

論文目録

| | | |
|----------|--|---------|
| 報告番号 | 甲医第 489 号 | 氏名 郷 正宏 |
| 論文 題目 | 吉田肉腫移植ラットの血漿および組織アミノグラムの検討 腫瘍流出静脈血漿アミノグラム | |
| 著者 | 郷 正宏、高原裕夫、岡田 哲、喜多良孝、古味信彦 平成4年12月25日発行 四国医学雑誌 第48巻 第6号 179～187ページに発表済 | |
| 参考論文 | <p>1、 術後早期にみられる癒着性イレウスの手術適応と手術法 昭和57年 9月 発行 消化器外科 第5巻 第9号 1541～1549ページに発表済</p> <p>2、 切除不能消化器癌に対する徐放性MMCカプセルの使用経験 —剖検例における病理組織学的変化を中心に— 昭和58年 1月 発行 癌と化学療法 第10巻 第1号 41～45ページに発表済</p> <p>3、 小児肝前性門脈閉塞症のX線所見 昭和58年 5月 発行 小児内科 第15巻 第5号 742～743ページに発表済</p> <p>4、 先天性胆道拡張症の外科治療の実際 昭和58年 7月15日発行 手術 第37巻 第7号 781～792ページに発表済</p> <p>5、 教室における小児食道狭窄症の検討 昭和58年 8月25日発行 四国医学雑誌 第39巻 第4号 355～362ページに発表済</p> <p>6、 経皮的腎生検後に腎周囲および腎被膜下巨大血腫をきたした一症例 昭和58年 8月25日発行 四国医学雑誌 第39巻 第4号 363～366ページに発表済</p> | |

| | |
|-----|--|
| 7、 | 上・下部小腸からのアミノ酸吸収の相異に関する実験的研究 —遊離アミノ酸と低分子ペプチドとの比較について— 昭和58年12月10日発行 JJPEN 第5巻 第6号 627～636ページに発表済 |
| 8、 | 小児外科領域におけるED-ACの臨床的研究 昭和58年12月10日発行 JJPEN 第5巻 第6号 637～648ページに発表済 |
| 9、 | 特殊組成アミノ酸製剤を窒素源とする高カロリー輸液の肝性脳症例に対する使用経験 昭和58年12月25日発行 四国医学雑誌 第39巻 第6号 633～641ページに発表済 |
| 10、 | 生下時より過呼吸のみられた右上葉肺葉性気腫の一例 昭和58年12月25日発行 四国医学雑誌 第39巻 第6号 642～646ページに発表済 |
| 11、 | 輪状膵と後腹膜奇形腫を合併したDown症候群の一例 昭和59年 2月25日発行 四国医学雑誌 第40巻 第1号 265～269ページに発表済 |
| 12、 | 小児大網嚢腫の一例 昭和59年 2月25日発行 四国医学雑誌 第40巻 第1号 270～273ページに発表済 |
| 13、 | 切除不能癌に対する徐放性MMCカプセル留置療法の試み 昭和59年 7月25日発行 日本臨床外科医学会雑誌 第45巻 第7号 866～871ページに発表済 |
| 14、 | 著しい気管の圧排像を呈した胸線肥大の1幼児例 昭和60年 4月25日発行 四国医学雑誌 第41巻 第2号 157～159ページに発表済 |

- 15、 両側副腎原発と思われる神経芽細胞腫の一部検例
昭和60年 6月25日発行 四国医学雑誌 第41巻 第3号
244~248ページに発表済
- 16、 姉に臍帯ヘルニア、弟に鎖肛がみられた1家系
昭和60年12月 発行 日本小児外科学会雑誌 第21巻 第7号
1170~1174ページに発表済
- 17、 小児外傷性仮性脾嚢胞の一治験例
昭和60年10月25日発行 四国医学雑誌 第41巻 第5号
338~341ページに発表済
- 18、 肝外門脈閉塞性門脈圧亢進症における肝血行動態について
—門脈造影およびRIシンチグラフィによる検討—
昭和61年 5月 発行 小児外科 第18巻 第5号
641~647ページに発表済
- 19、 成人にみられたHirschsprung病の一例
昭和61年 9月 1日発行 外科診療 第28巻 第9号
1123~1126ページに発表済
- 20、 Spontaneous Splenorenal Shunt を認めた肝外門脈閉塞による小児門脈圧
亢進症の一例
昭和61年10月 1日発行 外科診療 第28巻 第10号
1243~1246ページに発表済
- 21、 吉田肉腫移植ラットの血漿および組織アミノグラムの検討
昭和62年 8月10日発行 JJPEN 第9巻 第4号
607~613ページに発表済
- 22、 フィブリン糊による虫垂切除後盲腸瘻の1治験例
昭和62年10月10日発行 新薬と臨床 第36巻 第10号
1630~1635ページに発表済
- 23、 小児虫垂炎症例の血清亜鉛値について
昭和63年12月10日発行 JJPEN 第10巻 第6号
779~783ページに発表済

題 目 吉田肉腫移植ラットの血漿および組織アミノグラムの検討
腫瘍流出静脈血漿アミノグラム

著 者 郷 正宏、嵩原裕夫、岡田 哲、喜多良孝、古味信彦
平成4年12月25日発行 四国医学雑誌 第48巻 第6号
179~187ページに発表済

内容要旨

悪性腫瘍に対するアミノ酸インバランス療法の臨床応用を目的として、インバランスとするアミノ酸を決定するために実験を行なった。

環境によく馴化した、生後約5週、体重150g前後の雄性ドンリュウラットを2群に分け、4時間の絶食の後、エーテル麻酔下に以下の操作を行った。

コントロール群（以下C群）：右臀部皮下に生食水0.1mlを注入した。15例。

腫瘍移植群（以下T群）：右臀部皮下に 1×10^7 個の吉田肉腫を生食水にて0.1mlとしたものを移植した。18例。

以上の操作以後は経口自由摂取とし、操作後7日目にエーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈・左総腸骨静脈（以後、健側静脈）およびT群からはさらに腫瘍からの流出静脈（流出静脈は右総腸骨静脈に流入する）より採血した後、腫瘍を摘出した。大動脈血の一部は血液生化学的検査に供し、残りの大動脈血と静脈血の血漿を除タンパク後、血漿遊離アミノ酸を分析した。腫瘍は摘出後重量を測定し、直ちに -20°C 以下にて凍結保存した。凍結保存された腫瘍を、1g計測し、トリクロロ酢酸法に準じて処理して得られた5mlの上清の一部にて腫瘍の組織遊離アミノ酸を、また、この際の沈殿物を6規定の塩酸で 105°C 、24時間の加水分解を行ない、腫瘍の組織蛋白構成アミノ酸を分析した。

開始時体重および屠殺時体重とも両群間に有意差を認めなかった。肝重量も両群間に有意差を認めなかった。腫瘍重量は $8.0 \pm 0.7\text{g}$ であった。血液生化学的検査では、T群のTP・Albが有意に低値をとり、CRE・Kも有意に低値をとり、肉腫による末期状態と考えられた。血漿中の総アミノ酸濃度ではT群腫瘍側静脈はT群動脈・T群健側静脈と比べ、有意に高値を示した。C群とT群で比較すると、必須アミノ酸でT群腫瘍側静脈のみがC群静脈より有意に高値をとった。個々のアミノ酸でみると必須アミノ酸では、ほとんどのアミノ酸が腫瘍側静脈・健側静脈・動脈の順に測定値が高かったが、Val・Ileu・Leuは動脈・腫瘍側静脈・健側静脈の順、Pheは腫瘍側静脈・動脈・健側静脈の順に測定値が高かった。非必須アミノ酸でもほとんどのアミノ酸が腫瘍側静脈・健側静脈・動脈の順に測定値が高かったが、Asn・Glu・Ornは腫瘍側静脈・動脈・健側静脈の順、Cysは動脈・健側静脈・腫瘍側静脈の順に測定値が高かった。個々のアミノ酸の流れ（動脈→組織→静脈）をモル比で比較してみると必須アミノ酸では組織遊離アミノ酸・組織蛋白構成アミノ酸ともに動静脈血より高値をとるアミノ酸は認めなかった。非必須アミノ酸ではAsp・Glu・Gly・Proの4種のアミノ酸は組織遊離アミノ酸

・組織蛋白構成アミノ酸ともに動静脈血より高値をとった。個々のアミノ酸をそれぞれ、動脈・組織遊離アミノ酸・組織蛋白構成アミノ酸・健側静脈血中での測定値の高い順に並べてみると、Glu・Aspの2つのアミノ酸が血中で低く、組織中で非常に高い順位になる。以上の結果より、吉田肉腫に対してはGluとAspの2つのアミノ酸がインバランス療法のターゲットになりうることが示唆された。

3

吉田肉腫移植ラットの血漿および組織アミノグラムの検討
腫瘍流出静脈血漿アミノグラム

郷 正 宏, 嵩 原 裕 夫, 岡 田 哲,
喜 多 良 孝, 古 味 信 彦

徳島大学医学部第一外科学教室 (主任: 古味信彦 教授)

(平成4年9月11日受付)

*A study of plasma and tissue aminograms of a Yoshida sarcoma
implanted rat*

*Masahiro Goh, Hiroo Takehara, Hiromasa Murakami, Akira Okada, Yoshitaka Kita
and Nobuhiko Komi*

The First Department of Surgery, School of Medicine,

The University of Tokushima, Tokushima

(Director : Prof. Nobuhiko Komi)

四国医学雑誌 第48巻 第6号 別刷

SHIKOKU ACTA MEDICA Vol. 48, No. 6

平成4年12月25日, DECEMBER 1992

訂 正

下記の通り間違いがありましたので訂正いたします。

四国医学雑誌 第48巻 第6号

「吉田肉種移植ラットの血漿および組織アミノグラムの検討
腫瘍流出静脈血漿アミノグラム」

郷 正宏 論文 正誤表

| 頁 | 行 | 誤 | 正 |
|-----|---|-------------------|----|
| 179 | 9 | Hiromasa Murakami | 削除 |

吉田肉腫移植ラットの血漿および組織アミノグラムの検討
腫瘍流出静脈血漿アミノグラム

郷 正 宏, 嵩 原 裕 夫, 岡 田 哲,
喜 多 良 孝, 古 味 信 彦

徳島大学医学部第一外科学教室 (主任: 古味信彦 教授)

(平成4年9月11日受付)

A study of plasma and tissue aminograms of a Yoshida sarcoma implanted rat

Masahiro Goh, Hiroo Takehara, Hiromasa Murakami, Akira Okada, Yoshitaka Kita and Nobuhiko Komi

The First Department of Surgery, School of Medicine,

The University of Tokushima, Tokushima

(Director: Prof. Nobuhiko Komi)

SUMMARY

An experiment was conducted to find amino acids which can be utilized as targets in amino acid imbalanced treatment for cancer.

1. A 150 g male Donryu rat received a subcutaneous Yoshida sarcoma implantation. Then, amino acids contained in the inflowing artery, outflowing vein, contralateral vein, and tumor tissue were analyzed.

2. Plasma and tissue were measured for glutamic acid (Glu) and aspartic acid (Asp) concentrations, which were kept in low concentrations in plasma and high concentrations in tissue.

3. Glu and Asp were suggested as targets for imbalanced amino acid treatment for use in Yoshida sarcoma treatment.

(received September 11, 1992)

Key words: amino acid imbalanced treatment, aminogram,
Yoshida sarcoma

著者らは担癌ラットの大動脈・左右総腸骨静脈(健側静脈・腫瘍側静脈)および組織のアミノグラムを検討し、報告したことがある(郷ら, 1987)。しかし、流出静脈とするにはやや遠い、総腸骨静脈からの採血であったために、腫瘍移植側と他側の総腸骨静脈間に有意差のあるアミノ酸を認めなかった。このため、腫瘍によるアミノグラムへの影響を論じるには不十分であった。しかし、今回、採血をさらに腫瘍に近い、腫瘍

からの流出静脈より行うことにより、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

環境によく馴化した。体重150g前後の雄性ドンリュウラットを2群に分け、4時間の絶食後エーテル麻酔下に以下の操作を行った。

コントロール群(以下C群): 右臀部皮下に生食水

0.1 ml を注入した。15 例に施行し、全例、発育・採血量に問題なく、15 例を対象とした。

腫瘍移植群 (以下 T 群) : 当教室において飼育しているドンリュウラットにて、腹腔内継代培養している吉田肉腫 1×10^7 個を、生食水で 0.1 ml としたものを右臀部皮下に注入した。腫瘍は 22 例に植え込んだが、うち 4 例は採血量が十分でなかったため除外し、残る 18 例を対象とした。

以上の操作以後は経口自由摂取とし、7 日後にエーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈・左の総腸骨静脈お

よび T 群からはさらに腫瘍からの流出静脈より採血した後、腫瘍を摘出した。腫瘍は重量を測定後、直ちに -20°C 以下にて凍結保存した。採取した血液はただちに遠沈し、大動脈血の一部は血液生化学的検査に供し、残りの大動脈血と静脈血の血漿を 5% ズルホサリチル酸にて除蛋白後、血漿遊離アミノ酸を分析した。凍結保存された腫瘍は解凍後 1 g 計測し、トリクロロ酢酸法に準じて処理して得られた 5 ml の上清の一部にて腫瘍の組織遊離アミノ酸を、また、この際の沈殿物を 6 規定の塩酸で 105°C 、24 時間の加水分解を行ない、腫

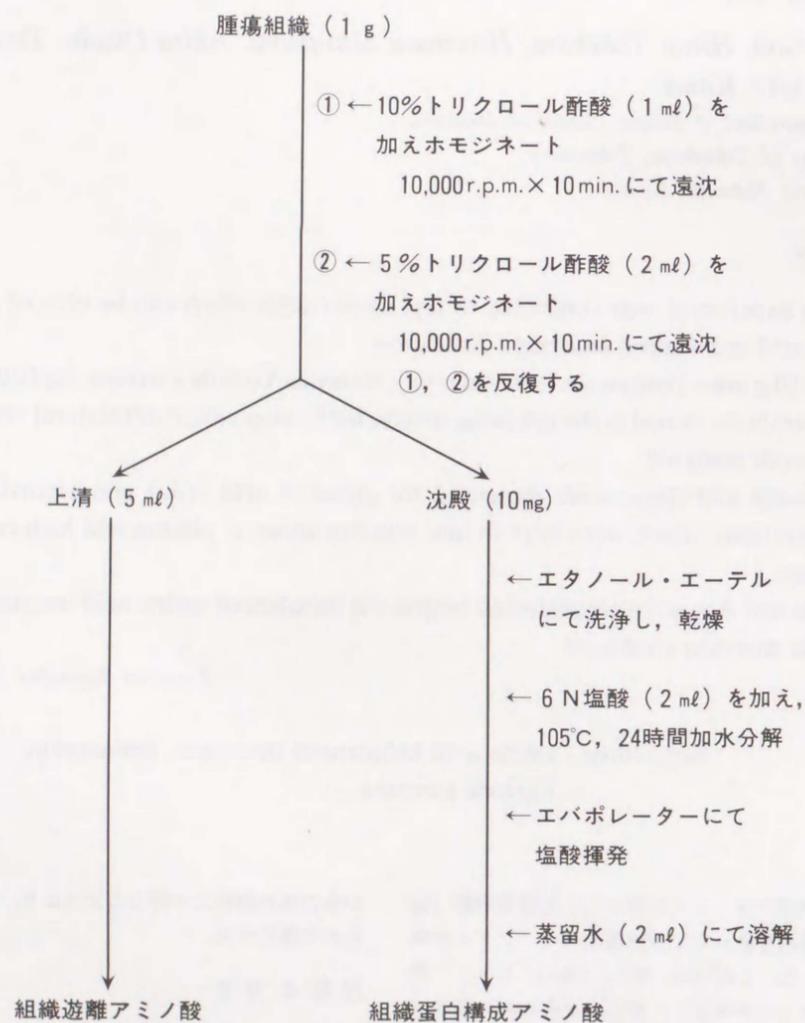


図1 腫瘍組織アミノ酸測定法
腫瘍組織に10%トリクロロ酢酸および5%トリクロロ酢酸を加え、ホモジナイズを繰り返すことによって組織遊離アミノ酸、組織蛋白構成アミノ酸を得た。

瘍の組織蛋白構成アミノ酸を分析した (図1)。いずれのアミノ酸分析も医理化 model A-3300 アミノ酸自動分析器にて行なった。

なお、あらかじめ腫瘍よりの流出静脈が、右の総腸骨静脈に流入することを確認した。

各測定項目の結果は mean \pm SD にて示し、student-t 検定を行い、 $p < 0.05$ 以下で統計学的な有意差を検討した。

結 果

1 体重

開始時体重は、C 群が 150.1 ± 2.8 g (n=15), T 群が 150.1 ± 3.0 g (n=18), 屠殺時体重は C 群が 193.1 ± 5.3 g (n=15), T 群が 191.4 ± 7.3 g (n=18) であり、おのおの両群間に有意差は認めなかった。

2 肝重量・腫瘍重量

肝重量は C 群が 8.08 ± 1.03 g, T 群が 8.03 ± 0.66 g で有意差は認めなかった。腫瘍重量は 3.06 ± 0.73 g であった。

3 血液生化学的検査成績 (表1)

T 群で TP, Alb, A/G が有意に低値をとり ($p < 0.001$), また, BUN は有意差こそないが, T 群が高い傾向を示し, CRE, K が T 群で有意に高値を示した ($P < 0.05$)。これらのことより, 採血時の T 群は肉腫による末期状態に近いものと考えられる。

また, C 群はほぼ正常に発育したラットのコントロールと考えられる。

4 血漿遊離アミノ酸

血漿中の総アミノ酸濃度 (以下, TAA), および必須アミノ酸濃度 (以下, EAA), 非必須アミノ酸濃度 (以下, NEAA) を比較した (図2)。TAA で T 群腫瘍側静脈は T 群動脈・T 群健側静脈に比べ, 有意に高値を示した (それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$)。T 群動脈は C 群動脈に比べ有意に低かった ($p < 0.01$) が, C 群静脈と T 群腫瘍側静脈および T 群健側静脈間には有意差を認めなかった。EAA では T 群腫瘍側静脈は T 群健側静脈・T 群動脈に比べ有意に高値をとるが (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$), T 群動脈・T 群健側静脈間に有意差は認めなかった。また, C 群動脈と T 群動脈間および C 群静脈と T 群健側静脈間には有意差を認めないが,

表1 血液生化学的検査

| | C 群測定値 (n=15) | T 群測定値 (n=18) | 有意差 |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------|
| GOT (U/L) | 94.1 \pm 10.7 | 146.6 \pm 64.8 | P < 0.01 |
| GPT (U/L) | 39.3 \pm 6.4 | 30.5 \pm 8.8 | P < 0.01 |
| LDH (U/L) | 562.8 \pm 308.2 | 1978.5 \pm 2088.2 | P < 0.05 |
| ALP (U/L) | 404.2 \pm 134.8 | 235.9 \pm 75.8 | P < 0.001 |
| T-Bil (mg/100 ml) | 0.26 \pm 0.04 | 0.29 \pm 0.11 | N. S. |
| CHE (U/L) | 431.2 \pm 108.8 | 317.5 \pm 113.5 | P < 0.05 |
| BUN (mg/100 ml) | 18.9 \pm 2.5 | 19.9 \pm 3.4 | N. S. |
| CRE (mg/100 ml) | 0.41 \pm 0.06 | 0.50 \pm 0.09 | P < 0.05 |
| TP (g/100 ml) | 5.16 \pm 0.23 | 4.62 \pm 0.33 | P < 0.001 |
| Alb (mg/100 ml) | 2.44 \pm 0.10 | 1.95 \pm 0.08 | P < 0.001 |
| A/G | 0.92 \pm 0.07 | 0.74 \pm 0.07 | P < 0.001 |
| GLU (mg/100 ml) | 216.7 \pm 30.0 | 249.4 \pm 66.8 | N. S. |
| T-CHO (mg/100 ml) | 56.9 \pm 7.12 | 55.8 \pm 5.22 | N. S. |
| TG (mg/100 ml) | 21.3 \pm 5.9 | 41.5 \pm 10.3 | P < 0.001 |
| γ -GTP (U/L) | 0 | 0.11 \pm 0.29 | — |
| UA (mg/100 ml) | 2.21 \pm 1.33 | 3.85 \pm 1.89 | P < 0.05 |
| Na (mEq/L) | 143.23 \pm 1.34 | 144.51 \pm 4.82 | N. S. |
| K (mEq/L) | 4.04 \pm 0.30 | 4.96 \pm 1.31 | P < 0.05 |
| Cl (mEq/L) | 107.1 \pm 2.83 | 104.9 \pm 3.67 | N. S. |

T群腫瘍側静脈はC群静脈に比べ、有意に高値をとった ($p < 0.05$)。NEAA では、T群腫瘍側静脈はT群動脈・T群健側静脈に比べ、有意に高値を示した (それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.05$)。T群動脈はC群動脈に比べ有意に低く ($p < 0.001$)、またC群静脈に比べ・T群健側静脈も有意に低かった ($p < 0.05$)。しかし、C群静脈

とT群腫瘍側静脈間には有意差を認めなかった。

個々の EAA 濃度を比較した (図 3)。Val・Ileu・Leu・Phe 以外の 6 種の EAA はすべて腫瘍側静脈・健側静脈・動脈の順に測定値が高かった。Val・Ileu・Leu は動脈・腫瘍側静脈・健側静脈の順、Phe は腫瘍側静脈・動脈・健側静脈の順に測定値が高かった。し

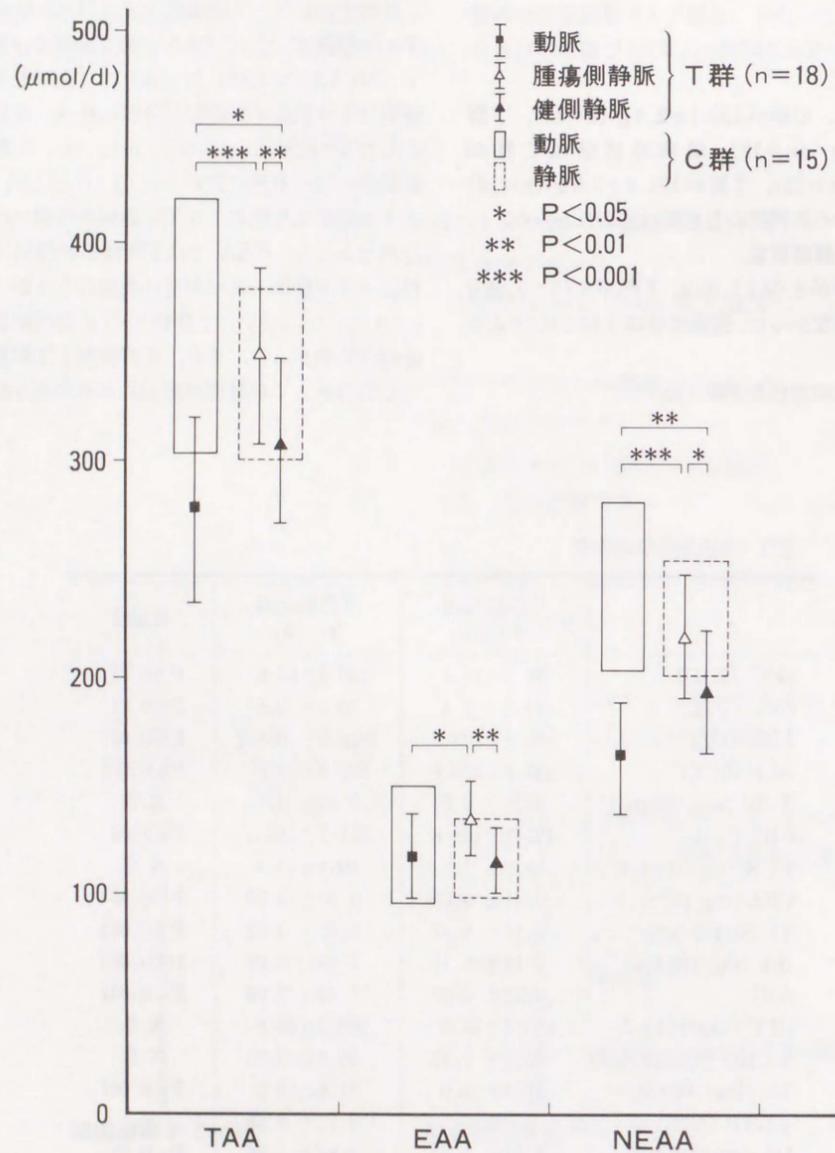


図 2 血中アミノ酸濃度 (測定値)
C群とT群で比較すると、EAA でT群腫瘍側静脈のみがC群静脈より有意に高値をとった。

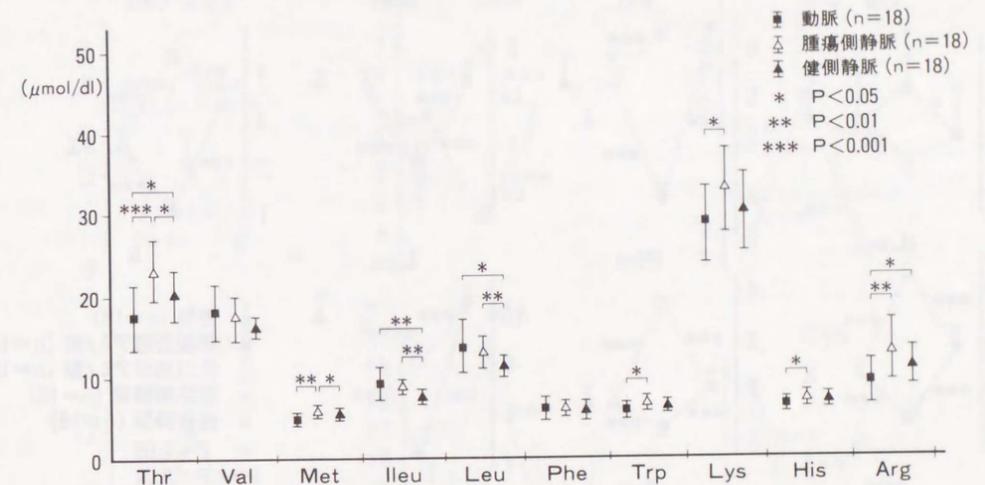


図 3 必須アミノ酸 (測定値)
ほとんどのアミノ酸は腫瘍側静脈・健側静脈・動脈の順に測定値が高かった。Val, Ileu, Leu は動脈・腫瘍側静脈・健側静脈の順、Phe は腫瘍側静脈・動脈・健側静脈の順に測定値が高かった。

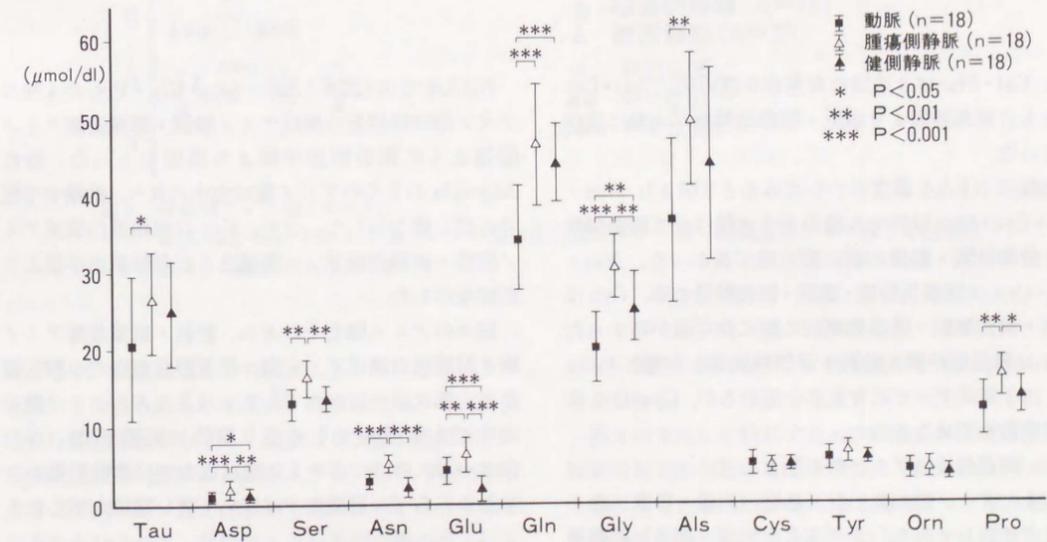


図 4 非必須アミノ酸 (測定値)
ほとんどのアミノ酸は腫瘍側静脈・健側静脈・動脈の順に高かったが、Asn, Glu, Orn は腫瘍側静脈・動脈・健側静脈の順、Cys は動脈・健側静脈・腫瘍側静脈の順に測定値が高かった。

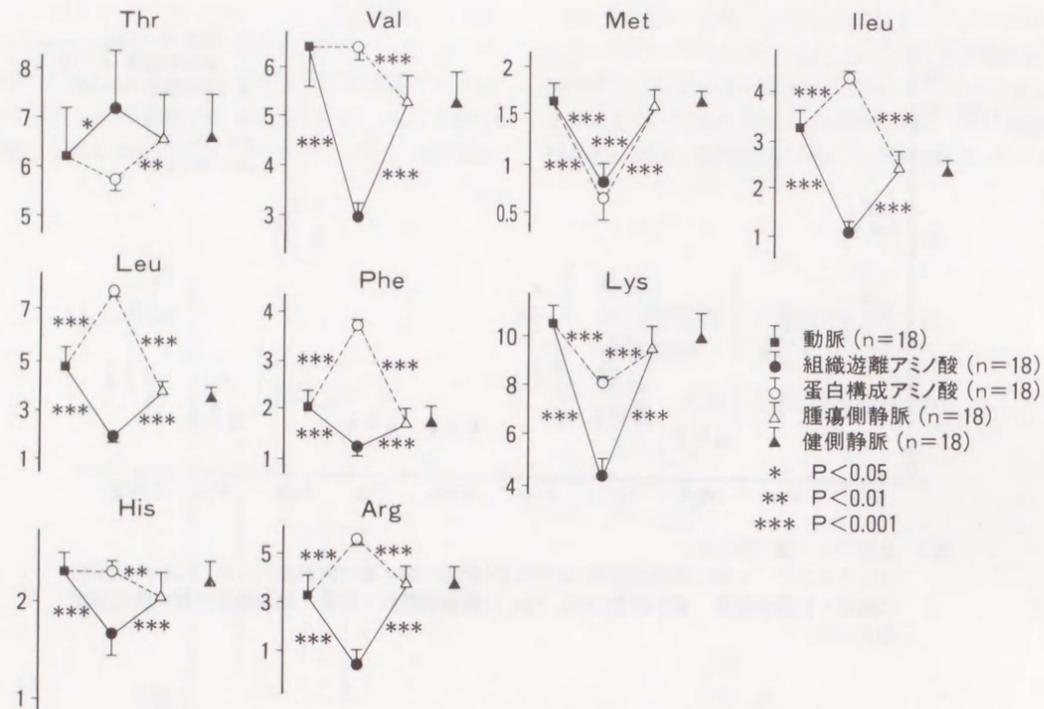


図5 必須アミノ酸(モル比)
組織蛋白構成アミノ酸・組織遊離アミノ酸ともに動静脈血より高値をとるアミノ酸は認められなかった。

かし Val・Phe は3者間に有意差を認めず, Ileu・Leu はともに健側静脈より動脈・腫瘍側静脈が有意に高値をとった。

同様に NEAA 濃度についてみると(図4), Asn・Glu・Cys・Orn 以外の8種のアミノ酸は全て腫瘍側静脈・健側静脈・動脈の順に測定値が高かった。Asn・Glu・Orn は腫瘍側静脈・動脈・健側静脈の順, Cys は動脈・健側静脈・腫瘍側静脈の順に測定値が高かった。Asn は腫瘍側静脈が動脈・健側静脈より有意に高く, Glu は3者間すべてに有意差を認めるが, Cys・Orn には有意差を認めなかった。

5 腫瘍前後のアミノ酸の動き

個々のアミノ酸のながれ(動脈→組織→静脈)をモル比で比較してみた。まず EAA では(図5)組織蛋白構成アミノ酸値・組織遊離アミノ酸値ともに動静脈血中値より高値をとるアミノ酸は認めなかった。反対に Met・Lys は組織蛋白構成アミノ酸値・組織遊離アミノ酸値ともに動静脈血中値より低値をとった。

NEAA では(図6) Asp・Glu・Gly・Pro の4種のアミノ酸は組織蛋白構成アミノ酸値・組織遊離アミノ酸値ともに動静脈血中値より高値をとった。特に Asp・Glu の2つのアミノ酸は血中に比べ, 組織中で極めて高い値を示した。また, Cys は組織蛋白構成アミノ酸値・組織遊離アミノ酸値ともに動静脈血中値より低値を示した。

個々のアミノ酸をそれぞれ, 動脈・組織遊離アミノ酸・組織蛋白構成アミノ酸・健側静脈血中での測定値の高い順に並べてみた(表2)。ほとんどのアミノ酸が血中でも組織中でもあまり順位に変動がないが, Asp・Glu の2つのアミノ酸は血中では順位が低いにもかかわらず, 組織中では極めて高い順位を示した。

考 察

腫瘍側静脈はC群静脈と比べて, TAA および NEAA で有意差がなく, EAA で有意に高値をとる。このことから, EAA は全体としては腫瘍にあまり必

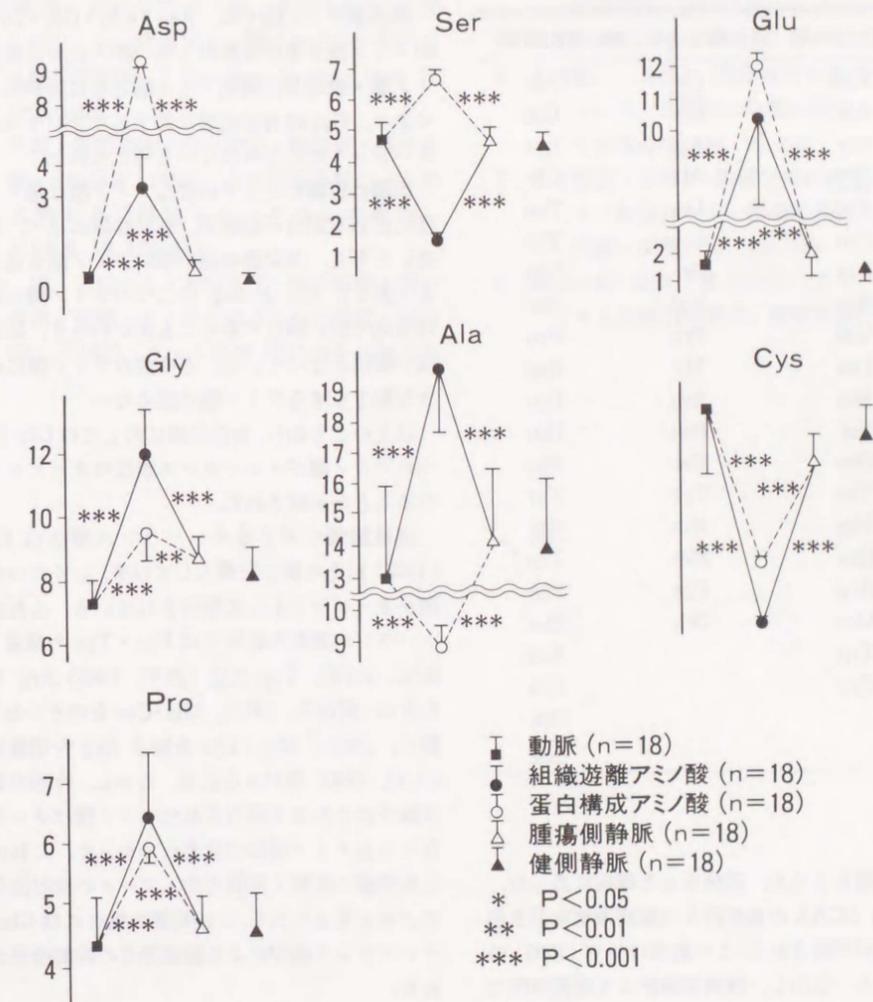


図6 非必須アミノ酸(モル比)
Asp, Glu, Gly, Pro の4種のアミノ酸は蛋白構成アミノ酸・組織遊離アミノ酸とも動静脈血より高値をとった。

要でなく, 腫瘍は EAA の代謝にさしたる影響を及ぼさないと考えられる。また, T群動脈血中の TAA 濃度がC群動脈血中の TAA 濃度より有意に低値をとったのは腫瘍の代謝による影響よりも, むしろ生化学検査で TP や Alb などがT群で低値を示したことなどを考えあわせると, 担癌ラットの栄養状態の低下によるものと考えられる。また, T群において, 腫瘍側静脈が動脈・健側静脈に比べ, 高値をとるのは低栄養状態にあるラットの体内で癌細胞が血漿の蛋白を正常細胞より優先的に摂取し, これをアミノ酸レベルまで分

解し, 量的に過剰なアミノ酸を放出しているためと, 考えられる。

個々の EAA を検討すると, 腫瘍側および健側の静脈間で有意差を認めるアミノ酸は Thr・Ileu・Leu の3種のみである。Ileu・Leu の2種のアミノ酸は動脈・腫瘍側静脈間に有意差を認めない。ここには示さなかったが, C群と比較すると分枝鎖アミノ酸(以下, BCAA)である Val・Leu・Ileu の3種のアミノ酸は全て健側静脈はC群静脈と有意差を認めないが, T群動脈はC群動脈より, またT群腫瘍側静脈はC群静脈

表2 測定値が高い順のアミノ酸

| 動脈 | 遊離アミノ酸 | 蛋白構成アミノ酸 | 流出静脈 |
|------------|------------|------------|------------|
| Ala | Tau | <u>Glu</u> | Ala |
| Gln | Ala | Gly | Gln |
| Lys | Gly | <u>Asp</u> | Lys |
| Gly | <u>Glu</u> | Ala | Gly |
| Tau | Thr | Lys | Tau |
| Val | Pro | Leu | Thr |
| Thr | Lys | Ser | Val |
| Ser | <u>Asp</u> | Val | Ser |
| Leu | Val | Pro | Pro |
| Pro | Leu | Thr | Arg |
| Arg | His | Arg | Leu |
| Ileu | Ser | Ileu | Ileu |
| His | Orn | Phe | His |
| Tyr | Tyr | Tyr | Tyr |
| Trp | Phe | His | <u>Glu</u> |
| Phe | Ileu | Met | Trp |
| Cys | Arg | Cys | Phe |
| Met | Met | Orn | Met |
| <u>Glu</u> | Trp | | Asn |
| Orn | Cys | | Cys |
| Asn | | | Orn |
| <u>Asp</u> | | | <u>Asp</u> |

より有意に高値をとるか、高値をとる傾向にあった。このことより、BCAAの過剰投与は腫瘍増殖を引き起こさないことが示唆される。この結果は竹下(1985)の報告と一致する。しかし、腫瘍側静脈より健側静脈で有意に高値をとるアミノ酸は認められなかった。

NEAAでもCysのみは腫瘍側静脈より健側静脈で高値をとるが、腫瘍側静脈 5.01 ± 0.74 、健側静脈 4.92 ± 0.81 と有意差は認めない。その他のアミノ酸は全て腫瘍側静脈のほうが、健側静脈より高値をとった。

したがって、個々のアミノ酸を測定値で検討した場合には、アミノ酸インバランス療法のターゲットとなるアミノ酸は示唆されなかった。そのため、アミノ酸の移動が動脈→腫瘍→静脈と行われ、また腫瘍増殖に必要なアミノ酸は動脈で低く、腫瘍内で高いと考え、アミノ酸の流れをモル比で比較してみた。

必須アミノ酸では条件を満たすアミノ酸は認めない。しかも、Met・Lysは組織遊離アミノ酸・組織蛋白構成アミノ酸ともに動脈より低値であり、この二つのアミノ酸は吉田肉腫に対するインバランス療法のター

ゲットにはなりにくいと考えられた。

非必須アミノ酸では、Asp・Glu・Gly・Proの4つのアミノ酸が条件を満たした。逆にCysは組織遊離アミノ酸・組織蛋白構成アミノ酸ともに動脈より低値であり、Cysは吉田肉腫に対するインバランス療法のターゲットにはなりにくいと考えられた。

同様に腫瘍にとって必要なアミノ酸は総アミノ酸濃度に占める割合が動脈、特に静脈に比べ、腫瘍中に高いと考え、測定値の高い順にアミノ酸を並べてみると(表2)、GluとAspの二つのアミノ酸は動脈では極めて低い順位であるにもかかわらず、組織内では高い順位となっている。その他のアミノ酸にはこのような動きをするアミノ酸は認めない。

以上のことから、吉田肉腫に対してはGluとAsp二つのアミノ酸がインバランス療法のターゲットになりうることが示唆された。

悪性腫瘍に対するインバランス療法はElvehjem(1956)がその概念を導入して以来、いくつかのアミノ酸がターゲットとして報告されている。これまでのインバランス療法の報告ではPhe・Tyrの減量(柚木・松元, 1973), Trp欠乏(西平, 1983) Argを増量したもの(岩佐ら, 1982), Met・Cysをのぞいたもの(五関ら, 1982), Met・Cysを除きArgを増量したもの(大村, 1985)等がみられる。しかし、今回の著者らの実験ではこれまで報告されたアミノ酸はターゲットになりうるアミノ酸には含まれなかった。これは、使用した腫瘍の種類・実験方法・データの検討法等の相違によると考えられる。吉田肉腫の場合にはGlu・Aspのインバランス療法による腫瘍発育の抑制効果が期待される。

ま と め

1 150g雄性ドンリュウラットの皮下に移植した吉田肉腫の流入動脈、流出静脈、対側静脈、腫瘍組織中のアミノ酸分析を行った。

2 個々のアミノ酸をそれぞれ、血中、組織中で測定値の高い順に並べると、Glu・Aspの二つのアミノ酸が血中で低く、組織中で高かった。

3 吉田肉腫のインバランス療法のターゲットとしてGlu・Aspの二つのアミノ酸が示唆された。

本論文の要旨は第23回日本外科代謝栄養学会にて発表した。

文 献

1 Elvehjem, C. A. (1956): Amino acid imbalance.

Fed. Proc., 15, 965-970

- 五関謹秀・小野寺時夫・森 重夫・毛受松寿(1982): いわゆるアミノ酸インバランスによる癌補助療法. J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 17, 1908-1916
- 郷 正宏・嵩原裕夫・村上寛雅・岡田哲・喜多良孝・古味信彦(1987): 吉田肉腫移植ラットの血漿および組織アミノグラムの検討. JJPEN, 19, 606-613
- 岩佐 博・三村一夫・大崎裕子・加辺純雄・溝口修身・初瀬一夫・林田郁子・松山重雄・間宮群二(1982): ラット移植 AH109A に対する

IVHによるアミノ酸インバランス輸液の実験的研究. 防医大誌, 7, 8-15

- 西平哲郎(1983): 癌治療. 外科診療, 25, 52-62
- 大村健二(1985): 腫瘍増殖に及ぼすアミノ酸インバランス輸液の影響に関する実験的研究. 十全医会誌, 94, 95-107
- 竹下敏文(1985): 担癌生体に対する高分枝鎖アミノ酸高カロリー輸液の基礎的研究. 外科と代謝・栄養, 19, 126-137
- 柚木一雄・松元 實(1973): アミノ酸インバランスと抗癌剤の併用. 最新医学, 28, 934-940

4

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|------|--|-----|---------|
| 報告番号 | 甲医第 489 号 | 氏名 | 郷 正 宏 |
| 審査委員 | 主 査 | 教 授 | 古 味 信 彦 |
| | 副 査 | 教 授 | 伊 東 進 |
| | 副 査 | 教 授 | 島 健 二 |
| 題目 | 吉田肉腫移植ラットの血漿および組織アミノグラムの検討 腫瘍流出静脈血漿アミノグラム | | |
| 著者 | 郷 正宏、高原裕夫、岡田 哲、喜多良孝、古味信彦 平成4年12月25日発行 四国医学雑誌 第48巻 第6号 179~187ページに発表済 | | |
| 要旨 | <p>悪性腫瘍に対する補助療法の一手段としてアミノ酸インバランス輸液の臨床応用の可能性を検討する目的で、インバランスにするアミノ酸を決定するために基礎的実験を行なった。</p> <p>方法は雄性ドンリュウラットを用いて2群にわけ、右臀部皮下に生食水を注入した群をコントロール群（以下、C群）とし、右臀部皮下に1×10^7個の吉田肉腫を移植した群を腫瘍移植群（以下、T群）としている。操作後7日目に、腹部大動脈・左総腸骨静脈（以下、健側静脈）およびT群からはさらに腫瘍から右総腸骨静脈へ流入することを確認できた流出静脈から採血した後、腫瘍を摘出した。大動脈血の一部は血液生化学的検査に供し、残り的大動脈血と静脈血より得られた血漿遊離アミノ酸を分析した。さらに腫瘍1gの組織遊離アミノ酸と組織蛋白構成アミノ酸を分析した。</p> <p>結果として、血漿中の総アミノ酸濃度ではT群腫瘍側静脈はT群動脈・T群健側静脈に比べ、有意に高値を示した。C群とT群で比較すると、必須アミノ酸でT群腫瘍側静脈のみがC群静脈より有意に高値であった。個々のアミノ酸では必須アミノ酸・非必須アミノ酸とも、ほとんどのアミノ酸が腫瘍側静脈・健側静脈・動脈の順に測定値が高かった。個々のアミノ酸の濃度（動脈→組織→静脈）をモル比で比較してみると必須アミノ酸では組織遊離アミノ酸・組織蛋白構成アミノ酸で動静脈血アミノ酸より高値をとるものはなかった。非必須アミノ酸ではAsp・Glu・Gly・Proの4種のアミノ酸は組織遊離アミノ酸・組織蛋白構成アミノ酸ともに動静脈血より高値を示した。腫瘍にとって必要なアミノ酸は総アミノ酸濃度に占める割合が動静脈に比べ、腫瘍中に高いのではと考え、個々のアミノ酸をそれぞれ、動脈・組織遊離アミノ酸・組織蛋白構成アミノ酸・健側静脈血中でのアミノ酸濃度の高い順に比較してみると、Glu・Aspの2つのアミノ酸が血中で低く、組織中で高い順位を示した。</p> <p>以上の結果から、著者は吉田肉腫に対してはGluとAspの2つのアミノ酸がイ</p> | | |

ンバランス療法のターゲットになりうることを示唆されている。

この研究は、悪性腫瘍治療に対する補助療法の一つとして、アミノ酸インバランス療法の進歩に寄与するもので、学位授与に値すると考えられる。

なお、この論文の審査には高原裕夫助教授の協力を得た。