後側室 1 を混じ, さらに 5 分後第 1 回目の検圧計の目盛を読み, その後 60 分間振盪し, 組織呼吸では O<sub>2</sub> 消費量を測定し, 解糖作用では側室 2 を混じ, このとき発生する CO<sub>2</sub> 量を測定した。

### 第 3 章 実験成績

実験成績の単位はすべて  $\mu\text{l}/\text{hour}/50 \text{ mg fresh weight}$  である。なお, 実験例は非癌 18 例, 限局型癌 14 例, 浸潤型癌 26 例である。

#### I. 組織呼吸 (Q<sub>O<sub>2</sub></sub>)

a) 非癌例について行なつた実験成績は第 1 表のごとく, 小彎側では最高 -11.5, 最低 -5.8, その平均値は -8.3 であり, 大彎側では最高 -12.1, 最低 -6.3, その平均値は -9.1 であつた。すなわち, 絶対値において, 小彎側 < 大彎側であつた (危険率 0.2 にて有意差)。

b) 限局型癌例について行なつた実験成績は第 2 表のごとく, 癌部小彎側では最高 -9.8, 最低 -2.4, その平均値は -5.4 であり, 癌部大彎側では最高 -9.1, 最低 -2.3, その平均値は -6.5 であつた。

隣接部小彎側では最高 -11.4, 最低 -1.4, その平均値は -6.4 であり, 隣接部大彎側では最高 -12.3, 最低 -1.5, その平均値は -6.7 であつた。

すなわち, 癌部については, 小彎側 < 大彎側であつた (危険率 0.2 にて有意差)。また, 隣接部については, 数値の上では小彎側 < 大彎側であるが, 危険率 0.2 では推計学的に大, 小彎側に有意差を認めなかつた。

c) 浸潤型癌例について行なつた実験成績は第 3 表のごとく, 癌部小彎側では最高 -8.9, 最低 -3.3, その平均値は -5.1 であり, 癌部大彎側では最高 -8.7, 最低 -3.3, その平均値は -5.8 であつた。隣接部小彎側では最高 -10.8, 最低 -1.2, その平均値は -6.7 であり, 隣接部大彎側では最高 -10.9,

第 1 表 非 癌 例

実番 験号	性 号	年 令	病 名	Q <sub>12</sub>		Q <sub>A</sub> <sup>12</sup>		Q <sub>A</sub> <sup>N2</sup>	
				小彎側	大彎側	小彎側	大彎側	小彎側	大彎側
1	♂	57	胃潰瘍	-9.1	-10.8	+1.4	+0.2	+5.1	+5.4
2	♀	29	同上	-6.9	-6.3	+3.4	+0.6	+5.5	+5.1
3	♂	38	同上	-7.9	-12.0	+3.5	+0.1	+5.9	+3.3
4	♀	44	同上	-11.5	-9.7	+0.9	+0.9	+4.4	+4.7
5	♂	37	同上	-9.5	-10.4	0	0	+1.4	+3.1
6	♀	61	同上	-10.4	-9.7	0	+0.1	+1.6	+1.3
7	♂	67	同上	-7.8	-8.6	+1.6	0	+2.3	+2.3
8	♂	43	同上	-10.1	-12.1	+3.1	+2.6	+4.8	+5.3
9	♂	58	同上	-7.6	-9.2	0	+0.4	+2.3	+3.6
10	♂	29	十二指腸潰瘍	-9.8	-8.0	+3.0	+1.9	+5.9	+7.9
11	♂	53	同上	-6.6	-9.1	+2.2	0	+4.5	+0.3
12	♂	24	同上	-6.9	-8.3	+3.5	+0.8	+6.0	+8.9
13	♂	50	胃炎	-11.1	-9.8	0	+0.4	+3.9	+4.3
14	♀	58	同上	-7.1	-6.8	+2.0	+0.8	+5.5	+5.5
15	♀	46	同上	-5.8	-7.1	+0.2	0	+1.8	+1.6
16	♂	35	同上	-7.3	-8.3	0	0	+1.0	+1.7
17	♂	24	胃下垂症	-7.2	-10.0	+0.4	0	+2.0	+2.5
18	♀	48	胃腸管癒着障碍症	-8.0	-6.9	+1.0	0	+3.1	+2.7
平均値				-8.3	-9.1	+1.5	+0.5	+3.7	+3.9

第 2 表 癌 例 (限局型癌)

実験 番号	性 別	年 令	Q <sub>12</sub>				Q <sub>A</sub> <sup>12</sup>				Q <sub>A</sub> <sup>N2</sup>			
			癌部		隣接部		癌部		隣接部		癌部		隣接部	
			小彎側	大彎側	小彎側	大彎側	小彎側	大彎側	小彎側	大彎側	小彎側	大彎側	小彎側	大彎側
1	♂	59	-6.2	-8.6	-8.9	-8.5	+8.5	+6.4	+6.9	+2.4	+16.6	+16.9	+14.8	+5.9
2	♂	59	-5.3	-2.3	-5.6	-3.8	+6.4	+7.9	+3.2	+5.6	+13.3	+18.9	+9.0	+10.8
3	♂	61	-9.8	-8.8	-11.4	-12.3	+3.8	+2.7	+5.9	+4.8	+16.6	+19.8	+10.8	+8.0
4	♂	35	-7.5	-9.1	-9.6	-8.3	+6.8	+5.8	+5.9	+4.3	+15.5	+16.5	+9.5	+8.6
5	♂	58	-2.4	-4.5	-4.1	-5.5	+11.2	+12.4	+8.9	+5.8	+15.8	+16.7	+11.2	+14.2
6	♂	65	-2.5	-4.8	-1.4	-1.5	+9.8	+8.8	+3.6	+6.5	+10.4	+9.3	+4.7	+13.5
7	♂	43	-6.2	-6.2	-6.3	-7.1	+11.9	+11.2	+6.2	+5.2	+10.7	+14.8	+8.4	+7.9
8	♂	60	-3.7	-5.0	-2.7	-2.9	+4.7	+5.2	+6.2	+4.3	+18.5	+17.3	+7.9	+7.7
9	♀	69	-4.1	-6.8	-4.5	-8.6	+7.5	+7.0	+4.8	+4.2	+12.8	+14.9	+10.8	+8.8
10	♂	48	-5.6	-6.7	-7.2	-6.9	+6.8	+7.0	+4.2	+3.4	+15.2	+15.8	+9.4	+9.8
11	♂	52	-4.2	-6.4	-5.8	-7.3	+9.3	+8.5	+6.2	+5.3	+14.4	+16.2	+8.6	+8.2
12	♂	64	-2.7	-6.0	-4.6	-4.2	+11.3	+9.9	+7.9	+4.1	+15.1	+15.2	+13.4	+10.1
13	♂	52	-9.7	-8.7	-11.2	-11.2	+4.5	+5.8	+3.8	+3.4	+14.4	+12.5	+10.8	+11.5
14	♂	54	-5.8	-6.6	-6.4	-6.3	+7.7	+7.9	+5.9	+3.6	+15.2	+15.9	+13.6	+10.2
平均値			-5.4	-6.5	-6.4	-6.7	+7.9	+7.6	+5.7	+4.5	+14.6	+15.8	+10.2	+9.7

第3表 癌 例 (浸潤型癌)

実験 番号	性 別	年 令	O <sub>12</sub>				O <sub>A</sub> <sup>12</sup>				Q <sub>A</sub> <sup>N2</sup>			
			癌 部		隣 接 部		癌 部		隣 接 部		癌 部		隣 接 部	
			小彎側	大彎側	小彎側	大彎側	小彎側	大彎側	小彎側	大彎側	小彎側	大彎側	小彎側	大彎側
1	♂	73	-5.6	-5.8	-2.5	-5.0	+10.2	+7.6	+9.3	+6.5	+17.5	+13.8	+13.6	+10.4
2	♂	62	-4.9	-6.0	-6.8	-6.4	+10.4	+7.0	+6.4	+5.9	+15.8	+13.2	+11.5	+11.0
3	♂	58	-8.9	-8.7	-10.8	-10.9	+6.8	+6.3	+5.2	+3.5	+13.2	+13.4	+10.8	+8.8
4	♀	39	-6.5	-7.4	-8.2	-7.4	+13.8	+5.5	+6.3	+6.8	+12.4	+14.5	+12.8	+13.2
5	♂	54	-4.7	-5.7	-7.0	-8.0	+8.7	+4.0	+5.7	+2.6	+13.4	+9.2	+9.6	+7.4
6	♂	59	-3.4	-5.5	-6.6	-7.9	+13.9	+9.2	+4.6	+3.9	+19.7	+18.2	+10.0	+12.2
7	♂	62	-4.8	-4.3	-3.0	-4.7	+11.9	+10.4	+5.7	+4.8	+16.7	+15.6	+9.9	+11.4
8	♂	53	-4.0	-4.5	-3.2	-5.7	+5.0	+5.8	+7.6	+1.3	+8.1	+8.8	+12.3	+4.5
9	♂	38	-6.2	-6.3	-1.2	-5.9	+3.2	+2.8	+2.0	+3.1	+11.5	+5.7	+7.4	+8.1
10	♂	45	-3.9	-5.5	-5.0	-7.6	+8.4	+5.4	+4.4	+4.2	+13.5	+7.3	+9.9	+8.4
11	♂	55	-6.9	-6.1	-8.1	-10.3	+5.1	+4.5	+5.0	+3.2	+13.2	+8.6	+12.3	+7.4
12	♂	47	-5.2	-6.1	-5.9	-8.6	+9.0	+4.2	+6.2	+4.8	+15.7	+11.9	+10.6	+11.8
13	♂	49	-4.8	-5.3	-6.4	-8.3	+8.3	+4.7	+4.5	+3.7	+10.9	+8.7	+10.3	+8.9
14	♂	39	-3.8	-6.4	-5.8	-6.7	+9.2	+5.6	+6.8	+7.2	+15.8	+13.6	+14.3	+13.1
15	♀	45	-4.2	-6.3	-5.0	-7.9	+8.4	+7.3	+5.2	+4.8	+12.0	+10.9	+13.0	+13.7
16	♂	48	-6.5	-5.0	-7.3	-8.1	+9.8	+10.2	+6.4	+6.1	+16.3	+14.4	+13.0	+13.4
17	♂	74	-4.8	-6.5	-9.2	-10.3	+8.2	+6.0	+5.9	+7.1	+12.8	+8.6	+5.0	+6.3
18	♂	64	-4.0	-5.3	-6.0	-6.6	+9.2	+7.4	+5.9	+4.6	+17.9	+12.8	+11.3	+10.8
19	♂	47	-5.2	-4.5	-7.0	-6.0	+5.5	+4.3	+3.6	+3.0	+14.8	+10.6	+7.7	+7.3
20	♂	59	-5.5	-6.3			+3.8	+2.2			+12.0	+6.0		
21	♂	43	-6.2	-8.3	-9.2	-10.2	+8.9	+7.3	+4.6	+4.8	+20.3	+17.9	+12.5	+13.8
22	♂	53	-4.7	-5.8	-8.8	-9.2	+9.3	+8.2	+5.5	+6.1	+17.7	+12.3	+10.0	+10.5
23	♀	46	-5.5	-5.4	-6.1	-5.3	+8.7	+6.3	+6.4	+5.9	+16.8	+14.6	+12.2	+11.8
24	♀	35	-3.3	-5.0	-6.4	-6.1	+8.0	+5.0	+4.3	+5.5	+14.6	+10.5	+10.6	+9.8
25	♂	63	-6.4	-3.3			+3.2	+2.9			+11.2	+6.2		
26	♀	45	-3.6	-5.6	-5.6	-4.8	+7.4	+4.6	+2.6	+1.2	+10.5	+6.6	+7.7	+5.5
平均	値		-5.1	-5.8	-6.7	-7.4	+8.2	+6.0	+5.4	+4.6	+14.8	+11.3	+10.8	+10.0

(No. 20, 25 の2例は別出胃全般に癌浸潤を認め隣接部なし)

最低-4.7, その平均値は-7.4であった。

すなわち, 癌部については, 小彎側<大彎側であった(危険率0.05にて有意差)。また隣接部については, 前と同様数値の上では小彎側<大彎側であるが, 危険率0.2でも大, 小彎側に有意差を認めなかつた。

## II. 好気性解糖作用 (Q<sub>A</sub><sup>12</sup>)

a) 非癌例について行なつた実験成績は第1表のごとく, 小彎側では最高+3.5, 最低0であり, その平均値は+1.5であった。大彎側では最高+2.6, 最低0であり, その平均値は+0.5であった。

すなわち, 小彎側>大彎側であった(危険率0.05にて有意差)。

b) 限局型癌例について行なつた実験成績は第2

表のごとく, 癌部小彎側では, 最高+11.9, 最低+3.8, その平均値は+7.9であり, 癌部大彎側では最高+12.4, 最低+2.7, その平均値は+7.6であった。

隣接部小彎側では, 最高+8.9, 最低+3.2, その平均値は+5.7であり, 隣接部大彎側では, 最高+6.5, 最低+2.4, その平均値は+4.5であった。

すなわち, 癌部については, 危険率0.2で大, 小彎側に有意差を認めなかつたが, 隣接部については, 小彎側>大彎側であった(危険率0.1にて有意差)。

c) 浸潤型癌例について行つた実験成績は第3表のごとく, 癌部小彎側では最高+13.9, 最低+3.2, その平均値は+8.2であり, 癌部大彎側では, 最高

+10.4, 最低+2.2, その平均値は+6.0であつた。  
 隣接部小彎側では, 最高+9.3, 最低+2.0, その平均値は+5.4であり, 隣接部大彎側では, 最高+7.2, 最低+1.2, その平均値は+4.6であつた。  
 すなわち, 癌部については, 小彎側>大彎側であつた(危険率0.01にて有意差)。  
 また, 隣接部についても, 小彎側>大彎側であつた(危険率0.1にて有意差)。

III. 嫌気性解糖作用 (Q<sub>A</sub><sup>N2</sup>)

a) 非癌例について行なつた実験成績は第1表のごとく, 小彎側では最高+6.0, 最低+1.0, その平均値は+3.7であり, 大彎側では, 最高+8.9, 最低+0.3, その平均値は+3.9であつた。

すなわち, 危険率0.2にて大, 小彎側に有意差を認めなかつた。

b) 限局型癌例について行なつた実験成績は第2表のごとく, 癌部小彎側では最高+18.5, 最低+10.4, その平均値は+14.6であり, 癌部大彎側では, 最高+19.8, 最低+9.3, その平均値は+15.8であつた。

隣接部小彎側では, 最高+14.8, 最低+4.7, その平均値は+10.2であり, 隣接部大彎側では, 最高+14.2, 最低+5.9, その平均値は+9.7であつた。

すなわち, 癌部については, 小彎側<大彎側であつたが(危険率0.2にて有意差)。隣接部については, 危険率0.2で大, 小彎側に有意差を認めなかつた。

c) 浸潤型癌例について行なつた実験成績は第3表のごとく, 癌部小彎側では, 最高+22.4, 最低+8.1, その平均値は+14.8であり, 癌部大彎側では, 最高+18.2, 最低+5.7, その平均値は+11.3であつた。

隣接部小彎側では, 最高+14.3, 最低+5.0, その平均値は+10.8であり, 隣接部大彎側では, 最高+13.8, 最低+4.5, その平均値は+10.0であつた。

すなわち, 癌部については明らかに小彎側>大彎側であつた(危険率0.001にて有意差)。

また隣接部については, 危険率0.2で大, 小彎側に有意差を認めなかつた。

以上の実験成績の平均値および大彎側と小彎側との有意差の有無を一括表示すると第4表のごとくである。すなわち平均値についてみるに, 組織呼吸では一般に癌例は癌部および隣接部ともに非癌例に比し低値を示し, 好気性ならびに嫌気性解糖作用では, いずれも非癌例に比し著しく高値を示している。また, 大彎側と小彎側との差異についてみるに, 組織

第4表

			小彎側	大彎側
Q <sub>A</sub> <sup>(12)</sup>	非 癌 例		- 8.3	< - 9.1
	癌 例	限局型	癌 部	- 5.4 < - 6.5
			隣接部	- 6.4 = - 6.7
		浸潤型	癌 部	- 5.1 < - 5.8
		隣接部	- 6.7 = - 7.4	
Q <sub>A</sub> <sup>(12)</sup>	非 癌 例		+ 1.5	> + 0.5
	癌 例	限局型	癌 部	+ 7.9 = + 7.6
			隣接部	+ 5.7 > + 4.5
		浸潤型	癌 部	+ 8.2 > + 6.0
		隣接部	+ 5.4 > + 4.6	
Q <sub>A</sub> <sup>N2</sup>	非 癌 例		+ 3.7	= + 3.9
	癌 例	限局型	癌 部	+14.6 < +15.8
			隣接部	+10.2 = + 9.7
		浸潤型	癌 部	+14.8 > +11.3
		隣接部	+10.8 = +10.0	

< > : 有意差を認めたもの

= : 有意差を認められないもの

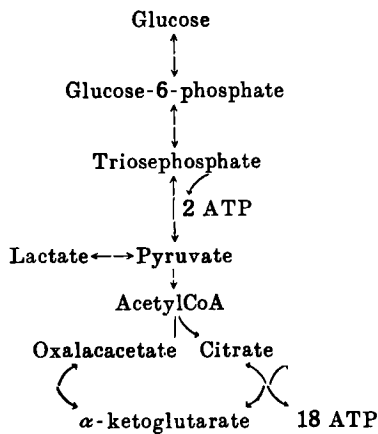
呼吸では, 癌部は限局型, 浸潤型ともに非癌例と同様に小彎側は大彎側よりも低値を示し, 隣接部は限局型, 浸潤型ともに大, 小彎側に有意差を認めなかつた。つぎに好気性解糖作用では, 浸潤型のものでは癌部隣接部ともに, 限局型のものでは隣接部のみが非癌例と同様に小彎側は大彎側よりも高値を示し, 限局型癌部は大, 小彎側に有意差を認めなかつた。嫌気性解糖作用では, 限局型, 浸潤型とも隣接部は非癌例と同様に大, 小彎側に有意の差を認めなかつたけれども, 限局型癌部は小彎側が大彎側よりもかなり低値を示し, 浸潤型癌部は逆に高値を示した。

第4章 総括ならびに考按

生体が獲得する化学的 energy の源は炭水化物と脂肪とにある。それらは物質代謝の過程に入り, ついには CO<sub>2</sub> と H<sub>2</sub>O とになり, そのさい energy が発生する。栄養物質のうち最も大切なものは glucose および glucose に化学的に関係のある化合物である。

細胞代謝活動の最も重要な部分が mitochondria で行われ, これには多くの酵素が関与している。いわゆる TCA cycle とは pyruvate が CO<sub>2</sub> と H<sub>2</sub>O

とになるまで分解し、生体が energy を獲得する過程であり、組織呼吸の重要な部分をなしている。いま glucose の分解機序について考えるならば、glucose より pyruvate に至る段階、すなわち解糖においては無構造の細胞質内で行われ、ついで  $\text{CO}_2$  と  $\text{H}_2\text{O}$  とに分解する呼吸は TCA cycle を通じて mitochondria という細胞質内の構造単位が関与し、いずれも ATP という磷酸結合を介して生体に energy を供給していると考えられている。組織内における glucose の分解機序を示せば下図のごとくである。



glucose の解糖と酸化との発生 energy を比較すると<sup>12)</sup>、嫌気性分解の場合は 1 mol の glucose が 2 mol の lactate となり、このときの free energy は約 36,000 cal であり、かつ 2 mol の ATP ができるため、energy にして約 23,000 cal となり、効率は約 64% である。これに反し、好気性分解の場合は、free energy は glucose 1 mol 当り約 690,000 cal である。glucose が  $\text{CO}_2$  と  $\text{H}_2\text{O}$  とに酸化されるときは 6 炭糖 1 mol ごとに 12 の酸素原子が必要であり、P/O 比すなわち吸収された酸素 1 原子当りの phosphate band の量比が 3 であるならば、glucose 1 mol が分解すると約 36 の phosphate band ができ、glucose の嫌気性解糖経路にて 2 mol の ATP ができるので、つまり energy rich phosphate band は 38 個となり、これは約 450,000 cal に当り効率は約 65% となる。効率では解糖も酸化もほぼ同一であるが、生成 energy 量には非常に開きがあり、glucose が好気性に酸化されると嫌気性解糖過程に比し約 10 倍から 14 倍の energy がえられることが明らかである。

悪性腫瘍の糖質代謝については、1926年 Warburg<sup>1)</sup> により解糖作用の増大と組織呼吸の減少が

明らかにされ、その後、多くの研究者<sup>3)</sup> が人類悪性腫瘍や移植動物癌をもちいてこれを確認した。energy 発生に関与する反応系にはおのずから差があるが、悪性腫瘍においては細胞増殖の増強がいちじるしく、これに要する多大の energy を何処かに求めなければならぬ。しかるに呼吸の低下があり、酸化による energy 獲得が阻害されるならば、必然的に解糖に依存することが推測される。

Warburg<sup>12)</sup> によれば、癌発生の第 1 過程は不可逆的呼吸阻害にあり、癌細胞では常に呼吸阻害が認められ、この呼吸阻害は本来不可逆的蓄積的なものであり、細胞分裂を通じて維持されるものと考え、これは mitochondria が遺伝的にも自律性があることに關聯している。この不可逆的呼吸阻害について energy を代償するだけの解糖が増加しなければ細胞は死滅するわけである。これに関し Burk<sup>13)14)</sup> はダイコクネズミの肝をもちいて肝細胞の再生過程における代謝を測定し、再生しつつある肝は腫瘍肝よりも発育が急速であるにもかかわらず解糖作用はほとんど認められないし、また Butter-Yellow にて肝ガンを発生せしめその発育過程における代謝を測定した結果、解糖作用は次第に増加して腫瘍として特徴的な値に達することを明らかにした。また、Burk<sup>6)13)</sup> は Sanford, Likely and Earle<sup>15)</sup> によってえられたハツカネズミの悪性度の高い腫瘍株と悪性度の低い株とをもちいて代謝を測定し、悪性株は良性株よりも組織呼吸は減少し、解糖能の増大していることを明らかにした。この実験は同一母細胞から発した Earle 細胞の良性株および悪性株をもちいた点に意義がある。

近時、Weinhouse<sup>4)</sup> は悪性腫瘍においてとくに組織呼吸の減少は認められず、かえつて正常組織で組織呼吸が癌組織のそれより低く解糖なしで生存しているものがあるとのべているが、これに対し Warburg<sup>5)</sup> や Burk<sup>6)13)</sup> は純粋な腹水癌細胞をもちいて実験し、動物および臓器による差、実験に使用する溶媒の差、実験方法の違いなどを考慮するとき、悪性腫瘍の組織呼吸は正常組織より低値を示し、再生正常組織の解糖作用がないこと、とくに解糖作用と組織呼吸との比が癌組織では常に高いことを強調している。また、Warburg<sup>2)</sup> は組織呼吸の不可逆的障壁に関する実験的根拠として、呼吸毒であるとともに発癌物質である亜砒酸、硫化水素、ウレタンなどをあげ、X線による発癌は mitochondria の呼吸が破壊されたためであり、発癌性炭化水素の発癌

作用もこれが部分的に mitochondria と結合するために呼吸阻害を招来して起ると説明している。

癌組織における好気性解糖作用の増加<sup>5)</sup>は呼吸障害にもとづくものか、あるいは pyruvate が CO<sub>2</sub> と H<sub>2</sub>O とに分解されてもこれにともなう ATP の生成が障害されたための結果にもとづくものかであると考えられている。

Embden-Meyerhof scheme および TCA cycle に関する酵素ならびに補酵素ならびに補酵素については、芝<sup>16)</sup>、Sibley<sup>17)</sup>、Le Page<sup>18)</sup>、Wenner<sup>19)</sup>、Du Bois<sup>20)</sup>、Greenstein<sup>3)</sup>、Chance<sup>21)</sup>、Weinhouse<sup>22)</sup>、中原<sup>23)</sup>、Laborit<sup>24)</sup>らにより癌組織と正常組織との相違が検討されているが、癌組織は malic dehydrogenase<sup>19)</sup>、cytochrome a<sup>22)</sup>、cytochrome b<sup>21)</sup><sup>23)</sup>、cytochrome c、<sup>20)</sup><sup>3)</sup><sup>21)</sup><sup>23)</sup><sup>24)</sup> DPN<sup>22)</sup> の減少、葉酸の増加<sup>26)</sup>を除いては正常組織とはほぼ同様の様相を示している。

さて、胃癌とくに浸潤をともなつた Borrmann III 型胃癌の発育が大彎側と小彎側とで異なるという興味ある事実に着目し、教室水野<sup>9)</sup>は組織学的検索を行ない、胃癌発育先端部の簇出度、およびその組織像、間質結合組織の増殖度、癌細胞核の大きさ、リボ核酸量について大、小彎側を比較し、小彎側が大彎側に比し発育が盛んで悪性なことを明らかにし、胃壁の spasms は小彎側に強く、血管の縮小および血行障害を招来して局処の抵抗減弱をきたすために小彎側において癌の発育を容易ならしめると推察し、v. Bergmann spasmogene Theorie と関聯を有しているのではなからうかとのべている。また教室龍治<sup>10)</sup>は Brown-Pearce 腫瘍細胞を家兎の胃壁に移植するとき胃に分布する動脈を結紮し、正常分布動脈を有する胃と比較して腫瘍着床率および腫瘍の大きさについては前者が着床率が高く腫瘍の発育もまた大きいこと、また小彎側が大彎側より腫瘍の発育が大きいことを明らかにし、水野の研究に対する実験的な裏付けを行なつた。

さて、私の実験成績を省みるに、大彎側および小彎側ともに癌組織は非癌組織に比べて、組織呼吸の低下ならびに解糖作用の増加が認められる。

非癌組織についてみると、小彎側は大彎側に比して組織呼吸の低下があり、嫌気性解糖作用では差が認められないが、好気性解糖作用は小彎側の方が増加している。これらの点よりみるに、Warburg の発癌論<sup>12)</sup>の第 1 過程である組織呼吸の障害ということが正常胃組織の大彎側よりも小彎側により容易

に起りやすく、第 2 過程である好気性解糖作用の増大も小彎側に認められることと相俟つて、胃癌発生母地として、また浸潤母地としての意義は小彎側に大なるものと考えられる。

隣接部組織については、大、小彎側の差は別として、数値の上からみると、組織呼吸、解糖作用のいずれも正常組織よりもむしろ癌組織に近いということが明らかである。このことは小林<sup>25)</sup>が同位原素をもちいて胃癌の代謝測定を行ない、癌腫辺縁部において代謝の増加を認めている事実とよく一致する。なお、隣接部組織については組織中に含まれる癌細胞の数が各実験例においてかなりの動揺があることは考慮しなければならない。

つぎに隣接部組織について大、小彎側の差を比較してみると、組織呼吸および嫌気性解糖作用の点では有意の差を認めないが、好気性解糖作用の点では明らかに小彎側の方に増大が認められ、小彎側の癌隣接部組織は大彎側のそれよりも癌の発育に対し好条件であることが伺われる。

癌部組織については、数値の上からみて非癌例よりはもちろん隣接部組織よりも明らかに組織呼吸の低下と好気性、嫌気性解糖作用の増大を認める。ついで、大、小彎側の差をみると、組織呼吸では限局型、浸潤型ともに小彎側において低下し、好気性および嫌気性解糖作用ではとくに浸潤型において小彎側に増大しているのを認めた。そして限局型癌では好気性解糖作用に有意の差がなく、嫌気性解糖作用ではむしろ逆の結果になつているが、これは臨床的にみても限局型癌においては大、小彎側においていずれも限局している事実からみて容易に首肯しうるところである。

いま、Burk<sup>26)</sup>のいうがごとく悪性度の標準を Meyerhof oxidative quotient :  $3 \times \left( \frac{Q_A^{N_2} - Q_A^{O_2}}{Q_{12}} \right)$  におくとすれば、小彎側癌部組織は大彎側癌部組織に比し悪性度が高いといふことができる。

以上、浸潤型胃癌においては多くの場合小彎側に浸潤の拡大を認め、かつ胃炎より発生する胃癌が小彎側に多いという臨床上的事実に端を発して、教室の水野<sup>9)</sup>は組織学的に癌細胞の大きさ、間質反応の強さ、リボ核酸量等の点よりみて、大彎側が小彎側よりも癌の発育に対する抵抗が強度であることを発表し、つづいて龍治<sup>10)</sup>はその原因として小彎側の胃壁の spasmus による血行障害が大彎側に比して強いために、組織に与えられる O<sub>2</sub> 量が少ないことを示

唆した。そこで私はこれにつづいて胃癌組織および隣接組織の大、小彎側の生化学的差異について検討した結果上述のごとき成績をえた。いまこれらの事実から考え合せると、O<sub>2</sub> 供給量の不足が酵素系とくに cytochrome 系の活性低下をきたし組織呼吸の減少を招来するものと考えられ、Warburg の説と一脈相通するものがあると考えられる。

### 第5章 結 論

胃癌を限局型および浸潤型の2型にわけ、その大彎側および小彎側についてそれぞれ癌部と隣接部とから試料をとり（非癌対照例では大彎側と小彎側との2部から）組織呼吸、好気性ならびに嫌気性解糖作用を測定した結果次のごとき結論をえた。

1. 癌組織は非癌組織に比し、組織呼吸の低下、ならびに好気性および嫌気性解糖作用の増加を認め、癌隣接組織は非癌組織よりむしろ癌組織に近い値を呈する。

2. 非癌組織では、小彎側は大彎側に比して組織

呼吸の低下と好気性解糖作用の増加を認める。

3. 胃癌隣接組織では、好気性解糖作用の点のみについて小彎側にその増加を認める。

4. 癌組織では、組織呼吸の点では限局型浸潤型ともに小彎側に低下を認め、好気性および嫌気性解糖作用では限局型では認められないが浸潤型においては小彎側に増加を認める。

5. 以上の成績より胃癌組織の小彎側は大彎側に比し生化学的に悪性であることを確かめた。

稿を終るに臨み、本研究にさいし御懇篤なる御指導、御校閲の労を賜わつた陣内教授に深甚なる謝意を捧げる。

（本論文の要旨は第31回日本生化学会総会および第17回日本癌学会総会において発表した）。

### 文 献

- 1) Warburg, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren, 1926.
- 2) Warburg, O.: Science, 123, 109—114, 1956.
- 3) Greenstein, J. P.: Biochemistry of Cancer, Academic Press Inc., New York, 1954.
- 4) Weinhouse, S.: Science, 124, 267—269, 1956.
- 5) Warburg, O.: Science, 124, 269—270, 1956.
- 6) Burk, D.: Science, 124, 270—272, 1956.
- 7) Goldblatt, H. & Cameron, G.: J. J. Exptl. Med., 97, 525—552, 1953.
- 8) Büchner, F.: Dtsch. Med. Wchnschr., 81, 1341—1345, 1956.
- 9) 水野: 岡山医学会雑誌, 69, 1199—1228, 昭32.
- 10) 龍冶: 岡山医学会雑誌, 71, 10の2.
- 11) 藤田: 検圧法と基応用, 昭24.
- 12) Fruton, J. S. & Simmons, S.: General Biochemistry, 1953.
- 13) Burk, D.: Science, 123, 313—314, 1956.
- 14) Burk, D.: Science 124, 270—272, 1956.
- 15) Sanford K. K., Likely, G. D. & Earle, W. R.: J. Natl. Cancer Inst., 15, 215—237, 1954.
- 16) 芝: 化学の領域, 7, 49—54, 1953.
- 17) Sibley J. A.: J. Natl. Cancer. Inst. 9, 303—309, 1949.
- 18) Le Page, G. A.: Cancer Res. 8, 193, 1948.
- 19) Wenner, C. E.: Cancer Res. 12, 44—49, 1952.
- 20) Du Bois, K. P.: Cancer Res. 2, 209, 1942.
- 21) Chance, B.: Science, 116, 200—202, 1952.
- 22) Weinhouse, S.: J. Biol. Chem., 213, 271—280, 1955.
- 23) Nakahara, W.: Gann. 30, 429, 1936.
- 24) Laborit, R.: 医学のあゆみ, 25, 802—805, 1958より引用
- 25) 小林: 日本外科学会雑誌, 59, 181—196, 昭33.
- 26) Burk, D.: Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol., 7, 420—425, 1939.
- 27) 古賀: pH概説, 共立全書, 昭28.
- 28) Woll, E., Dornbush, A. C. & Lillel, P. A.: Cancer Res. 11, 788, 1951.



## Biochemical Difference of Tissues of Gastric Cancer between Lesser and Greater Curvatures

### Part 1 On Tissue Respiration, Aerobic and Anaerobic Glycolysis

By

Masaru ASAHINA

First Dept. of Surgery, Okayama University Medical School

(Director: Prof. D. Jinnai)

Cases of gastric cancer were classified into two types, i. e. the localized and infiltrating ones. Specimens were taken from the cancer and the neighbouring part of it on sides of the greater and the lesser curvatures, and tissue respiration, aerobic and anaerobic glycolysis were investigated with Warburg apparatus.

1) The cancer tissue has decreased tissue respiration and increased aerobic as well as anaerobic glycolysis compared with the non-cancerous tissue. Neighbouring tissue of the cancer has more similar nature to the cancer than the non-cancerous case.

2) In non-cancerous tissues, there are observed decreased tissue respiration and increased aerobic glycolysis on the side of the lesser curvature compared with the greater.

3) Neighbouring tissue of the cancer has increased aerobic glycolysis on the side of the lesser curvature.

4) In the cancer tissue, both localized and infiltrating types have decreased tissue respiration on the side of the lesser curvature. The infiltrating type shows increased aerobic and anaerobic glycolysis on the side of the lesser curvature, while the localized type shows no difference.

5) From these results, it is proved that the cancer tissue has more malignant biochemical nature on the side of the lesser curvature than that of the greater.