

癌組織毒の化学的研究

第 I 編

癌組織に含れる白血球増加並に白血球減少因子の研究

岡山大学医学部津田外科教室 (主任 津田教授)

講 師 原 勇

[昭和 27 年 3 月 10 日受稿]

第 I 部 白血球増加因子の研究

I まえがき

癌患者の白血球増加に関する論文は極めて多く、古くは 1823 年 Andral の癌死者の白血球増加の報告があり、又癌患者、癌移植動物についても、何れも白血球増多を認めている。然しその本態については、諸家意見を異にし、潰瘍部感染とする者、癌毒素による者、腫瘍に共存する炎症を主因と見る者、又淋巴球の腫瘍免疫作用をもつて説明する者等種々の意見が対立している。

私は第 1 編 癌性催貧血性因子の本態的研究の実験中、癌組織浸出液の注射により、著

明な白血球の増加を見た。たまたま Valy Menkin の炎症に於ける化学的因子の研究を見、彼の行つたと殆んど同じ方法を、癌エキスに応用、癌組織に含まれる白血球増加因子は、彼が炎症組織から抽出したと同一分割中に含まれる事を認めたので、その性質を追求し次の様な結論を得た。

I 実験成績

1. 新鮮癌浸出液の作用

手術後無菌的に粉碎し、生理的食塩水で 10 倍に薄め、12 時間後遠心分離して上澄を用いる。

第 1 表

注射材料	実験動物	注射前 白血球	注射後白血球			増加率
			1 日目	2 日目	3 日目	
胃癌エキス cc 2×3	No. 301, 2300 g	8100	10100	15400	19800	144.4%
	No. 302, 1950	6100	12000	21100	25100	311.5
	No. 303, 2100	7600	9500	15300	17100	125.0
乳癌エキス cc 2×3	No. 304, 2000	7000	12700	10600	16000	128.6
	No. 305, 2570	7900	8300	12100	16200	230.6
	No. 306, 2300	9400	8100	11300	17100	81.9
直腸癌エキス cc 2×3	No. 307, 1950	7300	8400	12200	13100	79.5
	No. 308, 2790	8400	9000	9200	11200	33.3
胃癌エキス cc 3×3	No. 309, 3100	8400	10900	16900	15400	101.2
	No. 310, 2880	7800	8300	19300	23000	194.9

結果 癌食塩水浸出液により、家兎白血球は著明に増加する。

2. 生理的食塩水の作用

結果 生理的食塩水 3c.c. 3 日の連用で殆んど変化は見られない。

第 2 表

実験動物	注射前 白血球	注射後白血球		
		1日目	2日目	3日目
No. 311, 1670g	8900	8500	8700	9200
No. 312, 1980	8450	8700	8600	8400
No. 313, 1550	10100	11300	10000	11800

3. 仮性グロブリン分割の作用

癌組織出液を硫酸アンモンで $\frac{1}{2}$ 飽和とし、1夜放置し遠心分離し、上清をとり、之を更に $\frac{1}{2}$ 飽和とし、一夜放置し遠心分離し、その沈澱を透析し、 SO_4 根を除き、遠心分離した沈澱を生理的食塩水で溶し、家兎に静注す。

第 3 表

実験動物	注射前白血球	注 射 後 白 血 球			増 加 率
		1 日 目	2 日 目	3 日 目	
No. 315, 2100 g	8400	11500	16000	21800	159.5%
No. 314, 2650	6800	9800	11300	10800	66.2
No. 320, 3100	9600	15300	18200	22000	129.2
No. 321, 1700	11000	15800	20300	27170	247.0
No. 322, 1850	16500	20300	25500	27300	165.4

(2cc 3日連用)

4. アルブミン分割の作用

浸出液を硫酸アンモンで $\frac{1}{2}$ 飽和とし、一夜後遠心分離し、上清を透析し、 SO_4 を除き遠心分離する。

a) 沈澱部分の作用

上記の操作で少量の沈澱を見る。之を生理的食塩水で溶し、3回、2cc. を家兎に静注する。

第 4 表

実験動物	注射前 白血球	注射後 白血球	増加率
No. 344, 2530 g	3900	9200	136.0%
No. 346, 2750	14000	20500	46.4
No. 347, 1800	8700	21800	150.5

b) 上清部分の作用

上記上澄を減圧蒸溜で原液と同容とし、之を2cc. 3日静注するも、殆んど変化なし。

第 5 表

実験動物	注射前 白血球	注射後 白血球	増加率
No. 348, 1950 g	9400	10600	12.8%
No. 349, 2100	13300	14200	6.8
No. 350, 1750	9300	9500	2.2

結果 以上3,4の実験より、白血球増加因子は主として仮性グロブリン分割中にある。

5. 本因子による白血球の時間的変動。

4a の過程で抽出した本因子を2cc. 使用し経過を観察する。

第 6 表

実験動物	注射前白血球	注 射 後 白 血 球				
		1 時 間	2 時 間	3 時 間	4 時 間	5 時 間
No. 353, 2000g	4900	5100	8600	8700	8500	9150
No. 354, 1870	8300	9100	11500	12200	15800	16000

結果 第6表は1回注射後1時間毎に検血したもの、第7表は2cc. 3日連用後放置し、10日目に検血した。第1編の貧血性変化は短

時間には現れなかつたが、本因子は1時間後より既に作用を示し、10日後にも尙作用は持続している。

第 7 表

実験動物	注射前 白血球	注射後白血球	
		3日目	10日目
No. 355, 1880g	9200	29300	27600
No. 353, 2000	4900	28400	30500

(3日連続注射後検血す)

6. 白血球増加因子の熱に対する態度

同上浸出液を 60° 30 分加温し、遠心分離した上清を 2c.c. 静注するに、白血球増加は見られない。

第 8 表

実験動物	注射前白血球	注射後白血球
No. 356, 2000g	7100	7200
No. 357, 1750	12300	12700

結果 本因子は熱によつて沈澱する。

7. 本因子のアルコールに対する態度

癌浸出液に倍量の純アルコールを加え、一夜おき遠心分離した上清を、アルコールを除いて 2c.c. 静注する。

第 9 表

実験動物	注射前白血球	注射後白血球
No. 358, 1700g	13800	15000
No. 359, 1800	8700	8400

結果 本因子はアルコール処理により沈澱する。即 6, 7 の実験より本因子は蛋白質或は之と行動を共にする物質と推定される。

8. 本因子のトリプシン消化に対する態度

浸出液にパンクレアチンを加え、弱アルカリ性とし、38° に 1 昼夜をき、濾過した液を家兎に静注する。

今、上の実験で加えられたパンクレアチンの白血球増加作用を検する為、パンクレアチ

第 10 表

実験動物	注射前白血球	注射後白血球
No. 361, 1600g	13500	19800
No. 362, 1700	9300	19200

ン溶液をアルコールで処理し、その上清のアルコールを除いて検すると白血球増加作用はない。即トリプシン消化後に残る白血球増加作用は、加えたパンクレアチンによるものでなく、癌組織中に含まれる物である。

以上の事実より、白血球増加因子は、トリプシン消化に影響されない非蛋白質性物質である。

Ⅰ 総括

1) 新鮮癌浸出液は、家兎に静注し著明な白血球増加作用を現し、潰瘍、壊死等のない乳癌組織等でも同じ程度に作用する。

2) 生理的食塩水にはこの作用はない。

3) 癌浸出液を硫酸アンモン塩析によつて大別し、そのプソイドグロブリン分割の作用を検すると、同分割中に作用因子の存在するを認めた。

4) アルブミン分割中には本因子は認められない。

5) 本因子は熱、その他の蛋白質凝固物質により沈澱除去される。

6) 本因子にトリプシンを作用させるも、白血球増加作用は消失しない。

Ⅳ 結論

癌浸出液中には白血球増加因子が存在し、本因子はプソイドグロブリンと行動を共にするが、トリプシン消化で消失しない点より、非蛋白質性の物質である。

第 Ⅰ 部 白血球減少因子の研究

Ⅰ まえがき

白血球減少の発生機転に関しては、白血球の造血内破壊に基くとする者、生体内分布異

常によるとする者、生体内特殊臓器に蓄積抑当される為と見る者、骨髓機能低下を主因とする者、陰性 Chemotaxis 説を主張する者、交感神経緊張の変動を重視する者、脾臓ホル

モン説を唱える者等多くの説があるが、之等は総て実験動物固体の反応形式を説いたもので、注入薬物によつて固体の反応形式に差異を来すは当然の事である。注入された物質、例えば菌毒素或は臓器浸出液等の如何なる因子が本作用を招来するかに関しては全く業績がない。最近アメリカの Vally Menkin は炎症性滲出液より白血球減少因子を抽出し、炎症患者の白血球増減に化学的根拠を与えたと主張している。私は同因子が炎症に特有な物質であるとの説に疑問をいただき、癌組織浸出

液について研究をすゝめ、癌組織中にも白血球減少因子の存在する事を認めた。

I 実験成績

1. 癌組織食塩水浸出液より白血球減少因子の抽出

癌浸出液を硫酸アンモンで $\frac{1}{8}$ 飽和とし、一夜後遠心分離し、その沈澱に蒸留水を加えて之を透析し、 SO_4 根を除き、遠心分離した沈澱に食塩水を加えて攪拌し、しばらく置き、その上澄を用いる。

第 1 表

実験動物	注射前白血球	注 射 後 白 血 球					減少率
		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	
No. 401, 1650g	17200	11250	4600	6900	7100	7000	73.3%
No. 402, 2300	6800	4750	1800	—	6100	—	73.5
No. 403, 1730	15300	7400	3000	2600	6900	20300	83.0
No. 404, 1800	10100	6100	4200	7200	—	—	58.4
No. 405, 1500	8400	6800	4700	—	3100	—	44.0
No. 406, 1200	7500	5200	4200	—	6600	—	44.7

2cc 1回注射

結果 上の実験より、癌浸出液の真性グロブリン分割により、注射後2時間前後を中心として、極めて著明な白血球減少が見られる。

2. 生理食塩水の作用

1. の対照として生理的食塩水 2c.c. を家兎に静注した所見は第2表の通りである。

第 2 表

実験動物	注射前白血球	注 射 後 白 血 球					増減率
		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	
No. 408, 1300g	8900	8500	8700	8800	8600	8700	-2.2%
No. 409, 1500	12300	13000	13500	13400	—	12800	+9.0

3. プソイドグロブリン分割の作用
癌エキスより得たプソイドグロブリン分割

を注射して白血球数を追求すれば第3表の通りである。

第 3 表

実験動物	注射前白血球	注 射 後 白 血 球				
		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間
No. 353, 2000g	4900	5100	8100	8700	8500	9150
No. 354, 1870	8300	9100	11500	12200	15300	16000
No. 411, 1700	9200	9200	8950	10100	17200	21000

結果 以上の実験より、食塩水、プソイドグロブリン分割に見られない白血球減少作用が、オイグロブリン分割により著明に発現する事を認めた。

4. 白血球減少因子の熱に対する態度

i) オイグロブリン分割を、重湯煎で 60°30 分間加熱し、遠心分離した上澄を用いる。

第 4 表

実験動物	注射前白血球数	注射後白血球数	減少率
No. 413, 1850g	8450	2600	69.2%
No. 414, 2050	6800	1800	73.5
No. 415, 2200	10200	8700	14.7

(2cc 静注 2 時間後検血)

ii) 100°10 分加熱し、同様処理す。

第 5 表

実験動物	注射前白血球数	注射後白血球数	減少率
No. 416, 2300g	10100	4800	52.5%
No. 417, 1700	9300	6800	26.9
No. 418, 1600	6100	3100	49.2

(全 上)

iii) 100°30 分加熱

第 6 表

実験動物	注射前白血球数	注射後白血球数	減少率
No. 419, 1800g	9500	2450	71.2%
No. 420, 2200	12000	7890	34.3

(全 上)

上の 3 群の実験により、白血球減少因子は耐熱性物質である。

5. アルコール処理に対する態度

オイグロブリン分割食塩水溶液に純アルコールを倍量よりやゝ多く加え、一夜後遠心分離し、アルコールを除き静注する。

第 7 表

実験動物	注射前白血球数	注射後白血球数	減少率
No. 421, 1750g	7800	4700	39.7%
No. 422, 2000	9650	2900	69.9

結果 本因子はアルコールにより沈澱しない。即、4,5 の実験より、本因子は非蛋白性物質であり、白血球減少は、異種蛋白注射に

よる。ショック現象とする説に反証を与えるものである。

Ⅱ 総 括

1. 癌組織浸出液より、オイグロブリン分割を抽出し、之を家兎に静注すると著明な白血球の減少が見られる。

2. 同作用は注射後 2 時間前後に最高値を示す。

3. 生理的食塩水、プソイドグロブリン分割には本作用はない。

4. 本因子は耐熱性で、60°30 分、100°30 分の加熱によつても破壊されない。

5. アルコール処理によつても、本作用は失われない。

6. 以上を総括すると、癌組織浸出液に含まれる。白血球減少因子は、硫酸アンモン塩析により、オイグロブリンと行動を共にし、然も蛋白質凝固物質に影響されない非蛋白性物質である。

第 Ⅰ 編の考按

白血球数の変動は、健康組織浸出液の注射によつても起る事実から、本研究は組織浸出液注射による異種蛋白の一般的反能現象に過ぎないとの疑問も持たれると思う、私の行つた実験は、専ら癌組織のみに関するもので、白血球増加、或は減少の二因子が、癌組織特有のものと断定する事は出来ない。然し、健康体内に於て正常範囲内に當る白血球数が、炎症、外傷等による組織の破壊、或は癌腫等の病的状態に於て変化を示すのは、私の抽出した白血球増加並に減少の二因子が、細胞或は組織内で正常時の平衡を失い、変動を来す為と仮定する事は許されない事であろうか。

組織浸出液注射による反応を、單純に異種蛋白体の作用と盲断する在来の諸家に対し、私の抽出した二因子は、何れも非蛋白性物質である事を注意したい。

(参考論文後記)

本研究は文部省学術研究費の補助によつた事を附記する。