

原 著

胃疾患におけるアミノ酸の研究

第1編 胃・十二指腸潰瘍および胃癌患者の血清と胃粘膜の
遊離アミノ酸について

昭和41年11月21日 受付

信州大学医学部 星子外科教室

(主任: 星子直行教授)

安 名 主

Study on Amino Acids in Gastric Diseases

Part I. On the Free Amino Acids in Serum and Gastric
Mucosa of Patients with Gastroduodenal Ulcer or Cancer
of the Stomach

Osamu Yasuna

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. N. Hoshiko)

第 1 部

第1章 緒 言

種々の外科的疾患ことに外科的胃疾患では、血清遊離アミノ酸あるいは胃粘膜中遊離アミノ酸の代謝過程に正常とは異つた固有の変動が起るといわれている。例えば消化性潰瘍ではなんらかの因子によつて胃粘膜の抵抗力が減弱すると、塩酸とペプシンにより自家消化がおこる。しかし、胃粘膜はただ消化作用をうけるだけでなく、そのなかに含まれているアミノ酸および蛋白質が防禦的に、あるいは修復的に働いていることが推測される。また、胃癌組織では健康組織に比べて癌特有のアミノ酸代謝が活発に行われている^①。

さて、胃疾患に関するアミノ酸の病態生理については井上^②、伊藤^③、太田ら^{④⑤}の末梢血清中のアミノ酸を測定した実験があり、井上は十二指腸潰瘍、胃癌患者の血液アミノ窒素濃度が正常人と変わらないことを、伊藤、太田らは潰瘍患者の血清中遊離アミノ酸が正常人と大いにその趣を異にしていることを報告し、また、胃粘膜の遊離アミノ酸については川島ら^⑥は胃潰瘍例について、Clotten^⑦、Emmrich^⑧らは主として癌患者について行つている。しかし、胃を中心とした胃の動・静脈血清並びに胃粘膜遊離アミノ酸を測定することによつて胃疾患におけるアミノ酸動態を観察した実験は著者の調べた範囲ではまだ見当たらない。

そこで、著者は高電圧濾紙泳動法を用いて、胃・十二指腸潰瘍および胃癌患者の胃大網動・静脈血清遊離アミノ酸並びに胃・十二指腸粘膜の遊離アミノ酸を測定して胃疾患におけるアミノ酸動態を追求することは意義あることと考えた。

第2章 実験方法

第1節 実験材料

昭和36年10月から昭和37年4月までに星子外科教室で胃切除を行つた患者のなかから胃・十二指腸潰瘍16例、胃癌9例を無選択的に選んだ。

第1項 胃大網動脈並びに静脈血清

胃切除施行中に胃大網動・静脈からそれぞれ直接穿刺により8ccを採血して、約30分間氷室内におき、3000回転/分、10分間の遠沈を行つて血清を分離し、その2.0ccをとり、アセトンが全量の80%になるように混入して、東洋濾紙 No.6 にて濾過し、その濾液を加温乾燥して泳動資料とした。

第2項 胃粘膜(胃体部、幽門部)並びに
癌組織

切除した胃の体部と幽門部からそれぞれ2.0gmずつ粘膜を採取した。粘膜1.0gmにつき1.0ccの割合に冷却純水を加えてホモゲナイズして、アセトンで除蛋白したのち血清と同様に処理した。癌組織について

も胃粘膜と同様に処理した。

第3項 十二指腸粘膜

胃切除術で胃とともに切除した十二指腸起始部の粘膜を用い、胃粘膜と同様に処理した。

第2節 実験装置

富士医療器製作所製造、医歯大式水平高電圧濾紙泳動装置を使用した^⑨。濾紙は東洋濾紙 No.51を用い、10cm×60cm大濾紙の両端からそれぞれ8cmのところから中心側を3等分したものを泳動用に供した。

第3節 緩衝液

緩衝液には氷酢酸 150cc, 蟻酸 50cc, 水 800cc, pH 1.5 のものを使用した^{⑨⑩⑪⑫}。

第4節 泳動操作と定量

前記各資料を極く少量の水に溶解して、濾紙の陽極端より 12cm のところに小筆で塗り、83.3v/cm, 45分間泳動し、室温で乾燥させて、0.5% ニンヒドリンアセトン溶液を噴霧して加温発色させたのち、流動パラフィンに固定して直ちに Densitometer で吸光度を測定した。

第5節 同定

同定には平行泳動法を使用した。^{⑬⑭⑮} 即ち、泳動用濾紙の第1列に試料を、第2列に純アミノ酸18種混合液中で特定のアミノ酸の濃度を3倍にした液に試料を加えたものを、第3列には単一のアミノ酸を塗布してこれら3者を同時に泳動して各分画に含まれているアミノ酸の種類を決定した。

更に、リジンを含む分画の泳動距離を基準として他の分画の易動比を求めて純アミノ酸の易動比と比較検討した^{⑯⑰}。

血清および粘膜において純アミノ酸18種で同定し得る分画はリジンを含むものを第1分画とし、それより陽極側へ10分画を算える(図1, 2)。

それぞれ各分画は以下のアミノ酸を示すことになる。

- 第I分画 Lysine (以下 Lys. と省略す)
- 第II分画 Histidine (His.), Arginine (Arg.)
- 第III分画 Glycine (Gly.)
- 第IV分画 Alanine (Ala.)
- 第V分画 Serine (Ser.), Valine (Val.)
- 第VI分画 Leucine (Leu.), Iso-leucine (I-leu.), Threonine (Thr.)
- 第VII分画 Proline (Pro.), Methionine (Meth.), Glutamic acid (Glu 酸)
- 第VIII分画 Phenylalanine (Ph-ala.), Aspartic acid (Asp 酸), Cystine (Cys.)
- 第IX分画 Tyrosine (Tyr.), Hydroxyproline

第X分画 Tryptophane (Try.)

第3章 実験成績

第1節 胃・十二指腸潰瘍

第1項 胃大網動脈血清遊離アミノ酸 (12例)

第VII分画 (Pro., Meth., Glu 酸), 次いで第IV分画 (Ala.), 第V分画 (Ser., Val.), および第VIII分画 (Ph-ala., Asp 酸, Cys.) が濃く, 第I分画 (Lys.), 第II分画 (His., Arg.), 第IX分画 (Tyr.), および第X分画 (Try.) は淡い。即ち Glu 酸, Ala. などが血清中に多く含有されており, Tyr., Try., His., および Arg. などは比較的少ないことが推定された (表1, 図3)。

第2項 胃大網静脈血清中遊離アミノ酸 (12例)

静脈血清中遊離アミノ酸は動脈血清中の遊離アミノ酸と同様の Pattern を示した (表1, 図4)。

第3項 胃大網動脈並びに静脈血清遊離アミノ酸分画濃度の百分率

Densitometer 測定値とほぼ同様の傾向があるが、動脈を比較すれば第I分画 (Lys.), 第III分画 (Gly.), 第V分画 (Ser., Val.), および第VIII分画 (Ph-ala., Asp 酸, Cys.) は動脈血清中の割合が多く, 第IV分画 (Ala.), 第VII分画 (Pro., Meth., Glu 酸), 第IX分画 (Tyr.), および第X分画 (Try.) は静脈血清中に多いことを示している (図5)。

第4項 胃体部粘膜遊離アミノ酸 (13例)

第VII分画 (Pro., Meth., Glu 酸) が非常に濃い。ついで第IV分画 (Ala.), 第V分画 (Ser., Val.), および第III分画 (Gly.) が濃く, これに反して第X分画 (Try.), 第IX分画 (Tyr), および第II分画 (His., Arg.) が淡い (表1, 図6)。

第5項 幽門部粘膜遊離アミノ酸 (13例)

胃体部粘膜と類似した Pattern を示す。(表1, 図7)

第6項 十二指腸粘膜遊離アミノ酸 (8例)

胃体部および幽門部粘膜とほぼ同じ傾向の Pattern を示す (表1, 図8)。

第7項 粘膜遊離アミノ酸分画濃度百分率

前記3部分の粘膜の分画濃度百分率を比較すると、第VIII分画 (Ph-ala., Asp 酸, Cys.) および第IX分画 (Tyr.) が多い胃体部に比較して、幽門部、十二指腸では第I分画 (Lys.) および第II分画 (His., Arg.) が多い。反面十二指腸では第V分画 (Ser., Val), 第

図 1

血清 アセトン除蛋白
 氷醋酸：蟻酸：水
 150 : 50 : 800
 83.3 v/cm 45分間泳動

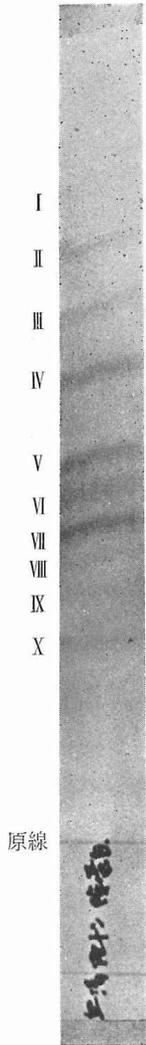


図 2

胃粘膜 アセトン除蛋白
 氷醋酸：蟻酸：水
 150 : 50 : 800
 83.3 v/cm 45分間泳動

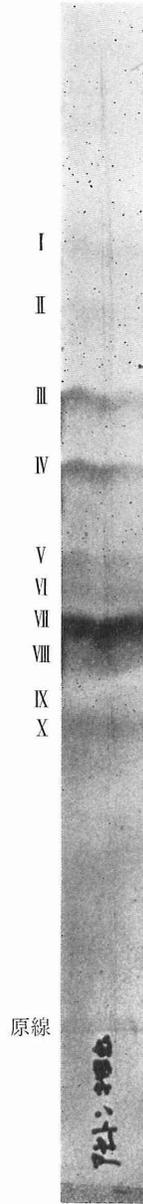


表 1 胃・十二指腸潰瘍および胃癌の遊離アミノ酸

上段: Planimeter 測定値×10

下段: 10分画の濃度の百分率 (数値は平均値を示す)

アミノ酸 Pattern		X	IX	VIII	VII	VI	V	IV	III	II	I	
胃・十二指腸潰瘍	胃大網動脈血清	12	7.52 5.07	10.17 7.25	17.27 12.41	22.27 14.73	14.06 9.53	22.25 15.01	21.40 14.68	12.31 8.68	11.23 8.00	6.90 4.64
	胃大網静脈血清	12	10.06 6.08	13.88 7.89	20.06 11.04	28.98 15.77	16.13 9.46	24.94 13.59	29.88 15.59	14.25 8.34	14.96 8.02	7.48 4.22
	胃体部粘膜	13	11.04 2.08	23.42 4.09	44.67 7.79	118.69 20.88	54.06 9.49	70.12 12.62	93.56 16.61	61.37 11.01	35.67 6.32	48.71 9.11
	幽門部粘膜	13	10.12 1.72	19.23 3.36	40.00 7.38	119.56 21.71	54.58 9.88	69.21 12.45	88.04 15.37	65.60 10.83	41.90 7.20	53.42 10.10
	十二指腸粘膜	8	8.78 2.51	11.34 2.57	32.66 7.03	87.69 18.51	41.69 10.02	57.66 11.33	80.00 18.07	60.19 11.43	42.78 7.96	52.75 10.57
	胃癌	胃大網動脈血清	7	7.50 4.91	8.54 6.56	15.78 11.58	23.21 16.17	11.36 7.63	21.93 14.72	22.82 15.06	13.75 8.48	11.43 8.09
胃大網静脈血清		7	9.07 5.14	10.75 6.63	16.25 9.55	32.39 17.48	14.79 8.06	25.57 12.49	29.82 15.73	18.25 9.23	15.14 7.99	14.46 7.70
胃体部粘膜		8	8.47 2.07	12.63 2.62	39.66 8.03	117.26 23.70	40.59 8.87	54.69 11.21	74.59 15.30	49.50 10.00	29.31 6.05	61.41 12.15
幽門部粘膜		8	6.44 1.13	14.63 3.08	32.63 6.86	98.69 19.33	47.38 9.25	56.97 10.99	82.97 16.18	52.91 10.42	42.84 8.91	67.06 13.66
癌組織		7	4.14 0.86	16.96 3.29	33.82 7.00	116.82 21.91	47.61 8.97	56.75 11.11	83.57 16.16	63.32 12.24	31.11 6.05	64.64 12.41

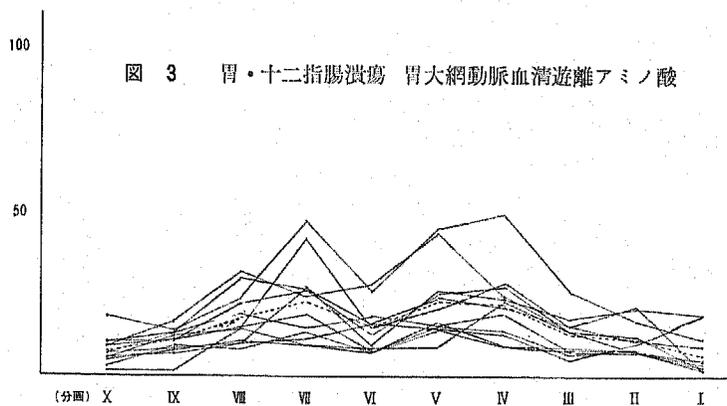


図 4 胃・十二指腸潰瘍 胃大網静脈血清遊離アミノ酸

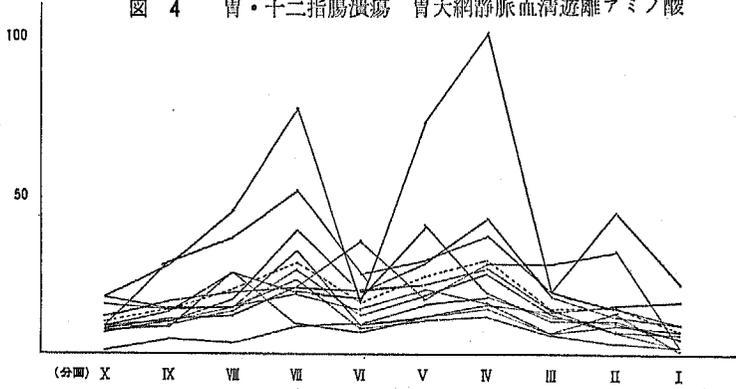


図 5 胃・十二指腸潰瘍 胃大網動・静脈血清遊離アミノ酸の分画濃度の百分率

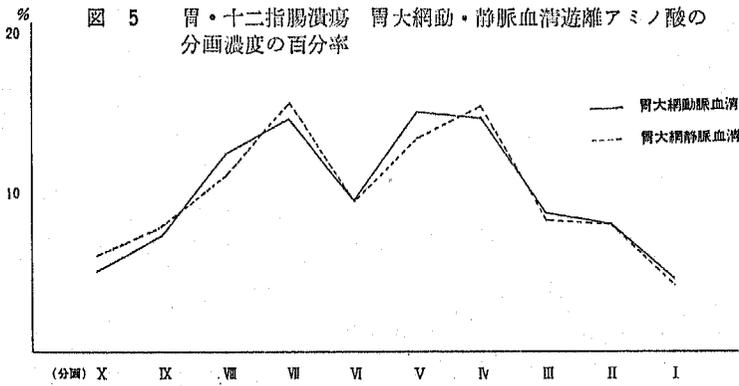
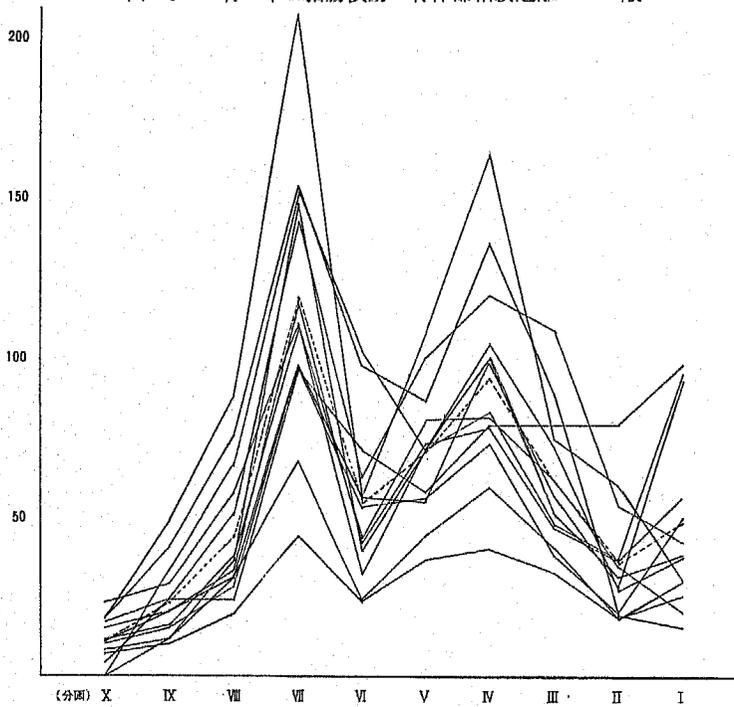
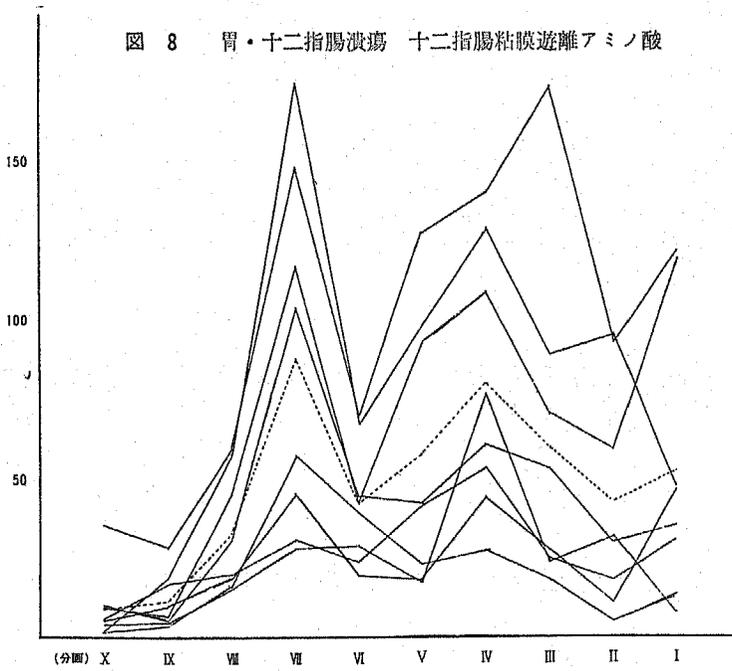
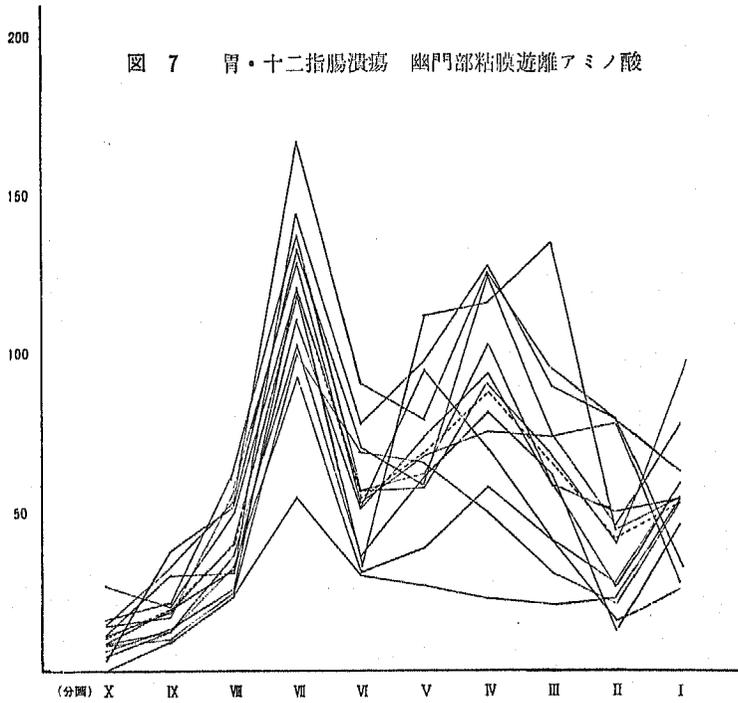


図 6 胃・十二指腸潰瘍 胃体部粘膜遊離アミノ酸





Ⅵ分画 (Leu., I-leu., Thr.), および第Ⅶ分画 (Pro., Meth., Glu 酸) が胃に比較して少ない (図9)。

第2節 胃癌

第1項 胃大網動脈血清中遊離アミノ酸 (7例)

第Ⅶ分画 (Pro., Meth., Glu 酸), 第Ⅳ分画 (Ala.), 第Ⅴ分画 (Ser., Val.), 第Ⅷ分画 (Ph-ala., Asp 酸, Cys.), および第Ⅲ分画 (Gly.) が濃く, 第Ⅰ分画 (Lys.) および第Ⅱ分画 (His., Arg.) が薄い (表1, 図10)。

第1項 胃大網静脈血清中遊離アミノ酸 (7例)

第Ⅶ分画 (Pro., Meth., Glu 酸), 第Ⅳ分画 (Ala.), 第Ⅴ分画 (Ser., Val.), および第Ⅷ分画 (Ph-ala., Asp 酸, Cys.) が濃いのに対して第Ⅰ分画 (Lys.) および第Ⅱ分画 (His., Arg.) が淡く, 動脈血清とはほぼ

同様の傾向がみられる (表1, 図11)。

第3項 胃大網動脈並びに静脈血清中遊離アミノ酸の分画濃度百分率

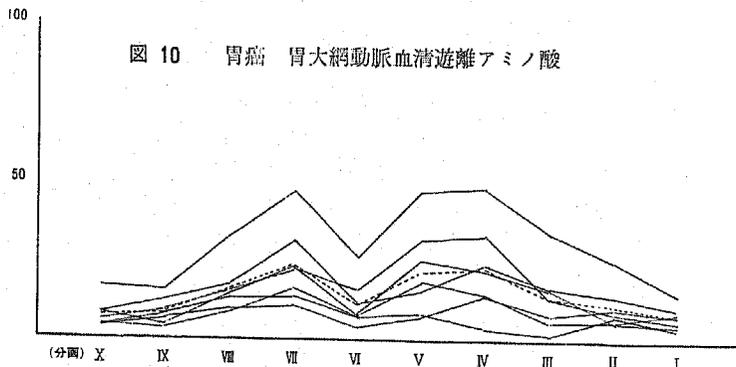
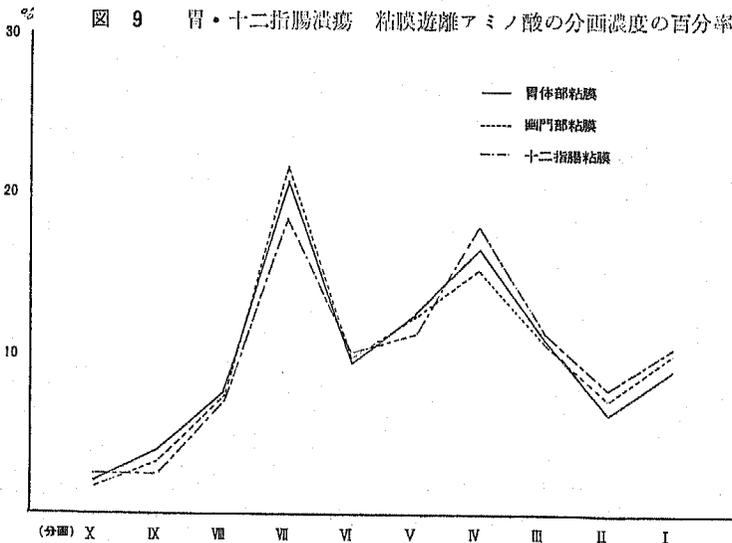
第Ⅴ分画 (Ser., Val.), および第Ⅷ分画 (Ph-ala., Asp 酸, Cys.) は動脈血清に多く, 第Ⅶ分画 (Pro., Meth., Glu 酸) および第Ⅳ分画 (Ala.) は静脈血清に多い (図12)。

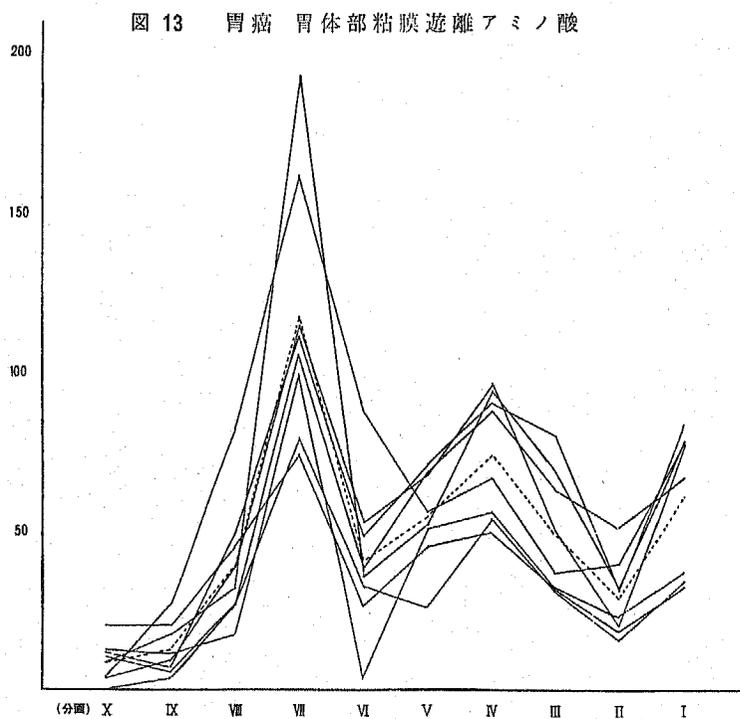
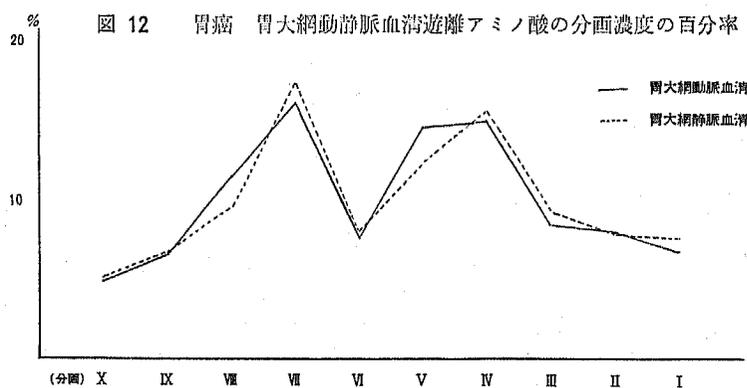
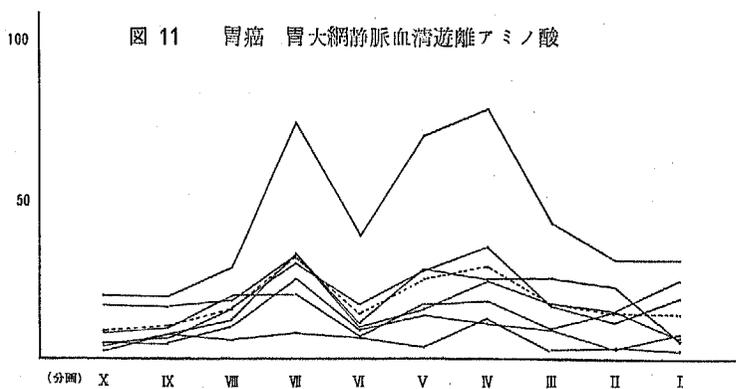
第4項 胃体部粘膜遊離アミノ酸 (8例)

第Ⅶ分画 (Pro., Meth., Glu 酸) が特に濃く, ついで第Ⅳ分画 (Ala.), 第Ⅰ分画 (Lys.), および第Ⅴ分画 (Ser., Val.) が濃い, 第Ⅱ分画 (His., Arg.), 第Ⅵ分画 (Leu., I-leu., Thr.), 第Ⅲ分画 (Tyr.), および第Ⅸ分画 (Try.), は薄い (表1, 図13)。

第5項 幽門部粘膜遊離アミノ酸 (8例)

胃体部と同じ傾向の Pattern を示す (表1, 図14)。





第6項 胃癌組織遊離アミノ酸(7例)
胃体部並びに幽門部粘膜と同様の Pattern を示す(表1, 図15)。

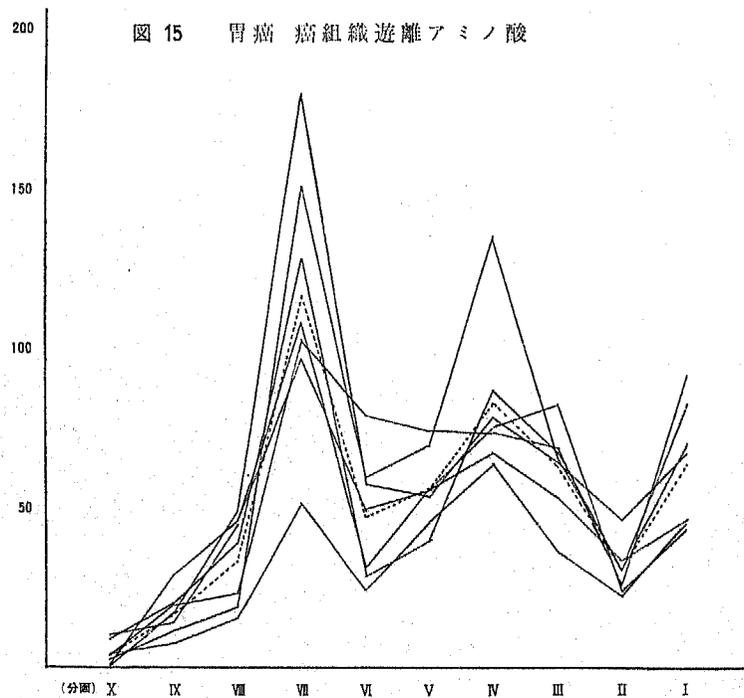
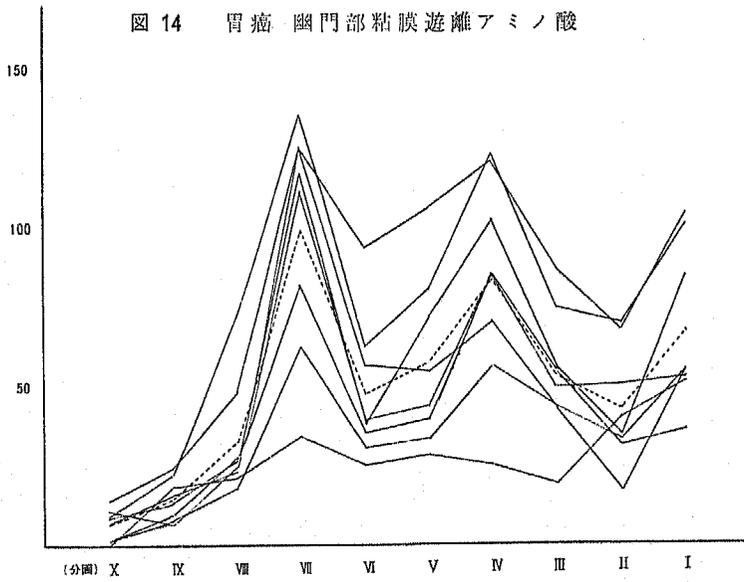
第7項 胃粘膜並びに癌組織遊離アミノ酸の分画濃度の百分率
胃体部, 幽門部, および癌組織のアミノ酸 Pattern

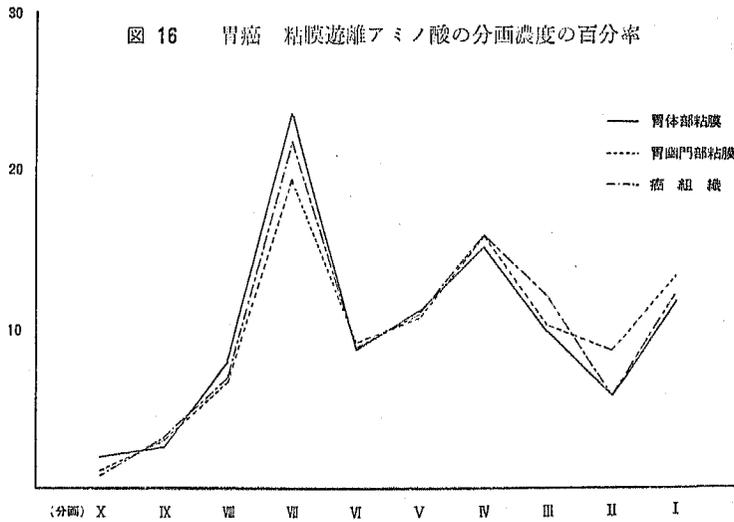
はほぼ同一の傾向を示すが, 胃癌組織には第Ⅲ分画(Gly.)が他の二者に比較して多い(図16)。

第3節 小 括

1) 胃・十二指腸潰瘍について

胃・十二指腸潰瘍における胃大網動・静脈の血清遊離アミノ酸は Pro.+Meth.+Glu 酸, Ala., Ser +





Val., および Ph-ala.+ Asp 酸+Cys. を含む分画が多く, Lys., および His.+Arg. を含む分画が少ない。更に, 胃大網動・静脈血清中遊離アミノ酸の分画濃度の百分率を比較すると, Lys., Gly., Ser.+Val., Ph-ala.+ Asp 酸+Cys. などを含む分画は動脈血清に多く, 静脈血清中には Ala., Pro.+Meth.+Glu 酸, Tyr., および Try. などを含む分画が多いことを認めたが, これらの結果よりアミノ酸中前者は組織中で利用され, 後者は組織中の代謝の結果増量したことが推測されるが, どちらが抗潰瘍性に作用するかはにわかには断定することはできない。

次に, 粘膜中に遊離するアミノ酸は動・静脈血と組織の間に存在し, ここに貯蔵され, しかも, 間断なく代謝が行われており, 直接胃疾患におけるアミノ酸の動態を知るうえに意義が深い。胃および十二指腸粘膜遊離アミノ酸では Glu 酸を含む分画が非常に多く, ついで Ala., Ser.+Val., および Gly. を含む分画が多い。His.+Arg., Tyr., および Try. を含む分画は少ない。

更に, 粘膜遊離アミノ酸について分画濃度百分率を求めて, 胃体部, 幽門部, および十二指腸粘膜の三者を比較すれば, Lys., His.+Arg., Gly., および Ala. を含む分画は胃体部に比較して幽門部および十二指腸粘膜に次第に増加する傾向があり, Ph-ala.+ Asp 酸+Cys., Tyr., および Try. を含む分画は減少する傾向がみられる。これは, 胃から十二指腸へ至る粘膜の組織学的変化に伴って含有される遊離アミノ酸も濃度差を有するものと推測される。Gly., Ala., および塩基性アミノ酸に抗潰瘍性があるかどうかについては今

後の課題である。

2) 胃癌について

胃癌における胃大網動・静脈血清中遊離アミノ酸の分画濃度は胃・十二指腸潰瘍とほぼ同様の傾向を示している。分画濃度百分率における動・静脈血清の比較では Ala., Pro.+Meth.+Glu 酸を含む分画では静脈の割合が大きく, Ser.+Val. および Ph-ala.+ Asp 酸+Cys. を含む分画では動脈側の割合が大きい。

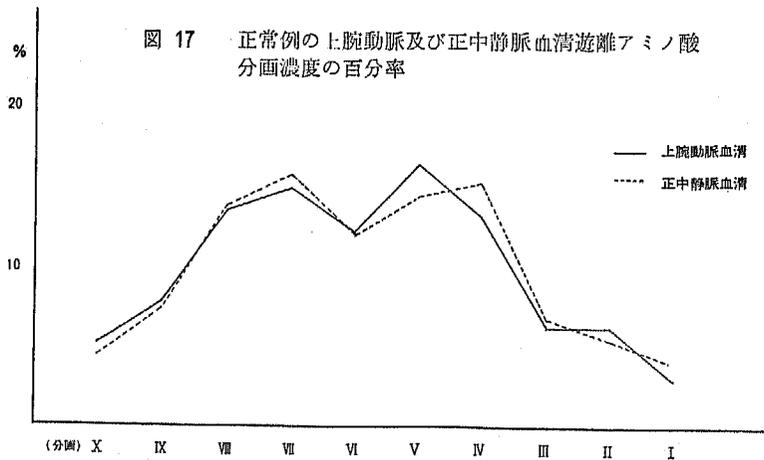
以上は胃・十二指腸潰瘍と全く同じである。ただ, Gly. だけは胃・十二指腸潰瘍とは逆に静脈血清に多い。

次に, 正常人8例の上腕動脈血清と正中静脈血清遊離アミノ酸分画濃度百分率を求めて動静脈を比較すると, Ala. および Pro.+Meth.+Glu 酸を含む分画は静脈血清に多く, Ser.+Val. を含む分画は動脈血清に多いが, Ph-ala.+ Asp 酸+Cys. を含有している分画は動静脈ほぼ等しく, しかも胃・十二指腸潰瘍および胃癌に比較して含有率が高い。(図17)

胃粘膜並びに癌組織遊離アミノ酸はPro.+Meth.+Glu 酸, Ala., Lys., および Ser.+Val. を含有している分画が多い。これは胃潰瘍の場合と類似している。胃癌胃粘膜も癌組織と同様の Pattern を示しているが, そのうち Gly. のみは癌組織に多い。

以上, 本実験のアミノ酸 Pattern からの結果では胃粘膜と癌組織はほとんど同じであるけれども, 正確なことは個々のアミノ酸の定量を行わないと結論は出ないと思われる。

未知の複雑な混合物, 例えば蛋白水解物, 体液の除蛋白液, あるいは組織に関してその物質の大凡その構



成を迅速に知るには Übersichtpherogram が最も便利であるとされている^⑥。

しかし、本実験の泳動条件では分離が不十分で2種類あるいは3種類のアミノ酸が同一の分画のなかに含まれているうえに、同一分画内のアミノ酸の量も区々

で、ニンヒドリンによる呈色度^⑥が個々のアミノ酸で異なるために Übersichtpherogram で淡く見えても実際の含有量は多い場合もありうる。故に正確には単一のアミノ酸に分離させて定量することが必要であり、第2部の実験に着手した。

第 2 部

第1章 緒 言

胃疾患とアミノ酸との関係を研究するために、既に第1部で胃大網動・静脈血清中遊離アミノ酸並びに胃粘膜遊離アミノ酸の Pattern について定量分析したが、胃動・静脈血清では胃潰瘍、胃癌ともに類似の Pattern を示し、胃潰瘍の粘膜では体部、幽門部、そして十二指腸の粘膜へと次第に移行する Pattern を認めた。他方胃癌組織では胃体部および幽門部粘膜ともにほぼ等しい Pattern を示していた。しかし Übersichtpherogram はアミノ酸の大凡その構成を知るには適していても、詳細にはなお不明の点が多いので単一のアミノ酸に分離して定量する必要が生じた。

さて、Dose^{⑦⑧}、Cook^⑨、原田ら^⑩は高電圧濾紙泳動法に Paper Chromatography を併用し、Atfield ら^⑪は高電圧濾紙泳動法のみで泳動条件をかえて約20種のアミノ酸を分析している。著者は、Atfield、Heilmeyer^⑫、Clotten^⑬らの方法により、泳動条件を定め、塩基性、酸性、および中性アミノ酸に分けて泳動して20種のアミノ酸の分離に成功した。そこでこれらの実験方法を用いて胃潰瘍および胃癌患者の胃大網動・静脈血清遊離アミノ酸、上腕動脈およ

び正中静脈血清遊離アミノ酸並びに胃・十二指腸粘膜と癌組織遊離アミノ酸を定量し、併せて各動・静脈血清 GOT, GPT を測定して胃疾患におけるアミノ酸動態を綜合観察した。

第2章 実験方法

第1節 実験材料

昭和38年6月から昭和39年3月までに星子外科教室で胃切除を行った患者より胃潰瘍および胃癌例のおの25例を無選択的に選んだ。

第1項 血 清

胃大網動・静脈血は胃切除手術中にそれぞれ直接血管より約10ccを穿刺採血し、また上腕動脈並びに正中静脈血は早朝空腹時に採取したのち、第1部と同様に血清2.0ccをとり、アセトンが全量の80%になるように加えて除蛋白遠沈して上澄をとり、更に沈澱物を3回アセトンで洗浄し、同様に遠沈してその上澄をとり、加温してアセトンを蒸散せしめたのちエーテルで3回除脂質を行い加温乾燥した。

第2項 胃 粘 膜

胃体部と幽門部から約 2.0gm の粘膜を採取し細切してその 500mg を標量したのち冷却水 2cc を加えてホモゲナイズして、血清と同様に除蛋白、除脂質を行つ

た。

第3項 十二指腸粘膜

胃切除時併せて切除される十二指腸起始部の粘膜を用い、胃粘膜と同様に処理した。

第4項 癌組織

腫瘍を粘膜から中心部にかけて約 2.0g 採取してその中から 500mg をとり胃粘膜と同様に処理した。

第2節 実験装置

第1部に記載した機械と同じ、医歯大式水平高電圧濾紙泳動装置を使用した。濾紙は東洋濾紙 No.51, 10cm×60cm, 陽極および陰極からそれぞれ4cmより内側は巾3cmに3等分したものをを用いた。

第3節 泳動操作

第1項 資料

前記の如く乾燥した資料は 0.2cc の純水に溶解し、その 0.01cc を次の各アミノ酸群の定量分析に用いた。

第2項 塩基性アミノ酸^⑦

緩衝液: Pyridine 90cc + 氷酢酸 10cc + 水 900cc, pH 5.6。基線陽極から 10cm。電圧 73.3v/cm, 時間 60分, 温度 8~18°C^⑧にて Ornithine (Orn.), Histidine (His), Lysine (Lys.), Arginine (Arg.) を分離した (図18, 22)。

第3項 酸性アミノ酸^{⑦⑨⑩}

緩衝液: Pyridine 10cc + 氷酢酸 100cc + 水 890cc, pH 3.6。基線, 陽極から 27cm。電圧 100v/cm, 時間 180分, 温度 0~8°Cにて Glycine (Gly.), Alanine (Ala.), Cystine (Cys.), Taurine (Tau.), Glutamic acid (Glu酸), および Aspartic acid (Asp酸) の6種類のアミノ酸を分離した (図19, 23)。

第4項 中性アミノ酸^{⑩⑪}

緩衝液: 氷酢酸 150cc + 蟻酸 50cc + 水 800cc, pH 1.5。基線, 陽極から 5cm。電圧 66.7v/cm, 時間 180分。温度 0~8°Cにて α -Aminobutyric acid (α -アミノ酪酸), Serine (Ser.), Valine (Val.), Leucine (Leu.) + Iso-leucine (I-leu.), Threonine (Thr.), Proline (Pro.), Methionine (Meth.), Glutamine (Glu.) + Glutamic acid (Glu酸), Phenylalanine (Ph-ala.) + Aspartic acid (Asp酸) + Cystine (Cys.), Tyrosine (Tyr.), および Tryptophane (Try.) の11種のアミノ酸を分離した (図20, 21, 24, 25)。

第4節 定量方法

泳動完了後濾紙を室温で1~2時間乾燥し, 0.5% ニンヒドリン・アセトン溶液を噴霧して室温にて20分間乾燥したのち 85°C の恒温室に20分間おき発色させた。着色部を切り取り細切して遠沈管に入れ, メタノー

ル 4.0cc を加えて溶出し, 30分後に光電光度計 570mp を用いて比色定量した。Pro. は 0.2% イサチン・アセトン溶液を用いて, ニンヒドリンと同様に操作したのち, 発色部を切り取り細切して遠沈管に入れ Pyridine 4.0cc を加えて 80°C 恒温槽に10分間おき溶出して 30分後に 420mp にて比色定量した^⑫。

第5節 標準曲線

各アミノ酸に対して標準曲線を作製するために, 次の組成でアミノ酸標準混合液を作った。即ち, Orn., Lys., His., Arg., Gly., Ala., Cys., Tau., Glu酸, Asp酸, α -アミノ酪酸, Ser., Val., Leu., I-leu., Thr., Pro., Meth., Glu., Ph-ala., Tyr., Try. の22種の純アミノ酸各 100mg を正確に標量し, 6N 塩酸に溶解し, 水を加えて 100cc とした。原液から各アミノ酸 10mg/dl, 20mg/dl, 30mg/dl, 40mg/dl, 50mg/dl, 70mg/dl の溶液をつくり前記泳動操作および定量法により標準曲線を作製した。

第6節 血清 GOT と GPT^{⑬⑭⑮}

胃大網動・静脈, 上腕動脈, および正中静脈の各血清の Transaminase を Reitman & Frankel の方法により測定した。

第3章 実験成績

第1節 胃・十二指腸潰瘍

第1項 胃大網動脈並びに静脈血清遊離

アミノ酸 (16例)

動・静脈血清ともに Glu., Glu酸, Ala., Val., Leu.+I-leu., Tyr., および Try. などが多いが, とくに動・静脈血清中遊離アミノ酸を比較すれば, 動脈血清中には Orn., Cys., Asp酸, Leu.+I-leu., および Try. が多いのに対して, 静脈血清中には Arg., Ala., Glu酸, Val., Thr., Glu.+Glu酸, Tyr., および Pro. などが多い。また動脈と静脈血清中にはほぼ等量あるものは Lys., His., Gly., Tau., α -アミノ酪酸, Ser., および Meth. である (表2, 図26)。

第2項 上腕動脈並びに正中静脈

血清遊離アミノ酸 (8例)

動・静脈血清ともに Glu.+Glu酸, Ala., Val., Leu.+I-leu., Tyr., および Try. などが多い。これは胃における動・静脈血清と同じ傾向を示している。上腕動脈と正中静脈の血清遊離アミノ酸を比較すれば, 上腕動脈血清中に多いアミノ酸は Glu酸と Pro. であるのに対して正中静脈血清中に多いアミノ酸は His., Gly., Ala., Tau., Ser., Val., Leu.+I-leu., Glu.+Glu酸, および Try. などであり, 動・静脈差のないアミノ酸は Orn., Lys., Arg., Cys., Asp酸,

図 18



Orn.
Lys.
His.
Arg.

図 19



Gly.
Ala.

Cys.
Tau.

Glu 酸

Asp 酸

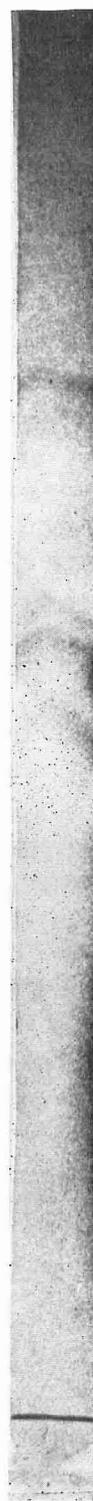
図 20



α -アミノ酪酸
Ser.
Val.
Leu. + I-leu.
Thr.
Meth.

Glu. + Glu 酸
Ph-ala.
+ Asp 酸
+ Cys.
Tyr.
Try.

図 21



Ala.

Pro.
Glu.
Glu 酸

図 18 血清 塩基性アミノ酸 pH 5.4

図 19 血清 酸性アミノ酸 pH 3.6

図 20 血清 中性アミノ酸 pH 1.5

図 21 血清 Proline pH 1.5



図 22

Orn.
Lys.
His.
Arg.



図 23

Gly.
Ala.
Cys.
Tau.
Glu 酸
Asp 酸



図 24

α-アミノ酪酸
Ser.
Val.
Leu. + I-leu.
Thr.
Meth.
Glu.
+ Glu 酸
Ph-ala.
+ Asp 酸
+ Cys.
Tyr.
Try.



図 25

Ala.
Pro.
Glu.
+ Glu 酸

図 22 胃粘膜 塩基性アミノ酸 pH 5.4

図 23 胃粘膜 酸性アミノ酸 pH 3.6

図 24 胃粘膜 中性アミノ酸 pH 1.5

図 25 胃粘膜 Proline pH 1.5

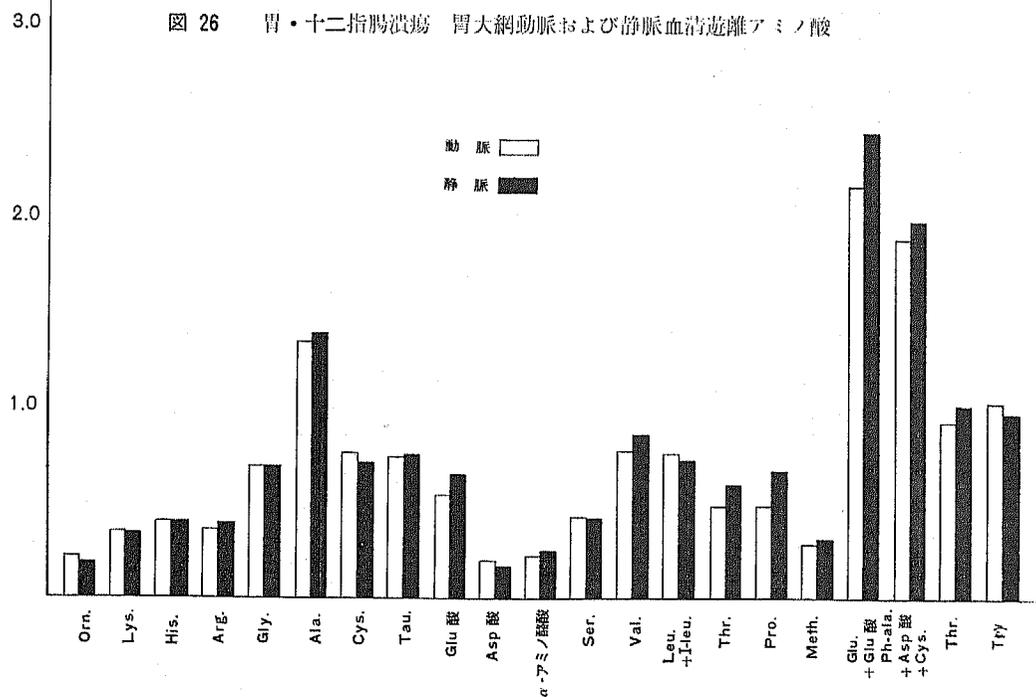
表 2

胃・十二指腸潰瘍および

		アミノ酸 (血清mg/100cc / 組織mg/100gm)		Orn.	Lys.	His.	Arg.	Gly.	Ala.	Cys.
疾患および部位別	症例数									
		胃・十二指腸潰瘍	胃大網動脈血清	16	0.21	0.35	0.40	0.36	0.69	1.31
	胃大網静脈血清	16	0.18	0.34	0.40	0.39	0.69	1.39	0.71	
	上腕動脈血清	8	0.28	0.58	0.51	0.33	0.76	1.45	0.67	
	正中静脈血清	8	0.26	0.58	0.54	0.34	0.82	1.70	0.69	
	胃体部粘膜	12	0.79	2.23	1.75	1.59	4.71	4.90	2.21	
	幽門部粘膜	12	0.76	2.53	1.90	1.42	5.40	6.93	2.31	
	十二指腸粘膜	8	0.66	2.19	1.31	1.54	6.14	9.01	3.35	
胃癌	胃大網動脈血清	12	0.21	0.42	0.45	0.38	0.92	1.13	0.87	
	胃大網静脈血清	12	0.19	0.45	0.41	0.36	0.71	1.08	0.82	
	上腕動脈血清	9	0.28	0.47	0.42	0.31	0.88	1.84	0.67	
	正中静脈血清	9	0.24	0.46	0.37	0.28	0.95	2.17	0.65	
	胃体部粘膜	8	0.80	1.84	1.81	1.50	4.69	5.48	1.65	
	幽門部粘膜	8	0.58	1.93	1.82	1.74	4.48	7.36	1.60	
	十二指腸粘膜	7	0.61	2.78	1.88	1.81	4.15	5.19	1.64	
	十二指腸組織	7	0.81	2.82	2.14	2.14	7.53	9.80	2.68	

mg/dl

図 26 胃・十二指腸潰瘍 胃大網動脈および静脈血清遊離アミノ酸



α-アミノ酪酸, Thr., Meth., Ph-ala., および Tyr. などとなる (表2, 図27)。

第3項 血清GOTおよびGPT

胃大網動脈血清GOTを測定したのは12例でその値

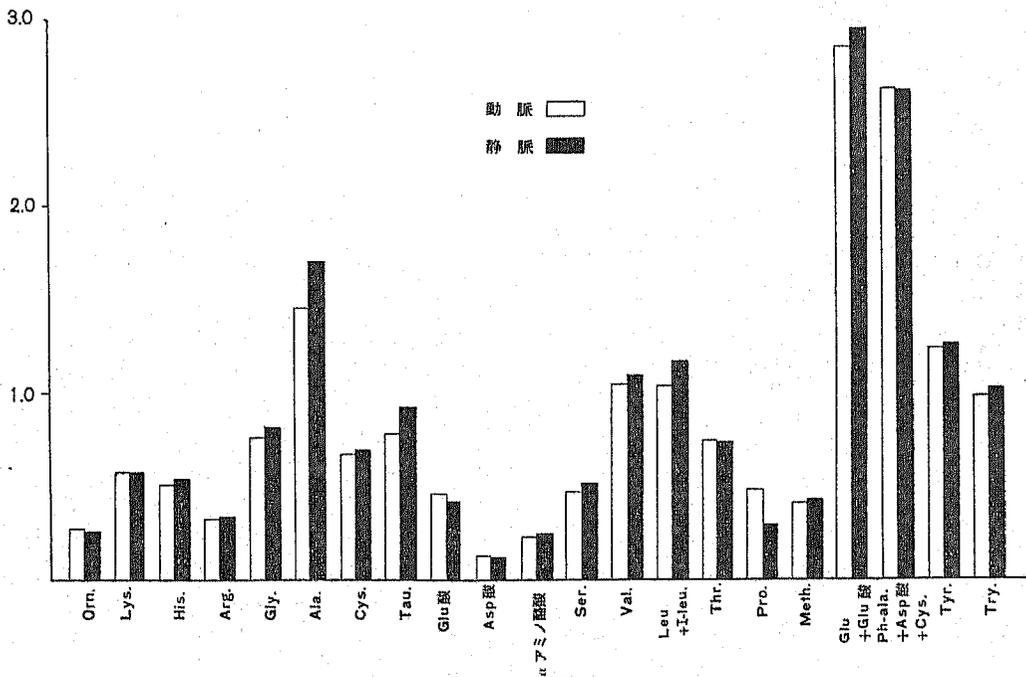
は平均18.8K. U. である。同様に12例の胃大網静脈血清GOTの平均21.5K. U. で、ともに正常範囲内にあるが静脈血清の方がやや高値を示している。更に12例について胃大網動脈血清GPTを測定すると、その値

胃癌の遊離アミノ酸濃度

Tau.	Glu 酸	Asp 酸	α アミノ酸	Ser.	Val.	Leu. + I-leu.	thr.	Pro.	Meth.	Glu. + Glu 酸	Phe-ala Asp 酸 Cys	Tyr.	Try.
0.74	0.54	0.20	0.23	0.43	0.78	0.76	0.49	0.49	0.29	2.16	1.89	0.93	1.03
0.75	0.65	0.17	0.25	0.42	0.86	0.72	0.60	0.67	0.31	2.44	1.98	1.01	0.97
0.78	0.46	0.13	0.23	0.47	1.04	1.03	0.74	0.46	0.41	2.84	2.62	1.24	0.98
0.92	0.42	0.12	0.24	0.51	1.09	1.16	0.73	0.29	0.43	2.94	2.61	1.26	1.02
52.43	21.36	8.05	0.64	2.23	2.83	3.58	2.31	2.80	1.38	38.40	12.31	3.96	10.07
55.03	32.58	11.89	0.69	1.97	3.39	3.72	2.52	2.74	1.68	47.67	15.44	3.62	9.59
35.18	28.30	11.57	0.86	2.29	2.70	3.47	2.07	3.74	1.99	36.21	17.02	4.98	8.72
1.12	0.48	0.18	0.23	0.47	0.72	0.68	0.54	0.75	0.40	1.81	1.78	0.81	0.98
1.23	0.45	0.20	0.26	0.42	0.73	0.72	0.52	0.69	0.37	1.64	1.89	0.91	1.08
1.06	0.60	0.13	0.26	0.47	0.98	1.06	0.74	0.25	0.38	2.47	1.98	1.13	0.82
0.92	0.44	0.14	0.27	0.54	1.08	1.16	0.75	0.33	0.45	2.62	2.69	1.17	0.82
44.48	19.35	7.21	0.46	1.98	2.33	3.38	1.84	1.28	1.41	28.45	9.98	4.04	9.40
46.90	23.00	10.18	0.49	2.18	2.98	4.46	1.98	1.40	1.90	32.70	10.73	3.78	9.88
34.39	17.75	5.12	0.57	2.28	2.75	3.90	2.08	1.58	1.65	24.11	10.41	4.68	6.66
50.33	35.64	12.13	0.76	2.27	4.96	8.26	3.63	2.67	2.04	55.47	17.53	5.60	10.86

mg/dl

図 27 胃・十二指腸潰瘍 上腕動脈および正中静脈血清遊離アミノ酸



は平均 10.2 K. U. であるが、胃大網静脈血清 GPT は 12 例平均 9.2 K. U. であり、ともに正常範囲内にはあるが静脈血清中の方が低い値を示している (表 3)。次に、上腕動脈血清 GOT は 7 例について測定しそ

の値は平均 17.8 K. U. であり、同様 7 例についての正中静脈血清 GOT は平均 18.3 K. U. でともに正常範囲内であるが、静脈血清中の方がわずかに高値を示した。

上腕動脈血清GPTは7例について測定したが、平均10.4 K.U. であり、正中静脈血清GPTは7例の平均値が9.9 K.U. であつて、静脈血清の方がわずかに低値を示していた(表4)。

表3 胃・十二指腸潰瘍
胃大網動脈および静脈血清 Transaminase (K.U.)

症 例	SGOT		SGPT	
	動 脈	静 脈	動 脈	静 脈
1 栗 ○	10.3	15.0	30.8	23.5
2 大 ○	24.0	44.0	3.0	2.0
3 山 ○	15.0	16.5	1.5	1.5
4 小 ○	18.0	24.0	1.5	1.5
5 橋 ○	21.0	19.0	9.0	6.5
6 筒 ○	26.5	28.0	19.0	21.0
7 宮 ○	16.0	16.5	4.0	4.1
8 中 ○	27.0	25.0	15.0	14.5
9 遠 ○	20.5	21.0	10.0	8.0
10 富 ○	13.5	13.0	18.5	18.0
11 二 ○	18.5	20.0	7.0	7.0
12 小 ○	15.0	15.5	3.5	3.2
平 均	18.8	21.5	10.2	9.2

表4 胃・十二指腸潰瘍
上腕動脈および正中静脈血清 Transaminase (K.U.)

症 例	SGOT		SGPT	
	動 脈	静 脈	動 脈	静 脈
1 百 ○	16.5	20.0	13.0	13.0
2 中 ○	22.2	22.0	17.8	18.0
3 富 ○	13.0	12.5	9.0	7.5
4 有 ○	31.2	31.8	5.0	4.5
5 百 ○	17.5	16.5	20.0	19.5
6 二 ○	12.5	15.0	5.0	4.5
7 小 ○	11.5	11.5	2.8	2.5
平 均	17.8	18.3	10.4	9.9

第4項 胃および十二指腸粘膜遊離アミノ酸(胃体部12例, 幽門部12例, および十二指腸8例)

各粘膜ともに Tau, Glu 酸, Asp 酸, Ala., Gly., Tyr., Leu.+I-leu., および Try. などの含有量が多い。とくに Tau. と Glu 酸の含有量が著しく多い。そのうち胃体部粘膜に最も多いアミノ酸は Orn., Arg., および Try. であり, 幽門部粘膜に多いアミノ酸は Lys., His., Tau., Glu 酸, Asp 酸, Val.,

Leu.+I-leu., Thr., および Glu.+Glu 酸であり, 更には十二指腸粘膜に多いアミノ酸は Gly., Ala., Cys., α-アミノ酪酸, Ser., Meth., Tyr., および Pro. である。Gly., Ala., Cys., α-アミノ酪酸, Meth., および Pro. などは体部粘膜に最も少なく, 幽門部, 十二指腸粘膜に次第に増加する傾向がある(表2, 図28)。

第2節 胃 癌

第1項 胃大網動脈並びに静脈血清遊離アミノ酸(12例)

動・静脈血清ともに Glu.+Glu 酸, Ala., Val., Leu.+I-leu., Thr., Tyr., および Try. などが多く, 胃潰瘍の場合と同様である。そのうち動脈血清に多いアミノ酸は Orn., His., Gly., Ala., Cys., Glu 酸, Ser., Meth., Glu.+Glu 酸, および Pro. などであり, 静脈血清中に多いものは Lys., Tau., α-アミノ酪酸, Leu.+I-leu., Tyr., および Try. などであり, 動脈並びに静脈血清中にはほ等しいものは Arg., Asp 酸, Val., および Thr., などである(表2, 図29)。

従つて動脈血清中に含有されているアミノ酸の数は静脈血清中より非常に多いことから, これらアミノ酸は癌組織で利用されていることを示し, また Tau. および α-アミノ酪酸など細胞内で生成されるものが静脈血清中に多く含まれていることが特徴的である。

第2項 上腕動脈血清と正中静脈血清遊離アミノ酸(9例)

動・静脈血清ともに Glu.+Glu 酸, Ala., Val., Leu.+I-leu., Tyr., および Try. が多い。動脈と静脈血清を比較すれば, 動脈血清に多いアミノ酸は Orn., His., Arg., Tau., Glu 酸などであり, 静脈血清中には Gly., Ala., Ser., Val., Leu.+I-leu., Meth., Glu.+Glu 酸, Tyr., および Pro. などが多く, 動・静脈血清中ほほ等しいアミノ酸は Lys., Cys., Asp 酸, α-アミノ酪酸, Thr., および Try. などである(表2, 図30)。

Glu 酸が動脈血清中に多いのは胃潰瘍の場合と同様であるが, 細胞内で生成され組織中に多く含有されている Tau. が動脈血清中に多いことは胃の動・静脈とは逆の関係にあり興味ある事実である。Glu.+Glu 酸は静脈血清中に多くこれまた胃の動・静脈血清とは逆の関係にある。

第3項 血清GOT並びにGPT

胃癌患者の胃大網動脈血清GOTは10例平均26.3 K.U. であり, 胃大網静脈血清GOTは10例平均27.6 K.U. でともに正常範囲にあるが胃潰瘍症例に比較し

図28 胃・十二指腸潰瘍 胃・十二指腸粘膜遊離アミノ酸

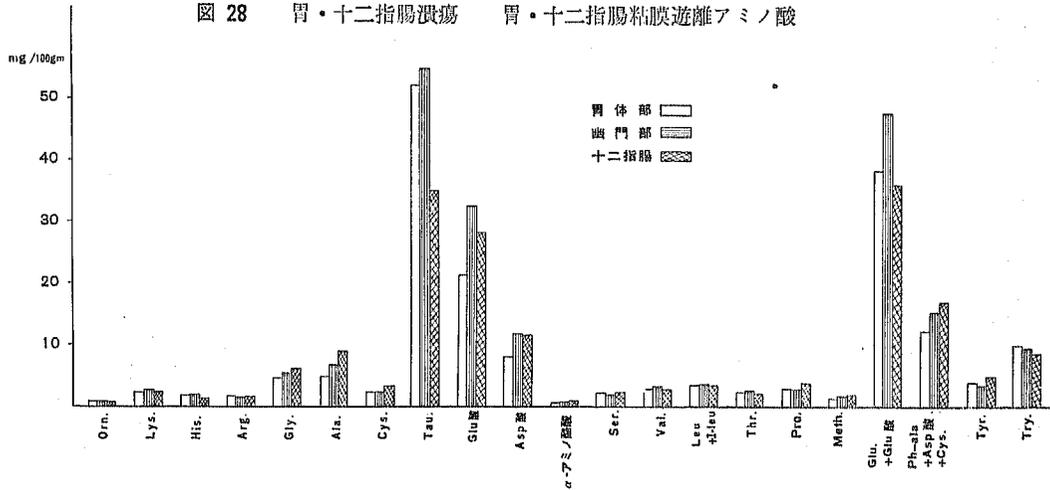
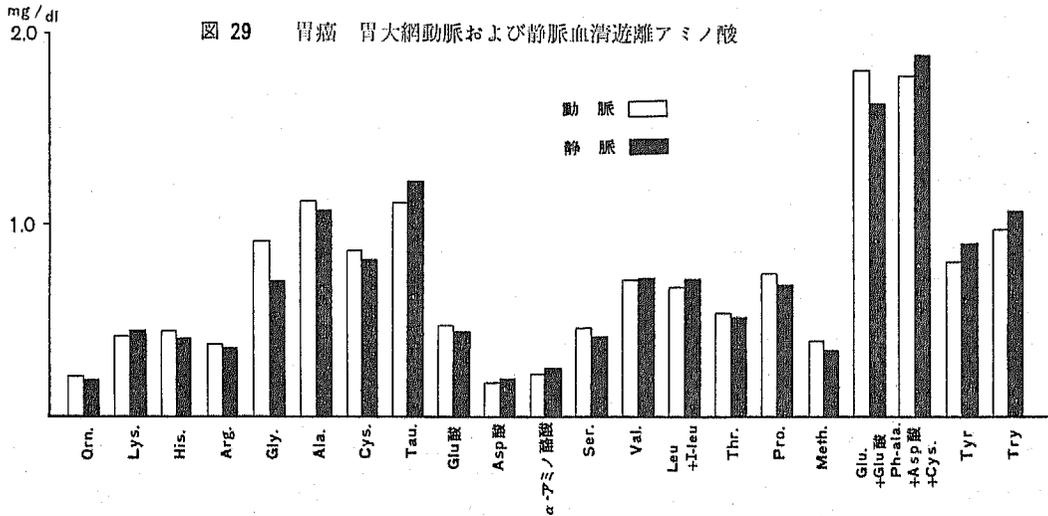


図29 胃癌 胃大網動脈および静脈血清遊離アミノ酸



てやや高く、しかも動脈血清より静脈血清に多い。これは胃潰瘍の場合と同様である。

胃大網動脈血清GPTは8例平均 23.7K.U. であり、胃大網静脈血清GPTは8例平均 24.2K.U. で、静脈血清中に高く、しかも胃潰瘍症例の約2倍の高値を示し、動・静脈比較では逆の関係にある(表5)。

上腕動脈血清GOTは10例平均 24.2K.U. であり、正中静脈血清GOTは10例平均 23.7K.U. であつて静脈血清の方が低い値を示す。これは静脈血清の高い胃大網動・静脈血清とは逆であり、また胃・十二指腸潰瘍症例とも逆の関係にある。

上腕動脈血清GPTは10例平均 11.9K.U. であり、正中静脈血清GPTは10例平均 12.3K.U. であつて静脈血清中に高く、胃・十二指腸潰瘍の場合とは逆の

関係にある(表6)。

第4項 胃・十二指腸粘膜および癌組織遊離アミノ酸

胃体部、幽門部、および十二指腸粘膜と癌組織に含まれている遊離アミノ酸の中で Tau, Glu 酸, Glu.+Glu 酸, Asp 酸, Ala, Gly, および Leu.+I-leu. などが多い。胃および十二指腸粘膜の部位別では幽門部の含有量が最も多い。しかし、癌組織内遊離アミノ酸の含有量は他の部位に比較してすべてのアミノ酸が豊富である(表2, 図31)。

第4章 考 按

ここに、実験方法について考察すると、血清あるいは組織の遊離アミノ酸の定量においてはその除蛋白操

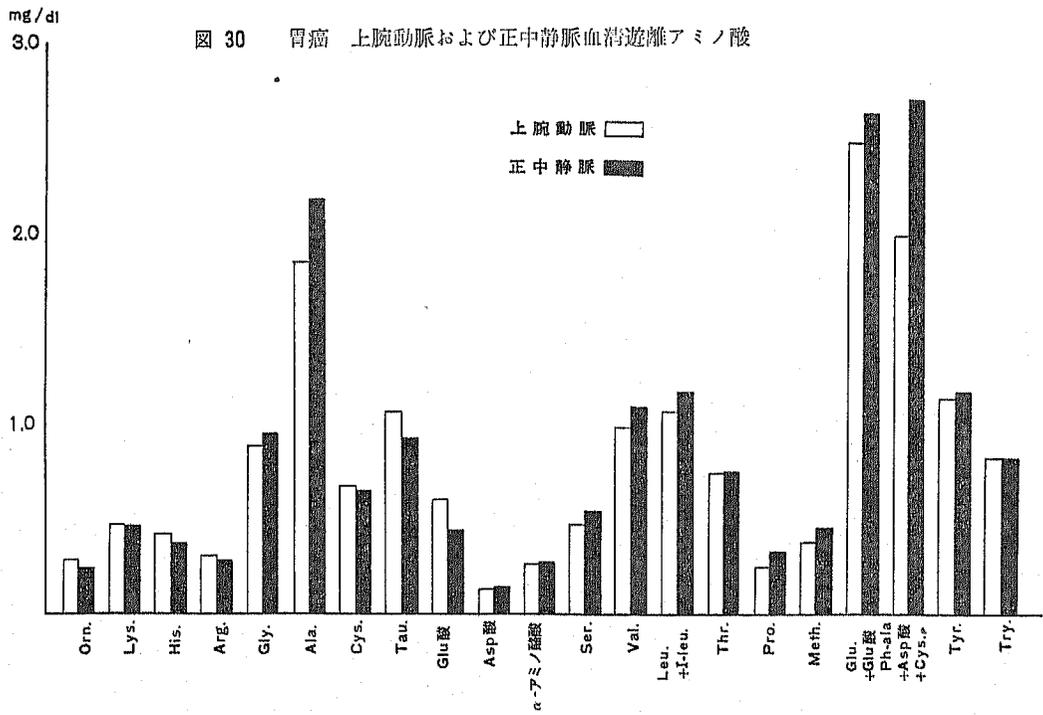


表 5 胃癌 胃大網動脈および静脈血清 Transaminase (K.U.)

症 例	SGOT		SGPT	
	動 脈	静 脈	動 脈	静 脈
1 山 ○	50.0	54.0	115.0	120.5
2 田 ○	31.0	25.5	—	—
3 吉 ○	15.5	15.0	—	—
4 岡 ○	13.0	25.0	10.0	5.0
5 山 ○ 地	19.0	20.0	6.0	7.5
6 高 ○	31.0	31.0	19.0	19.5
7 宮 ○	24.5	25.5	14.0	14.0
8 宮 ○	18.2	16.5	8.0	6.5
9 田 ○	21.5	27.0	3.5	3.2
10 井 ○	39.5	36.5	14.0	17.2
平 均	26.3	27.6	23.7	24.2

表 6 胃癌 上腕動脈および正中静脈血清 Transaminase (K.U.)

症 例	SGOT		SGPT	
	動 脈	静 脈	動 脈	静 脈
1 目 ○	26.0	26.8	29.0	31.5
2 坪 ○	17.0	14.5	5.0	8.5
3 小 ○	17.5	16.0	11.0	11.5
4 高 ○	40.5	41.0	22.0	20.0
5 三 ○	21.0	21.5	7.2	10.0
6 宮 ○	12.8	12.5	6.5	6.3
7 塩 ○	28.0	26.5	18.5	6.0
8 宮 ○	10.0	9.2	3.0	3.0
9 田 ○	27.5	27.5	4.7	4.0
10 井 ○	42.0	41.0	12.2	12.5
平 均	24.2	23.7	11.9	12.3

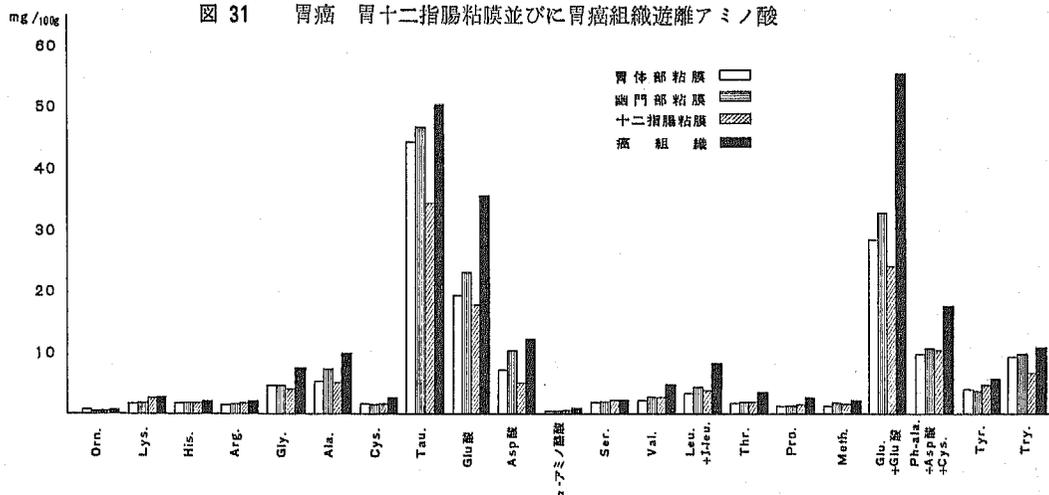
作が重要な因子となる。表7に示すごとく^{⑧⑨}アミノ酸濃度は一定していない。本実験ではアセトンで除蛋白を行つたが、他の成績に比較してやや低い値を示す。とくに、Glu. と Lys. が低い。しかし、アセトンあるいはアルコールによる除蛋白は操作が簡単のために臨床的にアミノ酸の変動をみるには適していると思われる。この実験で胃大網動・静脈血清中アミノ酸濃度が低いのは手術中輸液が行われているときに採血し

たことも影響したものと考えられる。

胃・十二指腸潰瘍について

胃・十二指腸潰瘍とアミノ酸の關係は治療面および胃液については数多くの研究があるが、それら疾患の血清と胃粘膜におけるアミノ酸の病態生理については二三の実験に接するのみである。井上^{⑩⑪}は血漿および血液のアミノ窒素量を測定し、正常よりやや多いが大差ないことを観察し、伊藤^⑫は胃潰瘍患者の血清中

図 31 胃癌 胃十二指腸粘膜並びに胃癌組織遊離アミノ酸



の遊離アミノ酸は正常血清中のそれらに比較して検出されるアミノ酸の種類および量が増加していると述べている。また川島ら³⁵⁾は高圧濾紙電気泳動法を用いて胃潰瘍の胃粘膜では第Ⅲ、第Ⅳ、および第Ⅸ分画が多く、第Ⅰおよび第Ⅱ分画の少ないことを述べている。著者も同様の方法を用いて、第1部で述べたごとく、血清および胃粘膜のアミノ酸の Pattern を測定し、Gly., Ala., Glu 酸、および Ph-ala.+Asp 酸+Cys. を含む分画の含有量の多いことを認めた。更に、第2部における実験で血清および粘膜遊離アミノ酸を単一のアミノ酸に分離して定量した胃・十二指腸潰瘍においては胃大網動・静脈血清遊離アミノ酸の中で Glu + Glu 酸, Ala., Val., および Leu. などが多く含まれている。これら成績は Stein³⁶⁾, Knauff³⁷⁾らの報告している正常静脈血漿中のアミノ酸濃度と同じ傾向を示している(表7)。ある臓器に分布している動・静脈血清に含まれているアミノ酸濃度を比較してその臓器におけるアミノ酸代謝を知ることは有用な手段とされている³⁸⁾。しかし、胃動・静脈血清のアミノ酸を比較した実験が見当たらないのであえてこれらの比較を試みた。その結果動脈血清中に含有量の多いアミノ酸は Orn., Cys., Asp 酸, Leu.+I-leu., および Try. であり、静脈血清中に多いアミノ酸は Arg., Ala., Val., Thr., Glu.+Glu 酸, Tyr., および Pro. である。そして動・静脈血清中に含有量のほぼ等しいものは Lys., His., Gly., Tau., α-アミノ酪酸, Ser., および Meth. である。必須アミノ酸の多くは、動脈血清中に多いか、動・静脈血清中にそれぞれほぼ等しく含まれている。静脈血清中に多いアミノ酸は Glu., Glu 酸, Ala., および Gly. など非必須アミノ

酸で代謝過程に生ずるものが多いことを示している。動脈血清中に多く含まれ、静脈血清中には少ないアミノ酸は組織に利用されていることが推測される。しかし、これらが必ずしも直ちに抗潰瘍性に作用するものではないらしい。他方、Gly.,³⁵⁾ Glu.³⁶⁾などは潰瘍治療効果が大きいとされているが、これらアミノ酸中には静脈血清中で濃度の高いものもある。細胞内で生成され、組織中に多く含まれている Tau. と α-アミノ酪酸が静脈血清に多くないことは組織から静脈へ移行する機序、例えば、組織の破壊、組織の代謝の旺盛なことなどの変化の少ないことを表わしているものと思われる。

上腕動脈および正中静脈血清遊離アミノ酸濃度では動・静脈血清ともに Glu.+Glu 酸, Ala., Val., および Leu. が多い。これは胃の動・静脈の場合と同様である。更に動・静脈血清と比較すれば Glu 酸が動脈血清に多いが、静脈血清中に少ないのは特徴的である。静脈血清中に含有量の多いアミノ酸は His., Arg., Ala., Tau., Ser., Val., Leu.+I-leu., Glu.+Glu 酸, および Try. などであり、ほとんどすべてのアミノ酸は静脈血清に多いかあるいは動静脈に差がない。動静脈血清間のアミノ酸濃度の差はアミノ酸が動脈から静脈へそのまま移行したと仮定すると、その間に水分が吸収されるので静脈中の濃度が上昇するのが当然であり、ここに示される静脈血清中のアミノ酸濃度が高いことは、その一端を物語るかも知れないが、また組織内で生成されて静脈系に移行したアミノ酸もあり、Glu 酸は、筋、皮膚などでその需要の多いことを表わしている。

胃大網動・静脈遊離アミノ酸との差異は臓器のアミ

ノ酸代謝にそれぞれ特徴あることを示している。

血清GOTおよびGPT

胃大網動・静脈血清GOTはそれぞれ12例平均18.8 K. U., 21.5 K. U. であり、胃大網動・静脈血清GPTはそれぞれ12例平均 10.2 K. U., 9.2 K. U. である。また上腕動脈および正中静脈血清GOTは7例平均 17.8 K. U., 18.3 K. U. であり、他方GPTはそれぞれ7例平均 10.4 K. U., 9.9 K. U. のごとく血清GOT, GPTともに正常値を示している。Chinskyら¹⁷⁾

は血清GOTは急性胃腸炎、十二指腸潰瘍では正常であつたと述べており、中沢¹⁸⁾も胃・十二指腸潰瘍ではほとんど正常値を示すと報告している。他方大塚¹⁹⁾は胃・十二指腸潰瘍患者の血清GOTは正常値の上限ないしは正常値よりやや高い値を示すものが多いと述べている。また動・静脈血清GOTを比較すると静脈血清中に軽度の上昇を示している。平井²⁰⁾によれば血清Transaminaseは組織から少量が流出してきたものと考えると都合がよいとし、正常では組織細胞の透過

表 7 正常血清遊離アミノ酸濃度

	I	II	III	IV	V
Ornithine	0.45 ± 0.07	0.18 ± 0.10	0.62 ± 0.00	0.62 - 0.76 (0.72)	0.27 ± 0.10
Lysine	1.70 ± 0.19	1.42 ± 0.07	2.53 ± 0.22	2.51 - 3.02 (2.72)	1.08 ± 0.27
Histidine	1.29 ± 0.23	0.17 ± 0.08	2.46 ± 0.25	0.79 - 1.48 (1.15)	0.96 ± 0.20
Arginine	1.89 ± 0.18	1.10 ± 0.42	1.66 ± 0.16	1.22 - 1.93 (1.51)	1.15 ± 0.34
Glycine	0.37 ± 0.19	1.34 ± 0.01	1.77 ± 0.15	1.34 - 1.73 (1.54)	1.25 ± 0.07
Alanine	1.42 ± 0.48	2.62 ± 0.57	2.78 ± 0.73	3.01 - 3.73 (3.41)	2.62 ± 0.33
Cystine	1.27 ± 0.49	1.36 ± 0.03	1.37 ± 0.10	0.94 - 1.18	1.11 ± 0.29
Taurine	1.12 ± 0.43	1.55 ± 0.15	1.83 ± 0.55	0.41 - 0.82 (0.55)	0.51 ± 0.08
Glutamic acid	0.63 ± 0.14	0.44 ± 0.08	1.00 ± 0.35	0.43 - 1.15 (0.70)	0.52 ± 0.22
Aspartic acid	0.49 ± 0.05	0.26 ± 0.15	0.27 ± 0.06	0.01 - 0.07 (0.03)	
Serine	0.67 ± 0.05	1.02 ± 0.16	0.32 ± 0.06	1.01 - 1.25 (1.12)	0.95 ± 0.13
Valine	1.05 ± 0.07	1.59 ± 0.16	1.08 ± 0.11	2.37 - 3.71 (2.88)	2.12 ± 0.26
Leucine	1.80 ± 0.35	1.70 ± 0.37	2.28 ± 0.20	1.42 - 2.30 (1.69)	1.71 ± 0.24
Threonine	1.15 ± 0.13	1.97 ± 0.19	2.60 ± 0.25	1.21 - 1.72 (1.39)	1.42 ± 0.19
Proline	1.74 ± 1.43	1.13 ± 0.45	1.47 ± 0.11	1.84 - 3.34 (2.36)	1.92 ± 0.31
Methionine	0.48 ± 0.19	1.01 ± 0.45	1.01 ± 0.31	0.33 - 0.43 (0.38)	0.38 ± 0.03
Glutamine + Glutamic acid	3.78 ± 0.79	3.07 ± 0.60	6.16 ± 1.30	(GluNH ₂) (8.30)	(GluNH ₂) 6.99 ± 1.46
Tyrosine	0.89 ± 0.1	1.08 ± 0.13	1.13 ± 0.20	0.81 - 1.45 (1.03)	1.32 ± 0.17
Tryptophane	1.70 ± 0.2	1.33 ± 0.12	1.41 ± 0.19	(1.11)	

- I : 血清 4例 除蛋白, アセトン, 除脂質, エーテル
 II : 血清 3例 除蛋白, アセトンメタノール, 除脂質, エーテル
 III : 血清 2例 除蛋白, アセトン塩酸, 除脂質, エーテル
 IV : 血漿 5例 除蛋白, ピクリン酸, Eleutionchromatography (Stein and Moore)²⁰⁾
 V : 血漿 除蛋白, アセトン塩酸, Paper Chromatography (Knauff u. Schabert)²¹⁾

性が一定限度に調節されているか、一定の速度で細胞崩壊が起つていて常時一定量の酵素が流血中に現われるか、あるいは疾患時例えば壊死や炎症のような組織崩壊が高まって多量の酵素が血流中に現われると考えれば、血清中の酵素量は組織崩壊の程度を物語るとしていることからみても、胃・十二指腸潰瘍では組織崩壊が軽度なことを表わしているものと考えられる。血清GPTを動・静脈間で比較すると胃および上肢においてはともに静脈血清中に少ないがその原因については不明である。

胃・十二指腸潰瘍における粘膜遊離 アミノ酸

胃体部、幽門部、および十二指腸粘膜ともに、Tau, Glu 酸, Glu.+Glu 酸, Asp 酸, Ala., Gly., および Leu.+I leu. などの含有量が多く、特に、Tau. と Glu 酸が著しい。Awapara ら^④は各臓器に Tau, Glu., および Asp 酸などが多量に含まれていることを認めており、また Tallen ら^⑤は猫の組織中に Tau., Glu 酸, Asp 酸, および Ala. が多いことを報告している。Emmrich^⑥は各臓器に独特の Pattern があるが、なかでも Tau, Glu 酸, および Gly. などが多いとしている。

粘膜遊離アミノ酸を部位別に濃度差を比較すれば、体部に最も多いアミノ酸は Orn., Arg., および Try. であり、幽門部に多いものは Lys, His, Tau., Glu 酸, Asp 酸, Val, Leu.+I-leu., Thr., および Glu.+Glu 酸であり、十二指腸では Gly., Ala., Cys., α -アミノ酪酸, Ser., Meth., Tyr., および Pro. である。また、Gly., Ala., Pro., Cys., および Meth. などは胃体部、幽門部、十二指腸に移行するに従って増加する傾向があるので、消化性潰瘍発生に対して抵抗性もつアミノ酸であろうと考えられる。Bocobo^④らは各臓器間のアミノ酸含有量の著明な差異がみられるのは、この特殊な組織の活動性と機能の反映であると述べているごとく、胃の各部位においてアミノ酸含有量の差があるのは、その部位の組織学的構造とともに特殊な作用を示しているものと考えられる。

胃癌について

胃癌患者のい瘦は特徴的な臨床像の一つである。山村^④によれば癌が小さいときは食餌から癌の構成素材が供給されるので癌と他の組織が外来性の窒素をわけあつている時期であり、癌が増大してくれば癌を構成する窒素は宿主体内のプールからも動員される。そのため次第に宿主の蛋白質代謝は大きく負に傾くが、癌に関しては正の窒素平衡を維持する。このようにして宿主は悪液質に陥るという。胃は消化器の中で

食物の貯溜と代謝の重要臓器であるためにこの機能の脱落は直ちに癌を構成するアミノ酸が体内の蛋白質およびアミノ酸プールから動員されることとなる。

従来、胃癌その他癌患者の血清アミノ酸量は正常人より多量に含まれているといわれるが^④、胃大網動脈並びに静脈血清遊離アミノ酸中には Glu.+Glu 酸, Ala., Val., Leu.+I-leu., および Thr. が多く含まれている。この事実は胃・十二指腸潰瘍と同様の傾向を示すものである。しかし胃大網動脈血清アミノ酸についてそれぞれの量を胃・十二指腸潰瘍と比較検討すると Lys., His., Gly., Cys., Tau., Ser., Thr., Pro., および Meth. は胃癌に多く、Ala., Glu 酸, Val., Leu.+I-leu., Glu.+Glu 酸, Tyr., および Try. は胃癌に少ない。

更に胃癌の胃大網動・静脈血清アミノ酸を比較すれば、動脈中に多く含まれているアミノ酸は Orn., His., Gly., Ala., Cys., Glu 酸, Ser., Meth., Glu.+Glu 酸, および Pro. であり、静脈血清中に多いアミノ酸は Lys., Tau., α -アミノ酪酸, Leu.+I-leu., Tyr., および Try. などであり、動静脈血清中にはほぼ等しい量をもつアミノ酸は Arg., Asp 酸, Val., および Thr. などである。動脈血清中に豊富で静脈血清中に少ないアミノ酸が潰瘍に比較してその数が多いが、これはそれらアミノ酸が癌組織において利用されていることを示すもので、特に Glu.+Glu 酸, Gly., および Ala. に著しい。更にこれらアミノ酸は胃・十二指腸潰瘍では静脈血清中に多く含まれているものである。Rouser^⑦は白血病の患者で血漿 Glu 酸の上昇と Glu. の低下する傾向を報告している White ら^⑧も同様の現象をみとめている。Wu ら^⑨はラツテを使用した癌の実験で遊離アミノ酸濃度の変動は腫瘍が小さいときには血漿あるいは組織に現われないが、腫瘍が比較的大きくなると測定された大多数の遊離アミノ酸濃度は血漿と肝組織の中に増加し筋中では減少した。しかし Glu. の濃度だけは血漿、肝、および筋に常に減少しており、このような変動の原因として Glu. 合成が損われていることを推測して Glutamine synthetase と Glutamyl transferase の活性度が腫瘍を持つたラツテで減少することを明らかにし、その減少は腫瘍の大小に関係しないと述べている。また Roberts^⑩はマウスの腹水中に注入された Glu. は速やかに腫瘍細胞によつて代謝されることを示した。本実験では Glu. は胃・十二指腸潰瘍に比較して胃大網動脈血清中に少なく、胃大網動・静脈血清の比較でも胃・十二指腸潰瘍とは逆に静脈血清中に少ないことは Glu. の合成が阻害され、また癌組織での吸収も大き

いことを示すものと考えられる。他方、Glu 酸は癌患者に増加するとされている。Ayengar⁶⁰らは Glu. 代謝の過程を抑制する物質について研究した結果 Glu. の利用を抑制する物質は存在しないが、Glu 酸の利用を抑制する物質のあることを発見した。本実験では上肢の動・静脈では Glu 酸は胃・十二指腸潰瘍例に比べて胃癌例に多いが、胃動脈血清では両者はほぼ等しい。動・静脈血清を比較すれば Glu 酸は動脈より静脈血清で減少している傾向がみられ、胃癌組織その他の組織で Glu 酸が利用されていることを示している。次に、Tau, α -アミノ酪酸など細胞内に生成され組織中に多量に見出されるアミノ酸は胃大網動脈血清よりも静脈血清中に多く認められた。胃潰瘍では胃大網動脈静脈差がほとんどないのに比較して胃癌例ではその差が大きいことは組織の崩壊が大きいことを示している。

胃癌患者の上腕動脈および正中静脈血清遊離アミノ酸の中では Glu.+Glu 酸, Ala., Val., Leu.+I-leu., Tyr., および Tau. などの含有量が多く、胃・十二指腸潰瘍とほとんど同じ傾向を示しているが、上腕動脈血清アミノ酸について胃癌と胃・十二指腸潰瘍を比較すると、Gly., Ala., Tau., および Glu 酸は胃癌に多く、Cys., His., Val., Pro., Glu.+Glu 酸, Tyr., および Try. は少ない。同様胃大網動脈血清遊離アミノ酸について胃癌と胃・十二指腸潰瘍を比較すれば必ずしも胃癌に過アミノ酸血症がみられるとはいえない。胃癌における上腕動脈と正中静脈血清遊離アミノ酸を比較すれば動脈血清中には Orn., His., Arg., Tau., および Glu 酸が多く、静脈血清中には Gly., Ala., Ser., Val., Leu.+I-leu., Meth., Glu.+Glu 酸, Tyr., および Pro. などが多く、動・静脈血清ほぼ等しいアミノ酸は Lys., Cys., Asp 酸, α -アミノ酪酸, Thr., および Try. であつた。胃では動脈血清中に多く静脈血清中に少ない Glu.+Glu 酸が上肢では静脈血清中に多くなっていることは、上肢では Glu. が胃におけるほど直接利用されていないことを示している。また特徴的なことは胃では静脈血清中に多かつた Tau. が上肢では動脈血清中に多く含まれていることである。元来 Tau. は含硫アミノ酸代謝の最終産物である⁶¹。Awapara⁶²によれば Tau. は Cys., Cystein をして間接的に Meth. から生成され、Tau. の直接的な前物質は 2-Aminoethane sulfinic acid であり、2-Aminoethane sulfinic acid は Decarboxylation によつて Cystein sulfinic acid から生成されると述べている。Frendo⁶³らは人の血小板中の Tau. は Cystein sulfinic acid と Hypotaurine

を通つて Cystein から生成されることを観察している。また Tau. は多くの器官のアミノ酸分画の最大の要素であることを示す。心臓では最高値を示し、肝では Tau. の濃度に驚異的変動を示す。そして多くの臓器における Tau. の大量の存在は二三の、あるいはすべての含硫アミノ酸の活動的代謝の結果として説明され、胃の各部位および癌組織では最高濃度を示した。Tau. は胃の動・静脈中静脈血清の方に多く含まれ、ことに胃癌例に多い。癌組織における代謝の亢進、あるいは組織の崩壊によるものと思われる。しかし、上肢の動・静脈では逆の関係になつており、上肢の各組織で Tau. が利用されることをも示している。Portman⁶⁴は低蛋白食で飼育したラットは高蛋白食で飼育したラットより多くの Tau, S³⁵ を吸収することを認めており、癌患者のごとく低蛋白血症においては上肢などでも Tau. が吸収利用されていることが推測できる。Bowden ら⁶⁵は Plasmocid の注射後のラットの筋に生じた形態学的変化は、Serum transaminase activity と Tau. の尿中排泄に相関々係があることを報告しているが、本実験においても胃動脈と上肢動脈の血清 GOT と Tau. の関係は同様の増減をしている点ともに組織の傷害の程度を示すものと思われる。

胃癌における血清 GOT と GPT

胃大網動脈並びに静脈血清 GOT の10例の平均はそれぞれ 26.3 K. U., 27.6 K. U. でやや静脈血清に高い結果を得たが、胃潰瘍に比較して軽度ながら高単位を示した。胃大網動脈並びに静脈血清 GPT はそれぞれ 23.7 K. U., 24.2 K. U. であり、胃潰瘍の 10.2 K. U., 9.2 K. U. に比較してかなり高単位である。

上腕動脈および正中静脈血清 GOT は同様それぞれ 24.2 K. U., 23.7 K. U. であり動脈静脈差はほとんどないがわずかに動脈血清が高い。血清 GPT は上腕動脈で 11.9 K. U., 正中静脈では 12.3 K. U. でほとんど変動が認められなかつた。White ら⁶⁶は担癌ラットで Aspartic glutamic transaminase の変化は明白であり、GOT 活性の増加は新生物が宿主によつて支持されるとき宿主の中に Glu 酸の産生が増強されることを示し、また Alanine glutamic transaminase にみられる有意の変化は腫瘍の成長から生じないことを観察している。胃癌における Transaminase は正常値にありとするものが多い。しかし大塚⁶⁷は胃癌患者における血清 GOT および GPT は正常値よりかなり高い値を示すものが多いことを述べているが、本実験でも軽度に上昇していた。二杉⁶⁸は胃癌肝転移で GOT, GPT ともに上昇することを認め、肝転移の

診断に必要であると強調しているが、この意見に賛成するものが多く²⁹⁾³⁵⁾³⁶⁾、著者の症例でも肝転移のあったものでは血清GOT, GPTともに高値を示していた。

胃粘膜, 十二指腸粘膜, および癌組織の遊離アミノ酸には Tau., Glu 酸, Asp 酸, Ala, Gly., および Leu.+I-leu. などが多く含まれている。そして癌組織の遊離アミノ酸の含有量は他の部に比較して非常に多い。Zamcnik³⁵⁾らは健康な構造の場合に比較して悪性腫瘍内には遊離アミノ酸が高濃度に存在している。奥野³⁶⁾は胃潰瘍周辺組織と胃癌組織のアミノ窒素を定量して胃癌組織に多い成績を得ている。更に Robertsら³⁴⁾は腫瘍組織に最も高濃度に見出されるアミノ酸は Tau., Glu 酸, Gly., および Ala. などであるが, α-アミノ酪酸, Ethanol amine, Ph-ala., His., Lys., および Meth. は少なく, Glu. は発見できないことが多いと述べている。Smithら³⁵⁾は Tau., Ethanol Amine Phosphate, Gly., および Glu 酸が最も豊富であり, Pro., Asp 酸, Ser., Thr. は少なく, Ala. は変動があることを記述している。腫瘍組織においては Glu. の減少は特徴のあることであるが, 抵抗性のある宿主, あるいは線照射, 化学療法を行うと Glu. の濃度が上昇することがみとめられている³⁶⁾。更に Emmlich³⁴⁾は胃癌患者の胃粘膜に比較して胃癌組織には Gly と Ser. の増加, Glu 酸の減少, と比較的大量の Ala. を認めている。Clotten³⁷⁾は胃癌と直腸癌において Arg. が著明に低下し, His. も有意の低値を示すが, その他の塩基性および中性アミノ酸は正常組織に対して不変であると記載している。一般に各組織のアミノ酸含有量は定性定量的に特徴ある Organspektrum を有するが新生物の組織はその発生組織に関係なく多くの点で遊離アミノ酸の非常に類似した構成を示すといわれているが, Suberlich³⁸⁾は腫瘍のアミノ酸構成は正常の腫瘍前の組織によく類似しているとのべている。著者の成績は癌組織のアミノ酸は他の部位の粘膜に比較して非常に濃度が高く, しかも胃大網・動静脈比較で見たように動脈血清から多くのアミノ酸を吸収して濃縮したことを表わしている。胃癌組織遊離アミノ酸の Pattern からみると, 体部, 幽門部のそれと類似しているので癌組織のアミノ酸構成は正常組織ときわだつて異つていとは考えられない。

第5章 結 語

第 1 部

昭和36年10月から昭和37年4月に至る胃・十二指腸

潰瘍16例, 胃癌9例について胃大網動・静脈遊離アミノ酸および胃体部, 幽門部, 十二指腸粘膜並びに胃癌組織遊離アミノ酸を高電圧濾紙泳動法により定量分析した。

(1) 胃・十二指腸潰瘍では胃大網動・静脈ともに第Ⅶ分画 (Pro., Meth., Glu 酸), 第Ⅳ分画 (Ala.), 第Ⅴ分画 (Ser., Val.), および第Ⅷ分画 (Ph-ala., Asp 酸, Cys.) の含有量が多い。分画濃度百分率による動・静脈比較では第Ⅰ分画 (Lys.), 第Ⅲ分画 (Gly.), 第Ⅴ分画 (Ser., Val.), および第Ⅷ分画 (Ph-ala., Asp 酸, Cys.) は動脈血清中に多く, 第Ⅳ分画 (Ala.), 第Ⅷ分画 (Pro., Meth., Glu 酸), および第Ⅸ (Tyr.) などは静脈血清中に多い。

(2) 胃・十二指腸潰瘍における粘膜では第Ⅷ分画 (Pro., Meth., Glu 酸) が非常に多いことが目立ち, 第Ⅷ分画 (Ph-ala., Asp 酸, Cys.), 第Ⅸ分画 (Tyr.), 第Ⅹ分画 (Try.) は胃体部に多い。胃体部に比較して幽門部, 十二指腸粘膜で第Ⅰ分画 (Lys.), 第Ⅱ分画 (His., Arg.), 第Ⅲ分画 (Gly.), および第Ⅳ分画 (Ala.) が次第に多くなる傾向がみられる。これらは粘膜の形態学的変化に伴つて生じたアミノ酸 Pattern の差異であると考えられる。

(3) 胃癌例の胃大網動・静脈血清遊離アミノ酸 Pattern も胃潰瘍のそれと同様の Pattern が認められた。胃体部, 幽門部粘膜, および癌組織のアミノ酸 Pattern を比較すれば癌組織に Glycine を含む分画が他の粘膜中より多い。

第 2 部

昭和38年6月から昭和39年3月までに胃切除を行った患者の中から胃・十二指腸潰瘍25例, 胃癌25例を選び胃大網動・静脈, 上腕動脈, および正中静脈血清遊離アミノ酸濃度を定量し, 血清GOTとGPTを測定した。また, 切除した胃粘膜 (体部, 幽門部), 十二指腸粘膜, および癌組織の遊離アミノ酸濃度を定量した。

(1) 胃・十二指腸潰瘍について

(a) 胃大網動・静脈血清遊離アミノ酸では Glutamine+Glutamic acid, Alanine, Valine, Leucine+Isoleucine, Tyrosine, および Tryptophane が多い。動・静脈血清の比較で, 動脈血清に多いアミノ酸は Ornithine, Cystine, Aspartic acid, Leucine+Isoleucine, および Tryptophane などであり, 静脈血清に多いアミノ酸は Arginine, Alanine, Glutamic acid, Valine, Threonine, Glutamine+Glutamic acid, Tyrosine, および Proline などである。

(b) 上腕動脈および正中静脈血清遊離アミノ酸では動・静脈血清ともに Glutamine+Glutamic acid, Alanine, Valine, Leucine+Isoleucine, Tyrosine, および Tryptophane などが多く含まれている。動・静脈の比較で、動脈血清中に多いアミノ酸は Glutamic acid と Proline の2種類だけで他のアミノ酸は静脈血清中に多いか、あるいは動・静脈は \times 等しい。

(c) 血清 GOT および GPT

胃大網動・静脈血清 GOT はそれぞれ 18.8 K.U., 21.5 K.U. でともに正常範囲にあるが、静脈血清にやや高く、血清 GPT はそれぞれ正常範囲にあるが静脈血清でやや低い。上腕動脈と正中静脈血清 GOT はそれぞれ 17.8 K.U., 18.3 K.U., GPT はそれぞれ 10.4 K.U., 9.9 K.U. でそれぞれ動静脈は \times 等しい。

(d) 胃および十二指腸粘膜遊離アミノ酸、各部位ともに、Taurine, Glutamic acid, Aspartic acid, Alanine, Glycine, Tyrosine, Leucine+Isoleucine, および Tryptophane などの含有量が多い。部位別では幽門部にアミノ酸が豊富である。Glycine, Alanine, Cystine, α -Aminobutylic acid, Methionine, および Proline は胃体部、幽門部、そして十二指腸に移行するにしたがつて増量する傾向がみられた。

(2) 胃癌について

(a) 胃大網動・静脈血清遊離アミノ酸では Glutamine+Glutamic acid, Alanine, Valine, Leucine+Isoleucine, Threonine, Tyrosine, および Tryptophane などの含有量が多い。動・静脈比較では、動脈血清中に多いアミノ酸は Ornithine, Histidine, Glycine, Alanine, Cystine, Glutamic acid, Serine, Methionine, Glutamine+Glutamic acid, および Proline などであり、静脈血清中には Lysine, Taurine, α -Aminobutylic acid, Leucine+Isoleucine, Tyrosine, および Tryptophane などが多い。胃潰瘍に比較して、動脈血清中に多く含有されているアミノ酸は数多い。特に Glutamine+Glutamic acid が著しい。これらアミノ酸は癌組織に吸収されていることを表わしている。

また、特徴として、Taurine および α -Aminobutylic acid など細胞内に生成される物質が静脈血清中に多く含有されている。

(b) 上腕動脈および正中静脈血清遊離アミノ酸では、動・静脈血清ともに Glutamine+Glutamic acid, Alanine, Valine, Leucine+Isoleucine,

Tyrosine, および Tryptophane などが多く含まれている。動静脈血清の比較では、動脈血清中に多いアミノ酸は Ornithine, Histidine, Arginine, Taurine, および Glutamic acid などであり、静脈血清中に多いものは Glycine, Alanine, Serine, Valine, Leucine+Isoleucine, Methionine, Glutamine+Glutamic acid, Tyrosine, および Proline などである。Taurine は動脈血清中に多い。これは胃大網動・静脈血清とは逆の関係にあり胃潰瘍との鑑別に使用しようとする。

(c) 血清 GOT と GPT

胃大網動・静脈血清 GOT はそれぞれ 26.3 K.U., 27.6 K.U. で正常範囲内にあるが、胃潰瘍に比較してやや高く、血清 GPT はそれぞれ 23.7 K.U., 24.2 K.U. で胃潰瘍症例に比較して約2倍高値を示した。GOT, GPT ともに静脈血清にやや高い。

上腕動脈と正中静脈血清 GOT はそれぞれ 24.2 K.U., 23.7 K.U. であり、胃・十二指腸潰瘍群より高く、動静脈差はほとんどないが、やや動脈側に高値を示した。血清 GPT はそれぞれ 11.9 K.U., 12.3 K.U. で胃・十二指腸潰瘍群よりやや高い。動・静脈差はほとんどない。

(d) 胃・十二指腸粘膜および癌組織遊離アミノ酸では Taurine, Glutamic acid, Glutamine+Glutamic acid, Alanine, Glycine, および Leucine+Isoleucine などが多く含まれている。部位別では癌組織遊離アミノ酸の含有量は他の部位に比較して定量した全種類のアミノ酸が豊富である。

第6章 文 献

- ①Roberts E., & Frankel S.: Cancer Res., 9: 645, 1949 ②井上正二郎: 熊本医誌, 30: 12, 昭30 ③伊藤隆一・他: 日内会誌, 41: 671, 昭28 ④太田盛造: 日消会誌, 49: 16, 昭27 ⑤太田盛造: 日消会誌, 50: 30, 昭30 ⑥川島健吉・他: 日消会誌, 58: 104, 昭36 ⑦Clotten R.: Hochspannungselektrophorese, 404, 1962. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. ⑧Emmrich R., & Götze E.: Zschr. Inn. Med., 10: 1046, 1955 ⑨宮本 璋・他: 生化学, 29: 731, 1957 ⑩小井手寿美: お茶の水医誌, 7: 948, 昭34 ⑪Bell D. J., et al.: Biochem. J., 71: 355, 1959 ⑫伊藤泰正: お茶の水医誌, 61: 961, 昭33 ⑬丹下 穹: 外科の領域, 7: 508, 昭34 ⑭小井手寿美: お茶の水医誌, 7: 1335, 昭34 ⑮伊藤泰正: お茶の水医誌, 7: 618, 昭34 ⑯Opienska B. J.: Chemia Anal., 2:

- 123, 1957 ⑩Dose K., und Caputo A.: Biochem. Zschr., 328: 376, 1956 ⑪Dose K.: Biochem. Zschr., 329: 416, 1957 ⑫Cook E. K., & Luscombe M.: J. Chromat., 3: 75, 1960
- ⑬原田儀一郎・他: お茶の水医誌, 10: 57, 昭37
- ⑭Atfield G. M., & Mooris C. J. O. R.: Biochem. J., 81: 606, 1961 ⑮Heilmeyer L., et al.: Klin. Wschr., 32: 831, 1954 ⑯Hambraeus L.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 13: 74, 1961 ⑰菅野浩・他: 内分泌と代謝, 1: 160, 1958 ⑱Spengler G. A., & Knedel M.: Klin. Wschr., 13: 389, 1956
- ⑲Gorbach G., & Demmel H.: Mikrochim. Acta, 7-8: 1276, 1956 ⑳Reitman S., & Frankel S.: Am. J. Clin. Path., 28: 56, 1956 ㉑小田正幸・坂田泰昭: 臨床検査, 4: 145, 1960 ㉒武内重五郎・原田 尚: 最新医学, 16: 32, 昭36 ㉓Stein W. H., & Moore S.: J. Biol. Chem., 190: 103, 1951
- ㉔Knauff H. G., et al.: Hoppe-Seyler's Zschr. Physiol. Chem., 316: 186, 1959 ㉕井上正二郎・他: 日外会誌, 56: 634, 昭36 ㉖川島健吉・他: 日消会誌, 58: 998, 1961 ㉗Mellinkoff S. M., et al.: Gastroenterology, 30: 780, 1959
- ㉘Cornell A.: Gastroenterology, 31: 505, 1956
- ㉙山形徹一・他: 臨床内科小児科, 18: 221, 1963
- ㉚Chinsky M., et al.: J. Lab. Chim. Med., 47: 108, 1956 ㉛中沢玲子: お茶の水医誌, 9: 174, 昭36 ㉜大塚敏文: 日外会誌, 63: 272, 昭37
- ㉝平井秀松: 病態生化学, 151, 昭37, 文光堂, 東京
- ㉞Awapara J., et al.: Biochim. Biophys. acta, 5: 457, 1950 ㉟Tallen H. H., et al.: J. Biol. Chem., 211: 927, 1954 ㊱Emmrich R., & Götze E.: Zschr. Inn. Med., 23-24: 1124, 1955
- ㊲Bocobo D. L. et al.: Arch. Biochem., 40: 448, 1952 ㊳山村雄一: 代謝, 1: 328, 1964 ㊴Wu C., & Bauer J. M.: Cancer Res., 20: 848, 1960
- ㊵Rouser G., et al.: Aminoacid pools, 350, 1962. Elsevier. ㊶White J. M., et al.: Cancer Res., 14: 173, 1954 ㊷Roberts E., & Simonsen D. G.: Aminoacid pools, 315, 1962. Elsevier.
- ㊸Ayengar P., & Roberts E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 79: 476, 1952 ㊹Sörbo B.: Acta Radiol. (Stockholm), 58: 186, 1962 ㊺Awapara J.: J. Biol. Chem., 218: 571, 1956 ㊻Frendo J., et al.: Nature, 4662: 685, 1956 ㊼Portman O. W., & Mann G. V.: J. Biol. Chem., 220: 105, 1956 ㊽Bowden D. H., & Goyer R. A.: Arch. Pathol., 74: 137, 1962 ㊾White J. M., et al.: Cancer Res., 14: 508, 1954 ㊿二杉和男: 外科の領域, 8: 355, 昭35 ㊽三浦義彰・他: 最新医学, 15: 3110, 昭35 ㊾Zamecnick P. C., et al.: J. Biol. Chem., 175: 299, 1938 ㊿奥野 馨: 鹿大医誌, 11: 1967, 昭34 ㊽Roberts E., & Borge P. R. E.: Cancer Res., 15: 697, 1955 ㊾Smith L. C., & Rossi F. M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 87: 643, 1954 ㊿Suberlich H. E., & Baumann C. A.: Cancer Res., 11: 67, 1951