

第12回日本消化器外科学会総会

会長講演

教室における消化器外科の歩みと癌性貧血の発生機序

弘前大学医学部第2外科
大内 清 太

I. 教室における消化器外科の歩み

いとぐち

教室は昭和24年榎哲夫先生の創立になります。昭和36年、榎先生の後任として大内が赴任後も、教室は消化器外科の臨床を主体とし、また研究では従来の肝・胆・膵に関する基礎的研究と ME 応用等の研究を継続すると共に、新たに癌の生化学的研究を加え、今日にいたっています。

1. 臨床

4グループから編成されています。各グループにそれぞれ2名のスタッフがおり、研修中は各グループを交替に回り臨床経験をつむ方式です。上部Gは消化管運動の映像工学的観察から、より合理的な再建術式の開発（例えば胃全剝後のρ吻合など）。

下部腸管Gは小腸より肛門部までの領域を担当し、中でも各種大腸疾患の再検討と共に直腸癌に対する低位前方切除の吟味。

また肝・胆Gは十二指腸乳頭部の検討、慢性膵炎や肝内結石等の治療対策。

小児外科Gは年間約70例の各種重症疾患を経験しています。

2. 研究

1) ME. 電気生理学ならびに映像工学的観察による胆道系ならびに消化管運動の基礎的研究と臨床面への応用。さらに胆汁排出機転に関する研究。

2) 人各種細胞の培養と癌免疫に関する研究。

3) 癌の生化学的研究。癌の毒性物質、特異抗原の研究等を主体としており、本日はそのうち癌性貧血についてのみ言及します。

II. 癌性貧血の発生機序と臨床面への応用

私は、昭和16年卒業以来、武藤先生のもとで消化器外科を専攻してまいりました。その間、昭和21年より4年間 Polysaccharide の第1人者正宗教授のもとで生化学を勉強する機会に恵まれました。

当時の Thema は「癌の毒性物質」に関するもので、生化学の教室では胃癌組織の Polysaccharide¹⁾を中心に御指導をうけ、外科の教室に帰ってからも、この方面の研究を継続しました。

その折、大変興味をひかれたのは、K.I.K. 反応でした。これは、古く昭和12年、大阪大学の岩鶴氏ら^{2),3)}によって発表されたもので、胃癌患者の胃液を家兎の耳静脈内に注入すると、一過性の貧血がみられるので癌の診断にも利用しようとするものです。

そこで、私は早速生化学的にその本態の追求にとりかかりました。これが本日皆様に御報告申し上げる発端であります。

当時、教室ではそのほか胃癌組織から、アミンや不飽和脂肪酸等を分離し、生体に及ぼす影響なども研究しており、これらの成績をまとめ昭和33年5月、日本消化器病学会総会に於て「胃癌の毒性物質追及」という演題で特別講演⁴⁾として発表させていただきました。

A. 催貧血因子の基礎的研究

これより先き、昭和32年青森県立中央病院に赴任致しましたが、昭和34年 Detroit の Johnstone 教授のもとで、胃癌の Polysaccharide の研究を進めることになりました。

こうした研究を進めるうえには、大量の材料を必要とします。ところがアメリカでは胃癌の症例も少なく実験は困難でした。

1. 胎盤

その当時、私は胎盤を材料とする松原氏の皮内反応⁵⁾をも追及しておりましたので、急遽材料を胎盤に切り替え、胎盤を図1のごとく分画して実験を進めました。各画分⁶⁾について催貧血作用をみますと表1の如く、ムコ蛋白画分が強い作用を呈します。私はこれをP-62と命名しました。図2はP-62を家兎体重1kg 当り0.02mg注射した場合の赤血球の変動です。

昭和36年、榎先生の後任として弘前大学に赴任後も、

図1 胎盤組織分画法

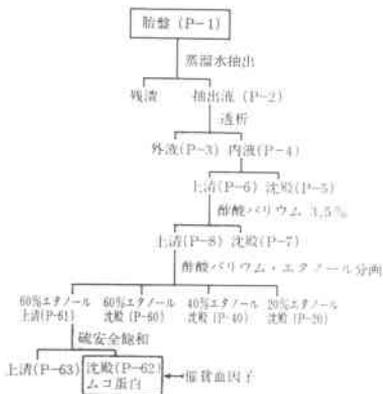
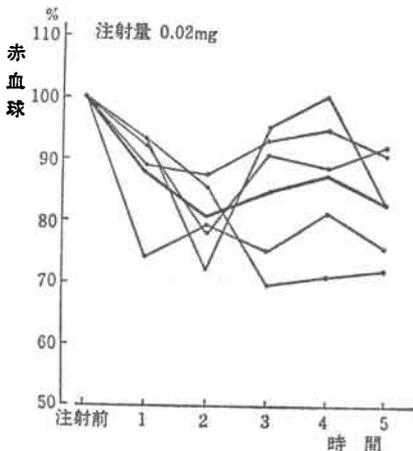


表1 胎盤組織各画分の催貧血作用

画分	例数	判定		
		貧血	増血	影響なし
P-3	5	0	3	2
P-20	5	0	3	2
P-40	7	0	5	2
P-60	6	0	2	4
P-62	35	27	4	4
P-63	6	3	1	2

図2 P-62注射による赤血球数の変動



この研究を続けました。

2. 胃液

教室での手初めの仕事として、まず胃癌胃液⁷⁾を大量に集め、図3のように分画しているいろいろの画分を作り、K.I.K. 反応をみますと、図4の如くムコ多糖画分 K₇

図3 胃液分画法

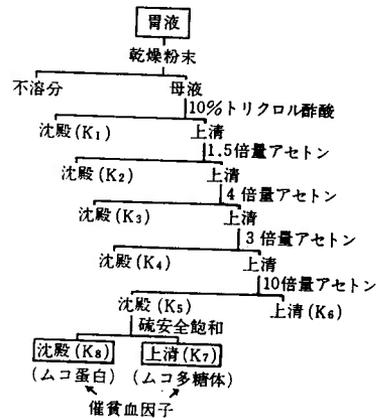
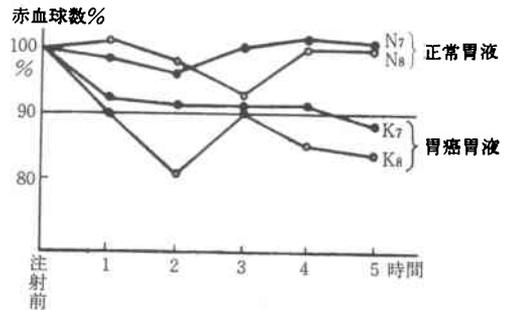


図4 胃癌胃液催貧血因子による赤血球数の変動 0.05mg/kg



とムコ蛋白画分がkg反応陽性です。なお、正常胃液から同じように処理して、調べてみましたが、その作用は示しておりません。

3. 胃癌組織

そこで胃癌組織⁸⁾についても胎盤と同じように Barium ethanol 法で分画して検索してみますと、ムコ蛋白画分が同じように強い催貧血作用を示しておりました。

4. 催貧血因子の赤血球におよぼす影響

1) 赤血球浸透圧抵抗試験

次いで、これらの催貧血因子の赤血球におよぼす作用を調べることにし、この因子を試験管内で、赤血球に静脈内注入と同量を作用させた後(図5)、赤血球の低張食塩水に対する浸透圧抵抗⁹⁾を検索しますと、試料の作用を受けた赤血球は抵抗の減弱を示し、容易に溶血しました(図6)。

これは静脈内注入した場合とよく一致する成績で、この結果から、催貧血作用を静脈内注入の代りに試験管内の反応によっても判断することが可能となったため、以

図5 赤血球浸透圧抵抗試験

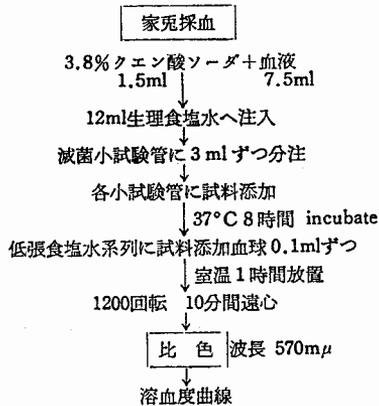


図6 P-62の家兎赤血球浸透圧に及ぼす影響

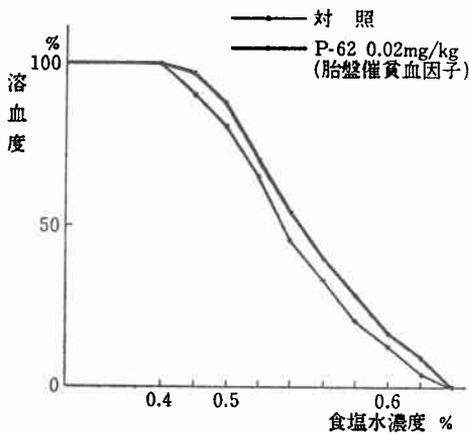
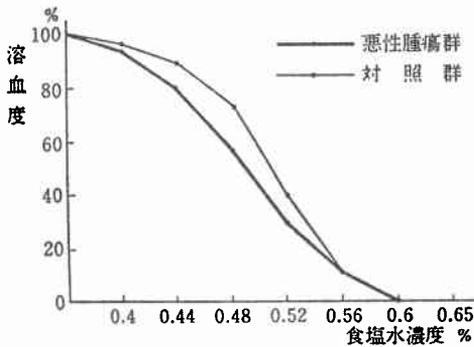


図7 悪性腫瘍患者血球の浸透圧抵抗



後実験は簡便となりました。

2) 患者赤血球の抵抗試験

また実際に癌患者の赤血球浸透圧抵抗¹⁰⁾を調べてみますと、癌患者血球は催貧血因子に対し図7の如く強い抵

図8 P-62作用赤血球

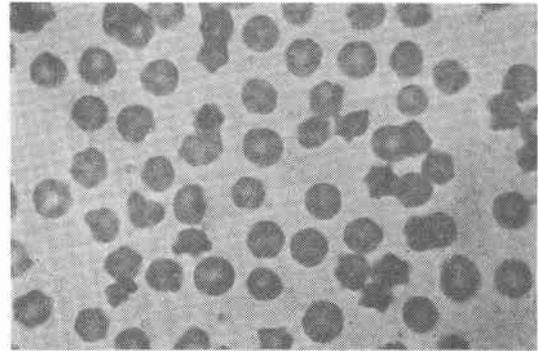
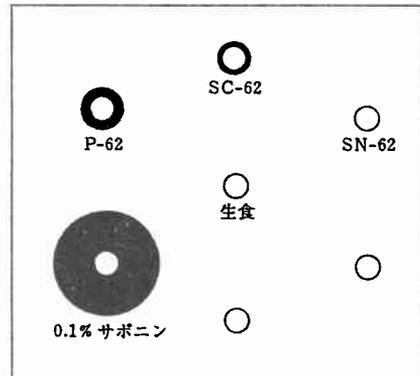


図9 P-62, SC-62, SM-62の血液寒天板上溶血反応



P-62: 胎盤62画分50mg/ml
 SC-62: 悪性腫瘍患者血清62画分50mg/ml
 SN-62: 正常人血清62画分50mg/ml
 0.1% サポニン: positive control
 生食: negative control

抗を示しました。これは癌患者では、すでに催貧血因子の影響を受け、脆弱な赤血球は容易に破壊されており抵抗の強い赤血球のみ生存しているものと判断されました。

3) 赤血球の形態学的変化

かかる作用を、顕微鏡下で観察しますと、催貧血因子の作用を受けた赤血球は変形あるいは破壊像¹¹⁾を呈しました(図8)。

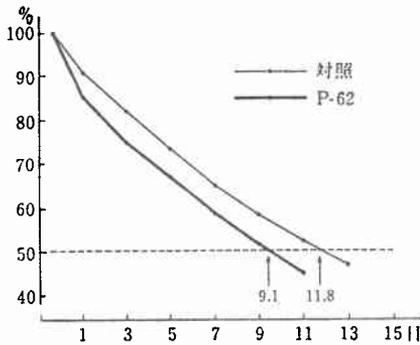
4) 赤血球の寒天板上溶血反応

また、血液を含む寒天板に直径2mmの凹みを作り、その中に試料を入れ観察しますと¹²⁾、凹みの周囲には溶血リングが発生することが知られました(図9)。

5) 赤血球寿命の測定

また、催貧血因子が赤血球の生存日数¹³⁾におよぼす影

図10 P-62作用，対照家兎15例の平均放射能曲線



響を調べるため、予め ^{51}Cr で標識した家兎赤血球に試料を作用させ、再び家兎にもどし、赤血球寿命を測定してみると、著しい寿命の短縮が認められました(図10)。

5. 各種ムコ蛋白画分の生物活性と分析値の比較

以上、要約しますと、胃癌胃液、胃癌組織、および胎盤組織中のムコ蛋白画分¹⁴⁾は、それぞれ強力な赤血球破壊作用を示すことが知られました。

これら3種のムコ蛋白画分はまだ精製された段階のものでありませんが、その段階における分析値を比較しますと、表2の如く極めて類似している物質と判断された¹⁵⁾。

6. 免疫学的検討

次いでこれらの物質について免疫学的検討を加えるこ

表2 各種催貧血因子の化学組成

	催貧血因子分析値 (%)		
	胎盤	胃癌胃液 (川崎)	胃癌組織 (正宗)
N	12.3	11.2	12.1
Hexosamine	3.7	5.7	4.9
Mannose	4.4	3.5	} 6.4
Glucose	2.3	1.9	
Galactose	1.5	2.9	
L-Fucose	0.8	1.9	
Xylose	1.0	0.9	0.9
Sialic acid	2.8	2.6	2.0
Ash	2.1	1.7	1.6

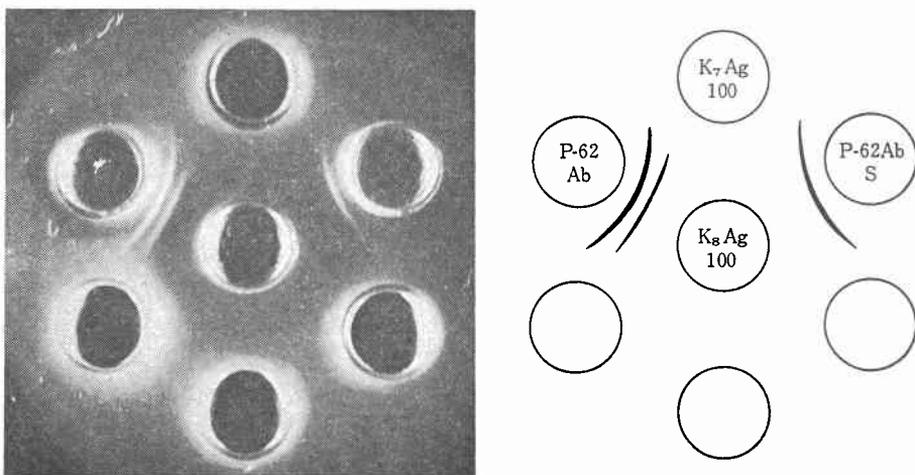
表3 平均 3.0kgの健康家兎を使用免疫方法

	免疫に用いた 抗原量	注射の 方法	抗血清の 種類
初回 免疫	P-62 20mg/ml 1.0ml + アジュバント 1.0ml	週1回、3 回家兎皮下 に注射	最終免疫 後7日で 採血 Ab-1
追加 免疫	P-62 20mg/ml 1.5ml + アジュバント 1.5ml	初回免疫終 了後3週間 目に注射	Ab-2

とし、胎盤および胃癌組織からムコ蛋白画分を分離し、表3の如く家兎を免疫して、抗血清を作製しました。

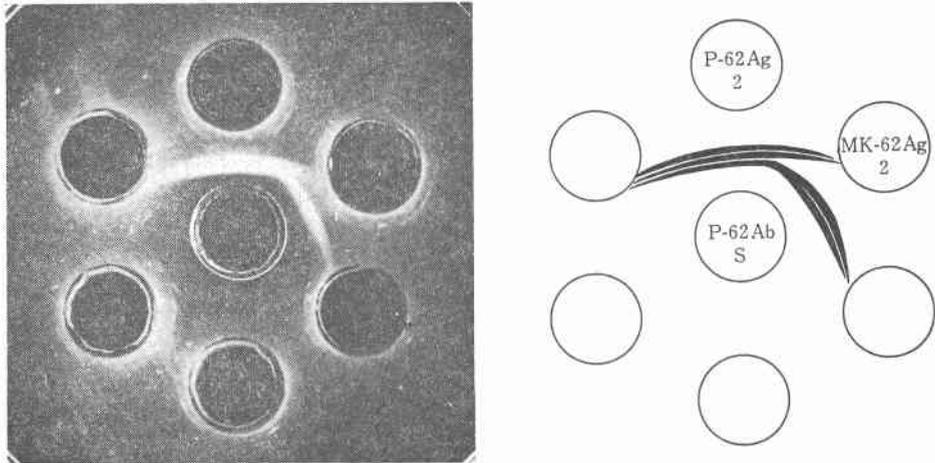
いろいろの組み合わせで、相互関係を検討しましたもののうち1・2をお示しします。抗 P-62 血清と胃癌胃液抗原^{16),17)}とを用い Ouchterlony ゲル内反応でみま

図11 胎盤催貧血因子と胃癌胃液催貧血因子の共凝抗原性



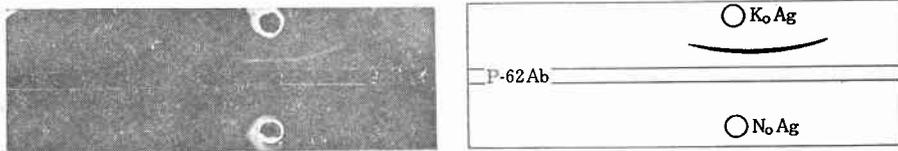
P-62Ab : 抗 P-62血清 P-62AbS : 抗 P-62血清+健康人 AB 型血清 1 滴吸収
 K₇Ag 100 : 胃癌胃液分画抗原 K₇ 100mg/ml K₈Ag 100 : 胃癌胃液分画抗原 K₈ 100mg/ml

図12 胎盤催貧血因子と胃癌組織催貧血因子の共通抗原性



P-62AbS : 抗 P-62血清+健康人 AB 型血清 1 滴吸収
 MK-62Ag 2 : 胃癌組織分画抗原 MK-62 2 mg/ml
 P-62Ag 2 : 胎盤分画抗原 P-62 2 mg/ml

図13 抗 P-62血清と胃癌胃液催貧因子との I.E.P. 像



P-62Ab : 抗 P-62血清+健康人 AB 型血清 1 滴吸収
 NoAg : 健康人胃液粗抗原 100mg/ml
 KoAg : 胃癌患者胃液粗抗原 100mg/ml

すと、図11の如く胃癌胃液の部に沈降帯が出現します。また胃癌組織から分離したムコ蛋白も図12の如く同様に反応します。

また免疫電気泳動法によって精細に検討¹⁸⁾を加えとみますと、 γ A- ないし γ M-グロブリン領域に沈降線が出現することが知られました(図13)。

これらの結果、3種のムコ蛋白画分はそれぞれ共通抗原性を示していることが解りました。

以上の如くこれら3種のムコ蛋白画分は強い生物活性を示すとともに、免疫学的にも癌に特徴的な物質かとも考えられましたのでこの特徴を利用すれば、物質の精製ひいては診断面への応用も可能でなかろうかと考えました。

B. 臨床面への応用

1. 予備実験

そこで診断面への利用が可能か否かの予備実験をすることとし、まず大量の胃液を採取し、これをある程度精

表4 胃液沈降反応の臨床実験成績

		例数	沈降反応		陽性率 (%)	
			陽性例	陰性例		
悪性疾患	胃癌	50	46	4	92.0	
	その他の癌	17	3	14	17.6	
良性疾患	胃疾患	25	0	25	0	
	内訳	胃潰瘍	14	0	14	
		胃ポリープ	9	0	9	
		胃炎	2	0	2	
	その他の疾患	27	1	26	3.7	
合計		119				

製したものについて検索しました。表4の如く、胃癌胃液中にかなり高率に反応する物質が含まれていることが解ります¹⁹⁾。

また、剖検例の血液を大量に採取し、胎盤の場合と同

表5 悪性腫瘍患者血清の検討

部 位	例 数	陽 性	陰 性
胃	50	46	4
膵	22	20	2
肝・胆 道	19	17	2
そ の 他	69	65	4
計 (百分率)	160	148 (92.5%)	2 (7.5%)

図14 尿分画法

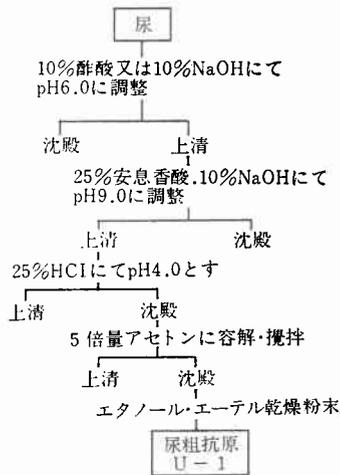


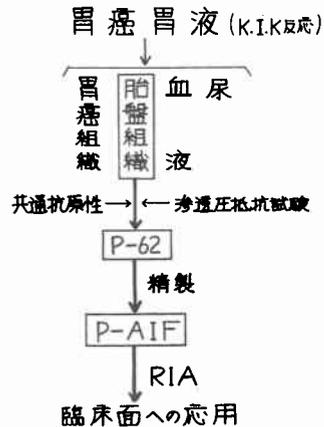
表6 悪性腫瘍患者尿の検討

疾患名	例数	陽性	陰性	
癌 腫	胃	78	70	8
	直 腸	19	18	1
	膵	13	12	1
	その他の消化器	12	10	2
	肺	5	4	1
	乳 腺	5	5	0
	そ の 他	10	9	1
癌以外の悪性腫瘍	22	18	4	
計 (百分率)	164	146 (89.0%)	18 (11.0%)	

様に分画して、血中のムコ蛋白画分を分離し免疫学的に検討してみますと表5の如くで、いろいろの悪性腫瘍例で陽性に反応するものが多数みられました^{19), 20), 21)}。

さらに、尿を大量に集め粗製粉末とし(図14)少しく分画をすすめムコ蛋白画分の反応をみますと、表6の様

図15 臨床面への応用



に多数例に陽性です^{22)~26)}。

以上の実験から催貧血因子は癌患者の胃液、血液および尿中にも何等かの形で存在しているものと判断されました。しかし、これを実際臨床面に利用するには、材料を大量に例えば血液では1回に40~50ccを必要とし、操作も複雑すぎます。

C. 物質の精製

ここに考えられますのは、Radioimmunoassay(図15)です。しかしこの場合には物質が単一性でなければならぬという厳しい条件があります。これには多大な困難が予想されますが一步踏み出すこととしました。

1. 予備実験

出発材料として胎盤ムコ蛋白画分 P-62を選び、精製法の主体をクロマトグラフィーにおき、生物活性と免疫学的的特異性とを示標としながら精製を進めました。

1) DEAE-セルロースクロマトグラフィー

まず、陰イオン交換体である DEAE-セルロースで分画¹²⁾しました。すなわち試料をカラムに重層し、pH および NaCl 濃度を段階的に変化させる stepwise elution で chromatography で展開し、溶出曲線を描きますと、図16のように6つのピーク、すなわち Fr.-1 から Fr.-6 となります。それぞれのピークについて赤血球抵抗試験(表7)と免疫電気泳動法(図17)で吟味しますと、活性物質は Fr.-1 に集約されていることが判明しました。

そこで Fr.-1 の単一性を吟味するためディスク電気泳動法(図18)で吟味しますと、Fr.-1 は少なくとも5種以上の物質から構成されているものと判断されました。

2) CM-セルロースクロマトグラフィー

つぎにこの活性部分の Fr.-1 を、さらに陽イオン交

図16 DEAE-cellulose column chromatography

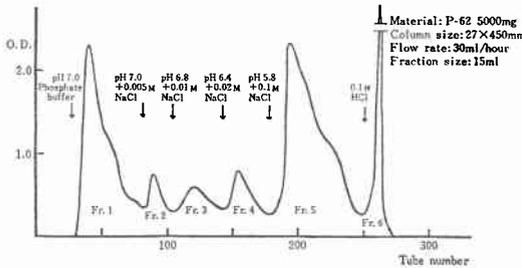


表7 DEAE-Fr. 1 の赤血球浸透圧抵抗試験

	陽性	陰性	判定不能	計
0.02 mg/kg	15	0	5	20
0.01 mg/kg	6	2	12	20

換体である CM-セルロースを用い図19のような条件で chromatography を実施しますと8の fraction に分別されます。おのおのについて DEAE の場合と同様に活性および免疫学的検討を加えました所、Fr.-2' に活性物質が含まれていることが解りました。なお Fr.-2' とは、0.05M NaCl 含有の 0.1M pH 4.4 酢酸緩衝液で溶出する部分です。

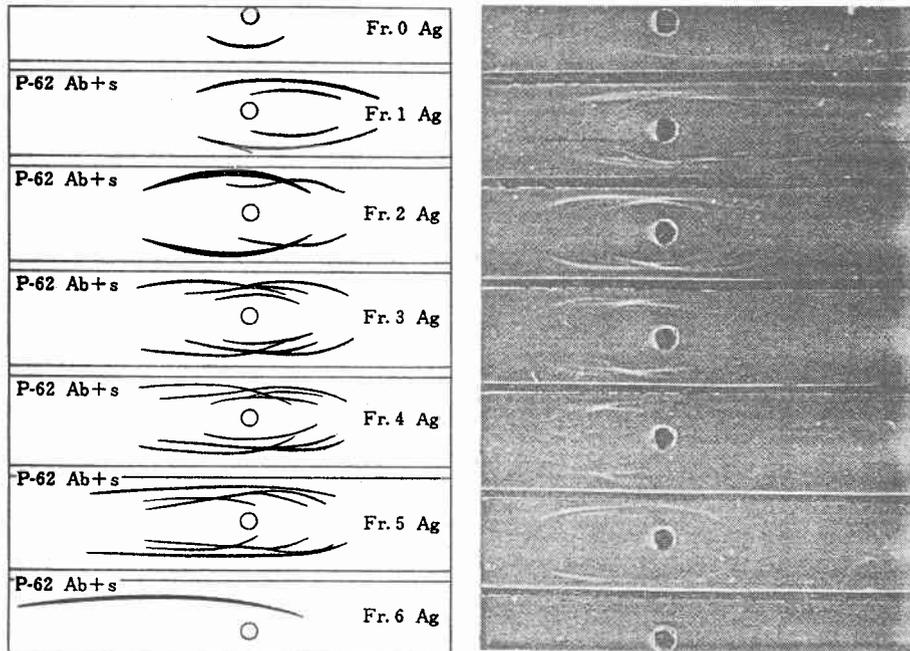
その単一性について免疫電気泳動法で吟味しますと、本法によってもいまだ単一にはいたっておりませんでした。

以上の実験を再三、再四反復し、またほかの方法など導入しながら精製に努力を重ねましたが、われわれ外科医のみの手では精製はきわめて困難でした。

2. PAIF の精製

そこで研究 staff と器機のそろった三共株式会社の醗酵研究所に、昨年12月教室の井上²⁸⁾を派遣し、最後の精製を目指しました。

図17 人血清吸収抗 P-62血清に対する DEAE 各画分の免疫電気泳動



P-62 Ab+S: 抗 P-62血清 正常人 AB 型血清 1 滴吸収
 Fr. 1 Ag: DEAE Fr. 1 抗原 20mg/ml
 Fr. 3 Ag: DEAE Fr. 3 抗原 20mg/ml
 Fr. 5 Ag: DEAE Fr. 5 抗原 20mg/ml

Fr. 0 Ag: DEAE Fs. 0 抗原 20mg/ml
 Fr. 2 Ag: DEAE Fr. 2 抗原 20mg/ml
 Fr. 4 Ag: DEAE Fr. 4 抗原 20mg/ml
 Fr. 6 Ag: DEAE Fr. 6 抗原 20mg/ml

図18 正常人血清, P-62, および DEAE Fr. 1 のディスク電気泳動像

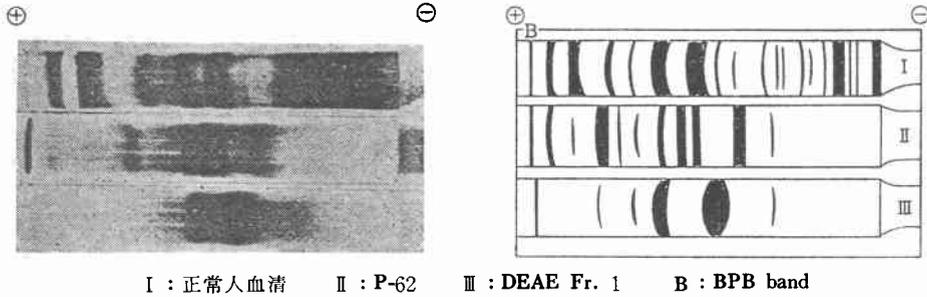
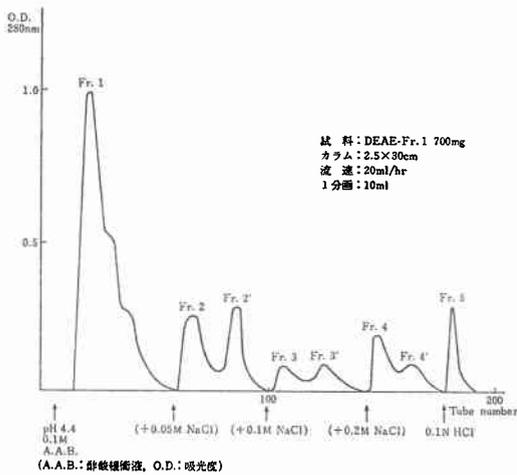


図19 CM-セルロースカラムクロマトグラフィー



幸い、最近ようやくして目指す物質を精製できました。そこでわれわれは本物質を胎盤催貧血因子 (Placental Anemia Inducing Factor, PAIF) と命名しました。その精製法を要約しますと、これまでの実験法を基礎とするものですが、異なる点は得られたピークをひとまとめにして活性そして免疫学的特異性を検索するもので

図20 DEAE-cellulose column chromatography

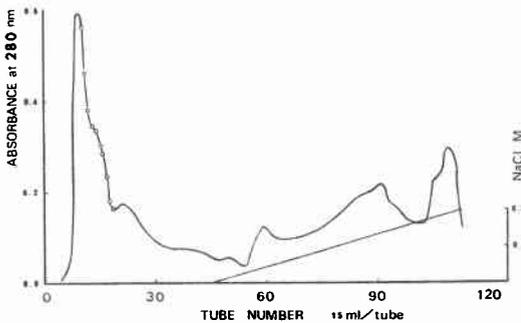


図21 免疫電気泳動

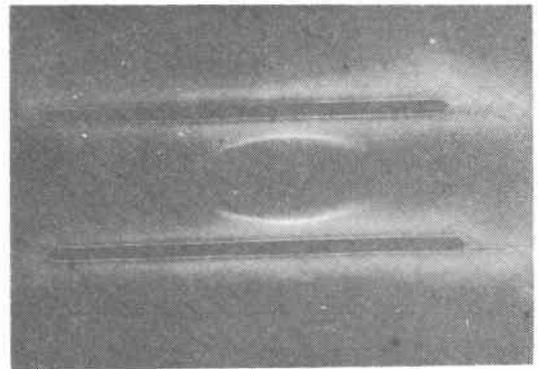
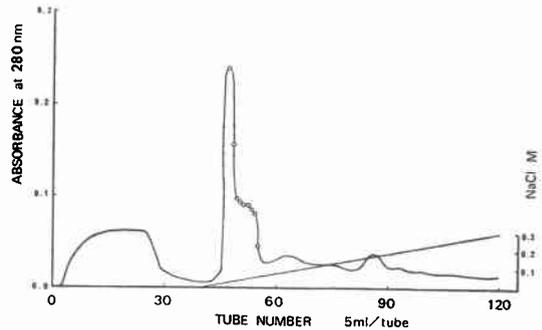


図22 CM-cellulose column chromatography



なく、得られる分別試験管1本1本について調べ、一步一步精製を進めていく方法です。

すなわち、胎盤ムコ蛋白画分をまず DEAE セルロースカラムに吸着させておき、緩衝液中の NaCl 濃度を 0.2M まで直線的上昇させる gradient elution で溶出させます。この際図20の○印のついた部の試験管が、図21のように免疫学的活性を示しました。

そこでこの活性部分の試験管のみ集め、これを CM-セルロースカラムに吸着させ、同様に gradient elution

図23 Column 濃縮

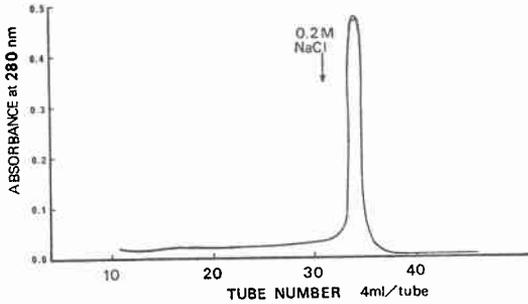
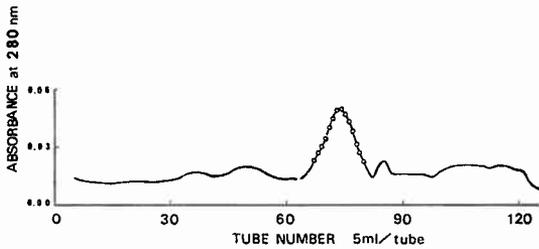


図24 Gel filtration (Sephadex G-75)



で溶出させ、活性部分を調べますと、図22中の shoulder の部、○印の部分のみに活性物質が分別されていることが解りました。

そこで、この活性部分の試験管のみ集め、再び、CM-カラム(図23)を通し、濃縮し、次いで Sephadex G-75 カラム(図24)でゲル濾過を行い、ようやくにして PAIF を単離しました。

この精製物質 (PAIF) の収量は、胎盤ムコ蛋白画分 (P-62) 300mg よりわずかに1.2mg で、実に0.4%に過ぎませんでした。

3. PAIF の性状

1) 単一性と生物活性の吟味

まず単一性の吟味ですが、これを disk 電気泳動し、アミドブラック染色で蛋白部分を、また PAS 染色で糖質を染色しましたところ、同一部位で染色帯が認められました。このことから本物質は単一な glycoprotein であることが確認されました。

その生物活性を検索しますとまず家兎静脈内注入では体重1kg あたり0.0023mg で催貧血作用陽性であり、また試験管内では家兎体重1kg あたり0.007mg 作用で溶血作用を呈しました。

2) 物理化学的性状

つぎに、本物質の元素分析値は表 8 の如く C ; 42.50

表 8 AIF の物理・化学恒数

元素分析値 : C: 42.50~46.60%, H: 6.30~6.55%, N: 6.38~7.51%
 沈降定数 : 1.74S
 拡散定数 : $8.28 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{sec}$
 分子量 : 19,230 (沈降定数と拡散定数より算出)
 20,137 (アミノ酸分析値より算出)
 21,000 (SDS-ポリアクリルアミド電気泳動法)
 等電点 : pH 4.58

~46.60%, H ; 6.30~6.55%, Nは6.38~7.51%です。

分子量は沈降定数と拡散定数から19,230, アミノ酸分析値より20,137, また SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法では21,000と算出されました。

等電点はアンホライン法で pH4.58でした。

糖成分は、材料の関係で精細な分析にはいたっておりませんが、表 9 の如くグルコース換算で55.8%, うちグルコース30.8~34.6%, グルコサミン2.08~2.21%でした。

また人胎盤 AIF のアミノ酸分析値は表 9 の如くでした。

D. フェトプロティンおよび CEA との交叉性についての吟味

また、AIF で感作してウサギ抗 AIF 血清を作製し、免疫学的に検討した所(表10)、すでに癌特異抗原として知っている α -フェトプロテインならびに CEA とは反応しませんでした。また AIF は肝炎の抗体として知られている、抗 HBs 抗体とも反応を示しませんでした。

表 9 AIF のアミノ酸分析値および糖組成

(分子量 19,230, 糖含量 55.6%としてアミノ酸残基数を算出)
 6N-HCl, 110°C, 24時間加水分解した後分析

アミノ酸	分析値 モル/モル	数値に換算した 1分子当りの残基数
リジン	5.62~5.81	6
ヒスチジン	0.90~1.12	1
アルギニン	1.93~2.01	2
アスパラギン酸	13.68~14.22	14
スレオニン	5.62~5.87	6
セリン	1.79~2.22	2
グルタミン酸	8.31~9.17	9
プロリン	2.19~2.38	2
グリシン	1.72~2.48	2
アラニン	3.35~4.03	4
システイン	7.55~8.25	8
バリン	3.84~4.02	4
メチオニン	0.~0.14	0
イソロイシン	1.08~1.09	1
ロイシン	6.48~6.76	7
チロシン	3.57~3.73	4
フェニルアラニン	3.62~3.71	4
トリプトファン	1.90~2.25	2

糖 組 成

フェノール硫酸法で測定してグルコース換算で糖成分51~58%を含有。
 この中 グルコサミン 2.08~2.21% (アミノ酸分析法)
 グルコース 30.8~34.6% (ガスクロマトグラフィー法)

表10 α-フェトプロテイン, HBs, CEA および SC-62とおの交叉

試料	方法	交叉
α-フェトプロテインプレート(エーザイ)	一元免疫拡散	(-)
HBsプレート(エーザイ)	一元免疫拡散	(-)
CEA(ロシュ)	RIA	(-)
SC-62	RIA	(+)

しかし癌患者血清より分離したムコ蛋白画分(SC-62)とは明らかに交叉を示しました。

免疫電気泳動上、一般には胎児性蛋白癌特異抗原はα~β-グロブリン領域に沈降線が出現するのに対し、AIFはγ-グロブリン領域に泳動像を与えるものです。

したがって本物質はこれまで知られたものとは別個の性質を有する新たな物質であることが明らかとなりました。

E. Radioimmunoassay

ここに、AIFはこのように単一なものとして精製されましたので、¹²⁵I 標識による Radioimmunoassay が初めて可能となり、臨床面への応用の道が開けそうになりました。

AIFのRadioimmunoassay法は、家兎にAIFを注射し、AIF抗体を作製し、また精製したAIFを放射性物質を用いてラベルします。

ラベル化AIFと、AIF濃度が既知の標準液とを用い、AIF抗体との抗原抗体反応によって、AIFの検量線を作成しておきます。

つぎに患者血清を試料として同様の反応を行い、検量線より血清中のAIFを求めます。実際には、二抗体法(図25)でRadioimmunoassayを行いました。

図25 Radioimmunoassay

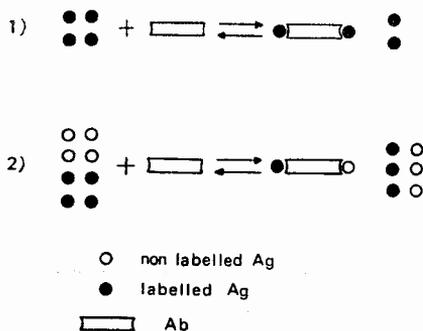


図26 Serum AIF Level

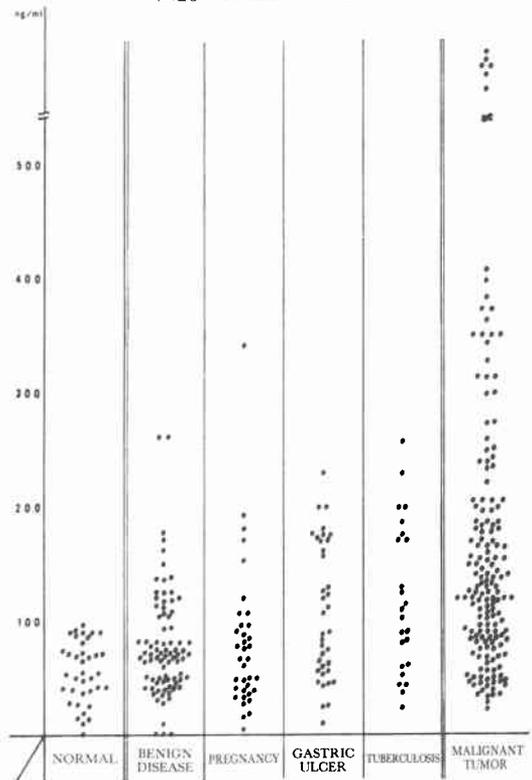
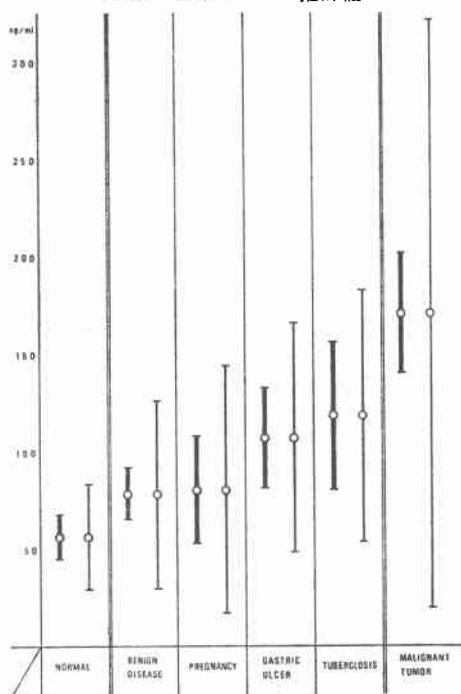


図27 血中 AIF の推計値



最後に、臨床例で測定した成績について報告致します。Radioimmunoassay を実施出来るようになりましたのもうやく本年3月でしたので、いまだ十分な例数ではありません。

いろいろの疾患540例に測定しましたが、本日は取りあえず術後を除いた376例について報告致します。

その内訳は正常群37例、良性疾患82例、妊娠36例、胃潰瘍37例、結核24例および悪性腫瘍160例です。

また悪性腫瘍の内訳は胃癌72例、大腸癌37例、肺癌10例、膀胱癌6例そのほか35例です。

各疾患の測定値をプロットしたものがこの図26です。

これを統計的に処理したのが、図27です。正常群では図左端のセクションで示してありますが、その平均値は56.6ng/ml、以下は単に数字を上げます。その区間推定は太線で示され、有意水準1%で、45~68の範囲にあり、測定値の標準偏差は細線で示してありますが、30~80であります。

これに対し悪性腫瘍160例を一括検討したものがslide中の右端で、その平均値は170.6、区間推定139~201、標準偏差は20~321ng/mlで明らかな高値を示しました。

またそのほかの疾患群は前述の両者間に4つのセクションに示してあります。正常群と悪性腫瘍群との中間値をとる印象をうけました。

術後のAIF値の変動あるいはstageとの関係等いろいろ吟味を加えておりますが、まだ例数も十分でありませんので改めてご報告申し上げたいと思います。

むすび

ここにAnemia Inducing Factorは、Radioimmunoassayによりようやくして測定可能となりましたものの、わずかに緒についたばかりです。これから吟味、検討を加えなければならぬ問題が山積しております。今後皆様からいろいろの御批判、ご叱正をいただき、諸問題の解決にあたりたいと考えております。

最後に一言御礼を述べさせていただきます。まず癌の毒物質のテーマを与えて下さった恩師武藤先生に心より感謝を申し上げ、御冥福をお祈り申し上げます。

また、ややもすれば低迷しがちだったこの研究に、会長講演として何か1つの区切りをと、大きなきっかけを与えて下さった、中山先生、榎先生初め、多くの先輩に厚く御礼を申し上げますとともに、永い間こうしたややこしい化学の研究を引き受け、やってくれた教室の人々に深く感謝致します。

また、司会の労をとって下さった石川教授、そして解

りにくい点の多々あった本講演を長時間に亘り御静聴下さいました会場の皆様は心より御礼を申し上げ、講演を終らせていただきます。有難うございました。

文 献

- 1) Oh-Uti, K.: Polysaccharides and a Glycidamine in the Tissue of Gastric Cancer. *Tohoku J exp. Med.*, **51**, 297—304, 1949.
- 2) 岩鶴竜三, 他: 胃癌胃液の家兎静脈内注射がその赤血球並に血素量に及ぼす影響に就いて. *癌*, **31**, 328—331, 昭12.
- 3) 岩鶴竜三, 他: 余等の所謂 K.I.K. 反応に関するその後の研究. *癌*, **32**, 320—322, 昭13.
- 4) 大内清太, 山口 巖: 胃癌の毒物質の追及. *医学シンポジウム*, 第13輯「消化器癌」35—57, 診断と治療社, 東京, 1958.
- 5) Oh-Uti, K. et al.: On the Placental Substance Giving the Skin Reaktion of Cancer and Pregnancy. *Tohoku J. exp Med.*, **56**, 177—183, 1952.
- 6) 大内清太, 他: 悪性腫瘍と貧血に関する研究. 第1報 胎盤組織中の催貧血因子の追求. *弘前医学*, **15**, 557—567, 昭38.
- 7) 小原和夫: 悪性腫瘍と貧血に関する研究. 第IV報 胃癌胃液中の催貧血因子の赤血球浸透圧抵抗に及ぼす影響. *弘前医学*, **17**, 386—397, 1965.
- 8) 山形尚正: 悪性腫瘍と貧血に関する研究. 第VI報 胃癌組織中の催貧血因子の赤血球浸透圧抵抗に及ぼす影響. *弘前医学*, **19**, 488—498, 1967.
- 9) 田村 稔: 悪性腫瘍と貧血に関する研究. 第III報 胎盤組織中の催貧血因子の赤血球浸透圧抵抗に及ぼす影響. *弘前医学*, **16**, 406—415, 1964.
- 10) 松野耕治: 悪性腫瘍と貧血に関する研究. 第XIX報 癌患者末梢血の赤血球浸透圧抵抗ならびにこれに及ぼす胎盤催貧血因子の影響. *弘前医学*, **27**, 203—220, 1975.
- 11) 越前 登: 悪性腫瘍と貧血に関する研究. 第XX報 催貧血因子による家兎赤血球の形態学的変化に関する研究. *弘前医学*, **27**, 221—235, 1975.
- 12) 成田博美: 悪性腫瘍と貧血に関する研究. 第XXII報 DEAE-cellulose column chromatography による人胎盤催貧血因子の分画研究. *弘前医学*, **28**, 507—531, 1976.
- 13) 嶋野松朗: 悪性腫瘍と貧血に関する研究. 第XIV報 胎盤組織中の催貧血因子の赤血球寿命ならびに網内系臓器に及ぼす影響. *弘前医学*, **23**, 23—42, 1971.
- 14) Oh-Uti, K. et al.: The Influence of Anemia-inducing Organ Extracts on Osmotic Fragility of the Rabbit Red Cells in Vitro. *Tohoku J. exp. Med.*, **95**: 393—402, 1968.
- 15) Oh-Uti, K. et al.: Extraction of Anemia induc-

- ing Substance from the Human Placenta and its Chemical Nature. *Tohoku. J Exp Med.*, **95**: 369—377, 1968.
- 16) 沼田俊三：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第V報 胃癌胃液中の催貧血因子と胎盤組織中の催貧血因子に関する免疫学的検討。弘前医学, **19**, 99—118, 1967.
- 17) Oh-Uti, K. et al.: Immunological Investigation on the Common Antigenicity between Anemia-inducing Substances in Cancerous Gastric Juice and in Human Placenta. *Thokohu J. exp. Med.*, **96**: 151—159, 1968.
- 18) 有海躬行：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第IX報 悪性腫瘍患者血清中のムコ蛋白画分についての免疫学的生物学的検討, 殊に胎盤組織中の催貧血因子との関連について。弘前医学, **21**, 484—516, 1970.
- 19) 中村哲朗：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第XI報 胃液による胃癌の免疫学的診断法についての検討。弘前医学, **22**, 520—539, 1971.
- 20) 千葉昌和：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第XVI報 血清中ムコ蛋白画分を用いる癌の免疫学的診断法の試み 抗原增量法による検討。弘前医学, **24**, 176—201, 1972.
- 21) 白戸千之：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第XVII報 血清を用いる癌の免疫学的診断法 多数例の検討。弘前医学, **24**, 202—217, 1972.
- 22) 伊藤恭雄：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第XIII報 尿中ムコ蛋白画分を用いる癌の免疫学的診断法 抗原增量法による検討。弘前医学, **22**, 555—579, 1971.
- 23) 大内清太, 伊藤恭雄：癌患者血清並びに尿を用いる癌の免疫学的診断法について。生物物理化学, **17**, 37—39, 昭47.
- 24) 尾形清之：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第X報 癌患者尿中のムコ蛋白画分と胎盤組織中の催貧血因子に関する免疫学的検討。弘前医学, **22**, 241—263, 1970.
- 25) 佐藤真：尿中ムコ蛋白画分を用いる癌の免疫学的診断法 臨床例における検討。弘前医学, **24**, 38—52, 1972.
- 26) 村上哲之：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第XXI報 尿中ムコ蛋白画分による免疫学的診断と溶血反応の関連について。弘前医学, **28**, 221—238, 1976.
- 27) 稲本純三：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第XXIV報 CM-セルロースカラムクロマトグラフによる人胎盤催貧血因子の分画研究。弘前医学, **29**, 349—369, 1977.
- 28) 井上茂章：悪性腫瘍と貧血に関する研究。第XXV報 とし発表予定。