

五年ごとの里程碑

第II病理 石川 大刀雄

私どもの研究室で今行なっている仕事は、大体次の4主題になります。すなわち

- I 癌の抗原分析
- II 生体膜の物性, 免疫
- III 抗炎症作用の機作
- IV 内臓体壁反射

そのことを、次の順序で簡単に記すことにします。

- その1 主な研究主題
- その2 最近5年の論文項目
- その3 主な学会発表
- その4 研究主題の簡単な説明

その1. 主な研究主題

I) 癌の抗原分析

- A) 癌細胞・次細胞構築レベルでの抗原分析
- B) 癌特長的物質の生物学的意義
 - 1) 癌細胞膜の表面構造
 - イ) 癌細胞膜抗原, ロ) 癌型物質, ハ) 癌細胞拡散因子など
 - 2) 癌細胞核の特長
 - イ) 癌細胞 DNA によるL細胞の *in vitro* での悪性腫瘍化, ロ) 塩基性蛋白ヒストンによる調節, ハ) 酸性核蛋白の意義など
 - 3) 癌細胞ミトコンドリアの性質
 - イ) 癌細胞ミトコンドリア膜の等価回路的吟味, ロ) 酸化的リン酸化系, 電子伝達系との関係, ハ) Ca^{++} ポンプと膨化収縮能など
- C) 癌患者血清の分析
 - イ) 癌血清に高率に現われる因子群の解析, ロ) 血清ムコ蛋白, ハ) 癌化に伴う獲得性凝集素抗体の提唱, ニ) 癌血清中の癌細胞拡散因子の定量, ホ) 癌血清診断法の工夫, 創案 など。

主な指導者: 石川, 小田島, 福田, 井上らの合議制ですすめられてきた。研究の初期には橘, 高柳の力も大きい。両氏は新しい任地であって、それぞれの立場を開拓, 教室と連絡をとっている。ここには私

ども教室の主題をかかげた。それらの研究は1960年頃から引きつづいているもので、そのうち A-2), A-3) は比較的歴史が新しい。

II) 生体膜の物性, 免疫

A) 生体膜・等価回路方式の決定

- イ) 生体膜物性の基準としての等価回路の決定, ロ) その基準にもとづいての生体膜物性の定量的記載, ハ) 膜障害, たとえば抗原抗体反応による障害の定量的記載, など

B) ミトコンドリア膜の物性

- イ) ミトコンドリア膜をふくめての一般生体膜の膨化収縮機序の等価回路的解析, ロ) 膨化収縮に対するエネルギーの補償, 酸化的リン酸化系, 電子伝達系, ハ) 各種 uncoupler を用いての解析など,

C) 細胞膜系での抗原抗体反応

- イ) mitochondrial nephrosis の提唱, ロ) mitochondrial hepatitis, ことにミトコンドリア機能障害に伴う硝子様変性など

主な指導者: 生体膜の等価回路方式, 一般生体膜の膨化収縮の機序は、恐らく教室独自の発想によるもので、石川・小田島の合議ですすめられてきた。

細胞膜系での抗原抗体反応は、倉田教授在籍時代、石川・倉田・須山の合議制で行なわれていた。倉田教授は主に甲状腺の膜系を取扱っている。須山らのミトコンドリア性肝炎の実験から、抗炎症剤 NAPP の開発をみた。

III) 抗炎症機作の研究

- A) 非ステロイド性抗炎症剤 NAPP の開発
- B) NAPP の抗炎症機作の解析
- C) 臨床実験
- D) 制癌剤 cobaltprotoporphyrin の開発

- イ) リピド親和性な protoporphyrin の癌細胞膜抗原に対する効果 (制癌), ロ) 同じく炎症の chemical mediator に対する効果 (抗炎症), ハ) 炎症の chemical mediator としての lyso 型 phosphatidylcholin, その作用機

作, ニ) NAPP の抗炎症作用, 臨床的効果, など.

主な指導者: 制癌剤 COPP の開発は渡辺(良)らの努力による. 癌細胞膜抗原, Kanalipin との関係において出発し, 後に「癌の抗原分析」グループがこれに参加した.

抗炎症剤 NAPP の開発は須山らの努力による. COPP にひきつづく NAPP の作用機作に対して「生体膜系での抗原抗体反応」グループが合流した.

IV) 内臓体壁反射

A) 内臓体壁反射の機作

イ) 求心性神経二重支配則, ロ) 化学部感受体系統説, ハ) 外胚葉系分化勾配説などが基盤となっている.

B) 内臓体壁反射の定量化

イ) 皮膚・等価回路の設定, ロ) 皮膚・等価回路方式測定法の開発, 皮膚インピダンス・ブリッジ, 皮電計の開発, ハ) 内臓体壁反射の定量化, ニ) 病理組織学的変化の物性論的記載, など

C) 内臓体壁反射の臨床

イ) 各内臓疾患における体壁反射の観察, ロ) 東洋医学の科学化, など

主な指導者: 石川・小田島がこれに当った. 臨床的観察については関連病院, 東洋医学的問題については東洋医学会会員がこれに協力した. 私どもは, 病理組織像に対する解釈に, 既記の化学的感受体説・生体膜・等価回路論をもって, その臨床的応用が本課題となった. 従って, 多数の病理組織分担者, ことに武川, 電気生理分担者がこれに協力してきた. その意味での合議制である.

その2. 最近5年の論文項目

注: 倉田教授, 教室在籍中にあげられた論文は除いてあります. 癌研病態生理部門の報告をみて下さい.

1963年以前の論文が3, 4篇掲げられています. それは, その頃までの教室業績を綜説したもので, 説明上引用しておく方が便宜と思いました.

I) 「癌の抗原分析」に関する報告

癌細胞抗原分析に関するもの:

- 癌細胞の表面構造について. 細胞化学シンポ, 14: 123. '64, 石川大刀雄, 井上和子
- 癌の抗原抗体反応. 最新医学, 19: 491. '64. 石川大刀雄
- 癌細胞表面構造の特長. COPP, the carcinostatica, p. 120. '64. 石川大刀雄
- 癌の抗原分析 (第16回日本医学会総会シンポ報告). COPP, the carcinostatica, p. 133. '64 に再録. 石川大刀雄
- 胃癌の免疫化学的解析(糖蛋白を中心に). 十全医誌, 70: 354. '64, 荒川 弥
- 胃癌の免疫化学的解析, 胃癌 RNA-rich fraction の抗原分析. 十全医誌, 71: 146, '66. 本田雄治
- 発癌過程の高分子組成の変化, 十全医誌, (71: 537, '65. 森田弘之
- 癌性糖蛋白の免疫学的性質, ことにその診断的応用. 癌の免疫病理, 1: 97, '64. 石川大刀雄, 福田鎮雄, 荒川 弥, 松井健二, 小川忠邦, 寺田富士雄
- 癌細胞ミトコンドリア分画の免疫化学的解析: DAB 肝癌, 腹水肝癌を用いての実験的研究. 十全医誌, 74: 30, '66. 法幸多良雄
- 癌細胞ヒストン分画の免疫学的解析, DAB 肝癌, 腹水肝癌による実験的研究, 十全医誌, 74: 51, '66. 佐伯良昭
- 発癌過程に伴う細胞下構築の抗原分析, 医学のあゆみ, 59: 91, '66. 石川大刀雄, 須山忠和, 小田島肅夫, 福田鎮雄
- 胃癌ヒストン含有分画の免疫化学的解析, 十全医誌, 75: 208, '67. 吉光外宏
- 人胃癌ミトコンドリア分画の免疫化学的解析, とくに螢光抗体法による細胞診への応用について, 十全医誌, 75: 223, '67. 素谷 宏
- 癌細胞ミクロゾム分画の免疫学的解析, DAB 肝癌を用いての実験的研究, 十全医誌, 75: 187, '67. 田村 充
- Sr⁸⁹ 発現骨肉腫における免疫化学的研究, 中部災害整外誌 10: 376, '67. 加藤日出治
- AH 腹水肝癌の不溶性膜脂蛋白を中心として. 十全医誌, 76: 342, '68. 福田鎮雄
- 癌細胞・膜系の特徴(免疫的, 物性的). 日本臨床 6月号 '69 に印刷中. 石川大刀雄, 小田島肅夫, 井上和子, 福田鎮雄, ほか
- AH 腹水肝癌細胞質上清にふくまれる癌特異的糖蛋白について. (十全医誌投稿中) 安念有声
- The Antigenic Structure of Cancer Cell Membrane. Proc. Ist Congr. Intern. Soc. Cell Biology. pp. 435~450, '65. T. Ishikawa, K. Inoue.
- Some Biological Actioity of Basic Nuclear proteins in relation to Cancer. Second In-

- tern. Society Cell Biol. "Nucleic Acid Metabolism Cell Development and Cancer Growth", '69. Academic Press. p. 383.
T. Ishikawa, S. Odashima, S. Fukuda, T. Suyama.
- 21 a. 癌の抗原分析, 最新医学, 17: 8, '63. 石川大刀雄
- 21 b. 癌の抗原分析, 実験形態誌, 17: 8, '63. 石川大刀雄
- 22 a. EA 癌細胞 DNA による L 細胞の in vitro での悪性腫瘍 (LEAD 細胞) 化, 井上和子
- 22 b. LEAD 細胞化に伴なう EA 細胞特異形質の発現, 井上和子, 高沢ますみ
- 22 c. LEAD 細胞化に伴なう LDH-isozyme pattern, 渡辺騏八郎
- 22 d. LEAD 細胞化における EA 細胞 DNA の L 細胞 genome へのとりこみ, 河野尚子
- 22 e. OST 細胞 DNA による L 細胞の in vitro での悪性腫瘍 (LosD 細胞) 化, 井上和子, 島巖
- 22 f. EA 癌細胞 histone f₁ 分画による L 細胞の in vitro での悪性腫瘍 (LEA f₁ 細胞) 化, 井上和子, 渡辺騏八郎
- 22 g. EA 癌細胞, LEAD 癌細胞, LEA f₁ 癌細胞, OST 癌細胞, LosD 癌細胞の抗原組成の比較, 石川大刀雄, 井上和子, 河野尚子, 高沢ますみ, 島巖 (以上, 細胞化学シンポへ投稿中)
23. 酸性核蛋白における癌特長的因子. 佐原吉博, (十全医会誌, 投稿中)
- 癌患者血清の分析に関するもの
24. 癌患者血清の抗原分析とその外科的応用, ことに術後再発の早期判定について. 十全医誌 70: 667, '64. 朝倉志良
25. 癌尿ムコ蛋白の免疫学的解析ならびにその診断的応用, 十全医誌 71: 180, '65. 松井健二
26. 骨肉腫患者血清の免疫学的研究. 十全医誌 71: 163, '65. 河原 宏
27. 胃癌患者血清の免疫化学的特長と病理・臨床所見. 十全医誌 73: 159, '66. 大野幸治
28. 癌患者体液ムコ蛋白の免疫学的解析ならびに臨床的応用, ことに胃癌患者血清について, 十全医誌 74: 453, '66. 小川忠邦
29. 癌患者血清ならびに尿ムコ蛋白の免疫学的研究
1) 抗原分析, ことにその癌性変異. 十全医誌 74: 467, '66. 寺田富士雄
30. 2) 血清 α₂ ムコ蛋白因子の臨床的応用, 十全医誌 74: 467, '66. 寺田富士雄
31. 血清と癌抗原
最新医学 19: 900, '63. 高柳尹立
32. 肺癌の血清学的診断. 第2回中部外科学総会記録 p. 84, '66. 石川大刀雄
33. 人血清中に存在する動物癌細胞凝集素について 十全医誌 78: 181, '69. 中川 正
34. 癌細胞拡散因子. 第10回乳癌研究会, (印刷中) '69. 石川大刀雄
35. 癌の免疫, 富山県公衆衛生誌 第3号, '69. 石川大刀雄
36. 癌の免疫血清学的診断法への試み (分担執筆) 腫瘍生化学 (久留, 三浦両氏編集), 朝倉書店 p. 389, '65. 石川大刀雄, 高柳尹立
37. 癌・免疫血清診断法の展望 (分担執筆). 癌研究の進歩, 仮題, 医学書院, 印刷中 石川大刀雄 橋 武彦
- II) 「生体膜の物性, 免疫的研究」に関する報告
38. ミトコンドリア・レベルでみた抗原抗体反応. 細胞化学シンポ 18: 71, '67. 石川大刀雄, 須山忠和, 小田島肅夫, 福田鎮雄
39. ラット肝ミトコンドリアの電気的性質. 十全医誌 75: 293, '67. 井口英樹
40. 実験的肝障害の解析, とくにミトコンドリア機能を中心に, 十全医誌 75: 327, '67. 清水蔵一
41. 癌のエネルギー代謝, とくにミトコンドリアの電子伝達系と酸化的リン酸化系を中心として, 十全医誌 76: 403, '68. 広瀬道郎
42. 生体膜の電気的性質, とくにミトコンドリア膜について, その生物学的意義 十全医誌 76: 582, '68. 久藤豊治
43. ラット腎ミトコンドリアネフロトキシンによる実験ネフローゼの免疫病理学的解析, 十全医誌 78: 156, '69. 桜井 登
- 44 a. 抗原-抗体反応による膜障害の機作, ミトコンドリア膜を中心に (十全医会誌 投稿中) 種村明夫
- 44 b. ミトコンドリアの膨化収縮, ことに Ca⁺⁺ ポンプ作用を中心に (十全医会誌投稿) 小西二三男
45. The theoretical analysis of equivalent circuit on the biological tissue.
S. Odashima and T. Ishikawa. (投稿中)
46. Free radical and Oxidative phosphorylation of mitochondria in response to membrane injuries. (投稿中)
S. Odashima and T. Ishikawa
- III 「抗炎症・機作の研究」に関する報告

47. 抗炎症剤の作用機作, NAPP (protoporphyrin-Na塩)を中心に, *Medical Post-graduates* 4: 1, '66. 石川大刀雄, 須山忠和, 小田島肅夫
48. プロトポルフィリンの抗炎症作用(I), 実験的肝硬変, 肉芽腫, 発痘におよぼす影響. 十全医誌 70: 694, '64. 須山忠和, 松本 剛
49. プロトポルフィリンの抗炎症作用(II), アレルギー反応, 抗体生産, 免疫溶血反応におよぼす影響. 十全医誌 73: 196, '66. 須山忠和, 松本剛, 小黒義五郎
50. プロトポルフィリンの抗炎症作用(III), 馬杉腎炎におよぼす影響. 十全医誌 73: 206. 須山忠和, 松本 剛, 佐伯良昭
51. プロトポルフィリンの抗炎症作用(IV), 経口投与せるプロトポルフィリンの実験的肝硬変およびアナフィラキシー・ショックに対する効果, 十全医誌 74: 256, '66. 須山忠和, 松本 剛
52. プロトポルフィリンの生物活性. 実験喘息および *in vitro* アナフィラキシーに及ぼす影響. アレルギー 15: 549, '66. 須山忠和, 松本 剛, 小田島肅夫
53. リン脂質代謝異常で説明されるアレルギー, 日本病理学会誌 55: 112, '66. 石川大刀雄, 倉田自章, 須山忠和, 小田島肅夫
54. プロトポルフィリンの抗炎症・抗アレルギー作用, アレルギー 14: 243, '65. 須山忠和, 松本剛, 小黒義五郎
55. 実験喘息および線溶活性におよぼすプロトポルフィリンの影響. アレルギー 15: 993, '66. 須山忠和, 小田島肅夫, 松本剛
56. The inhibitory effect of protoporphyrin on the fibrinolytic system *in vitro*. *Biochim. Biophys. Acta.* 127: 258, '66. T. Suyama, Y. Iga, T. Kawano.
57. NAPP 医学文献集. 医学書房版 '67.
58. COPP-the carcinostatica, 単行本, 医学書房版 '64.
- IV) 「内臓体壁反射」に関する報告
59. 内臓体壁反射, Skin Impedance Bridge の試作および皮電点の交流 Impedance. 十全医誌, 70: 177, '64. 坂東平一
60. 整形外科疾患における皮電点, その Impedance 特性と組織学的所見の比較 十全医誌, 70: 288, '64. 大場 昭
61. 皮膚性状の電氣的解析. 十全医誌 70: 702, '64. 小田島肅夫
62. 耳鼻咽喉科疾患に由来する体壁(血管)反射, その臨床的意義 71: 413, '65. 小西武彦
- 63~66 内臓体壁反射 1-IV. *Medical Postgraduates* 3: No. 4,5,6,7. '65. 石川大刀雄
67. 内臓体壁反射の電氣的測定, 最近医学 20: 1992. 石川大刀雄, 小田島肅夫
68. 病理組織学的変化を物性論的に記載する試み, 細胞化学シンポ, 16: 219, '66. 石川大刀雄, 小田島肅夫
69. 腎臓・膀胱一皮膚(血管)反射の病理, 十全医誌(印刷中) 黒田藤平
70. 頸背痛における皮電点検索. 十全医誌 75: 103, '67. 福島 剛
71. 内臓体壁反射を定量化する試み. 東洋医学会誌 18: 53, '67. 石川大刀雄
72. 内臓体壁反射管見, 漢方における物理療法の序説. 診療と保険 9: 663, '67. 石川大刀雄
73. 肝疾患時の皮電図. 猿島・岡山肝炎を中心に. 代田文彦, 中川定明. *Medical Report* に印刷中
74. 内臓体壁反射と精神電流反射, *Medical Postgraduates* に印刷中. 中川定明, 小田島肅夫
75. Reduced Incidence of Hepatitis in Blood-Recipients by Means of Donor-Screening by Electro-dermography. *Proc. 10th Congr. Intern. Soc. Blood Transf. Stockholm.* 1058, '65.
76. 膜の話. *ファルマシア* 15: 18, '68. 石川大刀雄
77. 内臓体壁反射, 単行本. 医学書院版. '62. 石川大刀雄
78. 内臓体壁反射の臨床, 論文集. 医学書房版
79. 異種概酸分画接種細胞における polyoma virus の増殖阻害. 細胞化学シンポ, 17: 181, '66. 波多野基一その他. 安念有声の参加した報告として追補.

その3. 主な学会発表

特別講演, シンポ報告のみを掲げます.

1. The Antigenic Structure of Cancer Cell Membrane, 1st Congr. Intern. Soc. Cell Biology, 1964. T. Ishikawa, K. Inoue. 記録は文献19) 参照
2. Some Biological Activity of Basic Nuclear proteins in relation to Cancer. II. Congr. Intern. Soc. Cell Biology. '69 T. Ishikawa, S. Odashima, S. Fukuda, T. Suyama, 文献20) 参

照

3. 癌細胞の表面構造について. 1964 第16回細胞化学シンポ, 石川大刀雄, 井上和子. 記録は 文献1) 参照
4. 癌の抗原分析
第16回日本医学総会「癌の発生と抑制」シンポ. その記録を「COPP-the carcinostatica」1964 出版に再録 文献4) 参照
5. 癌細胞・拡散因子
第10回乳癌研究会, 特別講演, 1969. 石川大力雄 記録は未印刷
6. 内臓体壁反射の電気的測定
第15回国際自律神経研究会シンポ, 1965, 石川大刀雄, 小田島肅夫 記録は文献67)
7. 内臓体壁反射について
第2回国際東洋医学会, 特別講演, 1966, 石川大刀雄 記録は未出版
8. 内臓体壁反射の定量的記載
第18回日本東洋医学会, 特別講演, 1967, 石川大刀雄 記録は 文献71)
9. Reduced Incidence of Hepatitis in Blood-Recipients by Means of Donor Screening by Electro-dermatography. 10th Cong. Intern. Soc. Blood Transf. Stockholm, 1964, R. Naito et al. 記録は 文献75)
10. 病理組織学的変化を物性論的に記載する試み.
第16回細胞化学シンポ, 1966, 石川大刀雄, 小田島肅夫. 記録は 文献68)
11. ミトコンドリア・レベルでの抗原抗体反応.
第18回細胞化学シンポ, 1967, 石川大刀雄, 須山忠和, 小田島肅夫, 福田鎮雄 記録は 文献38)
12. 医学の限界
富山大学開学記念講演, 1964. 石川大刀雄. 記録刊行はない
13. 目的的世界
暁鳥記念会講演, 1969. 石川大刀雄. 記録刊行はない.
14. 西田哲学における生命の構造
西田幾多郎博士頌徳会講演(予定), 1969. 石川大刀雄. 記録刊行はない.

その4. 研究主題の簡単な説明

I. 癌の抗原分析

癌細胞や癌患者血清を特長づける因子を免疫学的方法でよりわけ, その生物学的意義あるいは臨床診断的価値を吟味します.

1963年までの仕事は文献²¹⁾¹⁾³⁴⁾にとりまとめられていて, それ以後の, といえ最近5年の成績ですが, それは次に記すようです.

A) 癌細胞の抗原分析

ヒトの癌や実験動物癌 (DAB 肝癌, 各種 AH 肝癌, OST 肉腫¹⁵⁾など) を用い, 細胞下構築¹¹⁾としての細胞膜²⁾¹⁹⁾, ミクロゾム⁶⁾¹⁴⁾, ミトコンドリア⁹⁾¹³⁾, 細胞質上清⁷⁾¹⁸⁾, 細胞核¹⁰⁾¹²⁾²⁰⁾の組成について, あるいは癌細胞の糖蛋白⁵⁾⁸⁾, 脂蛋白¹⁶⁾について, それぞれのもつ癌特長の物質をまず免疫拡散法でよりわけました.

それぞれに, 1~2の癌特長の因子がみつかり, それらは DEAE セルロースなどにかけ, 階段的溶出することで, 比較的に精製されます. 各因子の相互関係, 癌化に伴う出現率, 化学的性質などを調べました.

B) 癌特長の物質の生物学的意義

以上の癌特長の因子は何らかの生物学的意義をもつものです. そのうち, 1) 細胞膜, 2) 細胞核, 3) ミトコンドリアの成績が多少まとまりつつあります.

1) 癌細胞膜について¹⁷⁾¹⁶⁾¹⁾³³⁾

癌細胞の表面構造について, 第I回国際細胞生物学会¹⁹⁾やいくつかのシンポ¹⁴⁾などで報告してきました.

EA 癌細胞は私どもの見出したヒト血清中の EA 癌細胞・凝集素でまず特異的に凝集します¹⁾³³⁾. その1は 7S-r glob で, 今1つは 19S-r glob です. そのうち, 7S 凝集素は正常人血清に見出されますが(先天的な凝集素抗体), 19S 凝集素は癌患者の末期血清に強く増加してきます(癌化に伴ない獲得された凝集素抗体). 臨床的には, ことに後者に注目されましよう.

凝集素がみつかり, 血液型物質が 赤血球凝集阻止反応で定められたように, 癌型物質というべきものが, 癌細胞凝集阻止反応を用いて定められます. その結果, 癌特長の物質として, 1つの glyco-lipo-peptide (Kanalipin, Kanazawa の lipin²¹⁾とよんでいる), あるいは癌細胞から福田抗原¹⁶⁾が抽出されました.

ところで, これらの癌抗原は, 凝集阻止反応によると, その糖部分に大きな特長をもつものです. すなわち, 正常細胞では余り問題にならない 1→6 結合糖¹⁾³³⁾, α型よりもβ型 glucose, glucosamine などが大きな意義をもっています.

A, B, O など血液型物質の分化は糖組成の相違にあるとされていますから, 癌型物質も糖の異常化で説明されるという立場に立ちます.

次に、細胞膜は分解・合成をくりかえしますから、その代謝の間に、細胞膜表面物質が細胞外に放出されます。癌特長的物質も例外でなく、放出されたこの癌抗原は元来血清凝集素と結合する性質をもっています。このことで封鎖された凝集素はもはや癌細胞を凝集させることができません。このような凝集阻止因子を私どもは癌細胞拡散因子¹⁾³³⁾とよび、癌の転移性を説明する一因と考えています。この癌細胞拡散因子は、癌患者血清から、血清蛋白分画法を工夫することで、具体的に抽出、比較的純化することができます³³⁾。

拡散因子がとりわけられると、これを定量化することが容易で、早期癌血清にすでにかなり増加している。それを用いて、私どもの癌の血清診断撰別法が工夫されます。

2) 癌細胞核の特長について

この主題は目下教室が焦点的にとりあげているもので、なかなか難問です。部分的には第II回国際細胞化学会²⁰⁾や班研究報告¹⁷⁾などで報告してきました。

イ) EA 癌細胞の DNA (FC 抽出)²²⁾を、*in vitro*でマウスの L 培養細胞にかけると、約 2 日間で変異し、これをかき集めて幼者 C3H マウスに注射すると異常増殖や転移をおこす、すなわち試験管内での癌化が見出されました。

この癌化は EA 癌細胞 DNA で指令されたもので、かつ癌化に伴ない、EA 癌細胞らしい諸特性を獲得してきます。このことが、抗血清による蛍光抗体法や cytotoxicity 検査法や、細胞膜に関する電気生理学的な方法 (生体膜の物性を参照) などで、確かめられます。

目下、EA 癌 DNA が L 細胞 genome にとりこまれる機作を hybrid 実験²²⁾でしらべているところです。

ロ) ところで、DNA は塩基性蛋白 histone と対応的に錯体をつくりますから、癌 DNA に上記の特長があると、histone 分画にも何か癌らしい性質が期待されます。免疫化学的な解析でも、*in vitro*の発癌実験でも目下のところ、その lysine rich 分画 (f_1) が問題²²⁾と考えられます。

ハ) 細胞核には今一つ、酸性核蛋白²³⁾があって、これがまた DNA: histone 結合に干渉してきます。免疫拡散法でしらべると、癌に特長的な 2~3 因子が見出され、4S グロブリンとして純化されます。そのうちの 1 つは、癌化の過程でいままで問題にされていたいわゆる ICFA 組成に関するものようです。

癌化の機作は、癌 DNA とそれと競合する塩基性、

酸性蛋白の干係に求められよう、この時それぞれの癌特異的因子が問題であるという立場です。

ちなみに、高瀬教室でつくられていた Sr-induced な骨肉腫 OST の DNA でも²²⁾、L 細胞をその方向に試験管内で癌化させますし、また EA 癌細胞 DNA は波多野教室報告によると、polyoma virus の L 細胞内での増殖を特動的に阻止するといっています⁷⁹⁾。いずれも実験の背後にある意義が深く、今後の課題となりましょう。

3) 癌細胞ミトコンドリアの特長について

癌細胞は無酸素呼吸を行ないませんが、チトクロムのセットにはとりわけ大きな異常さがまだ報告されていません。私どもの立場での解釈は別主題、生体膜の物質に述べはじめました。その章を参照して下さい。

C) 癌患者血清の分析²⁴⁾⁻³⁷⁾

癌患者血清にはいろいろな性質が知られています。ついては私どもの綜説をみて下さい。しかし私ども自身としては、その中でも次の諸性質を重視します。すなわち、

イ) 癌進展とともに、私どもの 19S 凝集素抗体が増加してくる¹⁾³³⁾。

ロ) 比較的早期の癌血清に、上記の癌細胞拡散因子が増えている³³⁾。そして今一つ、

ハ) 免疫拡散法によると、高柳³¹⁾がいうように、癌患者血清の α - β glob 域に、6 ケの沈降線因子が高率に現われる、ということです。

以上のイ) ロ) ハ) 成績を組合せることで、かなり高率な撰別成績をもつ癌血清診断法が工夫されてきました。今では一定の型での集団検診に努力しています。文献 35) 36) 37) をみて下さい。

II) 生体膜の物性、免疫

A) 等価回路方式の決定

生体膜では、膜透過性や分極性の故に、その電気的構築が問題になります。そのことは、最も実験しやすいヒトの皮膚でまずもって吟味されます。

それによると、その電気的構築は、C, R 素子が一定のある型に結合した等価回路方式で示されるもので、これに朴沢、橋田教授、あるいは両者を包含、より普遍化した石川・小田島の方式などがあります⁶¹⁾⁶⁷⁾³⁹⁾⁴²⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾。ちなみに、皮膚のことから内臓体壁反射の吟味されることは該当する項をみて下さい。

このように、1 つの対象にいくつかの説のあるのは、それぞれの研究室における皮膚での実測、人工的回路での吟味、理論値との検証などに基づいての結論のいたるところで⁶¹⁾、このことがまた、生体膜は電気的にどのように構築されるかという基本的概念に対す

るそれぞれの研究者の立場、いわば物性観を示すこととなります。その意味で等価回路の解釈は重要です。教室ではもちろん、石川・小田島の等価回路方式をとりました。

B) ミトコンドリア膜の物性

ヒトの皮膚で定められた等価回路方式はミトコンドリア膜にも適用されます³⁹⁾⁻⁴²⁾。ミトコンドリア膜は、その内膜に装置された電子伝達系、酸化的リン酸化系が支払うエネルギーを使って、それと同軌的に膨化収縮します。それに伴って当然膜の変化をみますが、それは私どもの等価回路方式で定量的に記録されます。また、その機作はエネルギー消費で計算されましよう。

神経という生体膜で興奮伝導という研究領域がひらかれましたが、ミトコンドリア膜をふくめて、一般生体膜の膨化収縮ということが、興奮現象と同じ意味で、新しい一つの課題になると思います。とりわけ、このことにミトコンドリアが好個の実験材料になります。

C) 細胞膜系での抗原抗体反応

細胞膜系の病理、抗原抗体反応については、倉田研究室の甲状腺疾患、私どもの肝ならびに腎ミトコンドリア・レベルでの仕事があります。肝では、細胞内酸化⁴⁷⁾³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾¹³⁾の座であるミトコンドリアが抗原抗体反応であらされると、さまざまな代謝障害にひきつづき、実質変性のおこる機序を解析的に説明しました。このことから抗炎症剤 NAPP が開発されましたし、またこの説明は肝にかぎらず、すべての細胞に適用されます。

腎では⁴³⁾、腎ミトコンドリアの抗原組成にミトコンドリア自体はもちろんのこと、糸球体基底膜、細尿管上皮細胞基底膜に共通するものがある。それが自己感作抗原としてはたらくと、細尿管上皮の変性はもとより、各基底膜層などの膜系に変化がおこる。その組織像はヒトのいわゆるネフローゼ症候群、膜性腎症に酷似しているという主張です。

従来、糸球体腎炎については馬杉氏抗原がありましたが、細尿管上皮性アレルギーについての説明が欠けていました。この点を強化したものです。

Ⅲ) 抗炎症作用の機作

炎症では **chemical mediator** が問題です。生体膜、たとえばミトコンドリア膜に抗原抗体反応をおこさせると、膜 **phospholipid** が酵素的に分解して、**lyso 型 phosphatidylcholine (PC)** が増えますし、その **lyso 型 PC** を *in vitro* でミトコンドリア膜に加えると、抗原抗体反応と同様な膜障害、たとえば

uncoupler 効果が現われます。従って **lyso 型 PC** を一つの炎症の **mediator** と考えました⁴⁷⁾。

ところで、私どもは制癌剤 **COPP⁵⁸⁾** の開発に引きつづき、**protoporphyrin disodium salt, NAPP⁵⁷⁾** をもっていますが、試みにこれを、**lyso 型 PC** の系に前処置または後処置的に加えてみると、なんと膜の炎症が現われてきませんでした。つまり、**NAPP** に抗炎症作用が期待されたわけです。

そこで、須山らが動物に実験的⁴⁸⁾⁻⁵⁴⁾に肝炎、肝硬変、馬杉氏腎炎、喘息、そのほかさまざまなアレルギー性病変をおこさせて、適当量の **NAPP** を静注、または経口的に与えると、非常に見事にこれを治療し、あるいは予防することがありました。

この動物実験は直ちに臨床的観察にうつされ、各大学からの報告は集めて文献⁵⁷⁾に収められています。

これらの抗炎症性作用は、いくつかの角度から調べてみると、抗 **uncoupler** 能⁴⁷⁾、撰択的な抗 **complement** 能⁵⁴⁾、(従って補体の作用機作実験に用いられる)、 ϵ -アミノ・カプロン酸級の以上抗 **plasmin** 能⁵⁵⁾⁵⁶⁾ (従って線溶系実験に用いられる)に求められました。抗炎症剤の新しい解釈かと思えます。ちなみに、ステロイド性抗炎症剤のような忌むべき副作用、とりわけ抗体生産能の低下がなく⁴⁹⁾、この点臨床的に有利でしょう*。

Ⅳ. 内臓体壁反射

内臓に病変があると、そこからの刺激が→交感神経性求心路←所属する脊髄分節を経て→対応する皮膚分節に投影し⁶³⁾⁻⁶⁶⁾、そこに原則として1つの形態学的変化をあらわします(私どもの皮電点⁷⁷⁾⁶⁰⁾⁶²⁾。皮膚の性質は、前述のように私どもの等価回路方式で示されますから、形態学的変化があるとすると、それに相当しただけの **C, R** 素子の変化をきたすでありましよう。すなわち内臓体壁反射は定量的に記載しうること⁷¹⁾になります。

そのことのために、私どもは皮膚インピダンス測定ブリツジ装置⁵⁹⁾といわゆる皮電計⁷⁴⁾を開発してきました。それを用いると、すべての内臓疾患について、それに対応する体表の一定部位に現われる反射点(**Boas** 氏点のようなもの)を、定量的に検定すること⁶⁰⁾⁶²⁾⁶⁹⁾⁷⁰⁾⁷³⁾ができる、つまり1つの診断的有用性をもつこと⁷⁵⁾になります。方々の大学、病院での臨床報告例を別に文献⁷⁸⁾に集めました。

それに、内臓体壁反射の臨床⁷⁸⁾は東洋医学に関連す

注 *。制癌剤 **COPP⁵⁸⁾**、抗炎症剤 **NAPP⁵⁷⁾** は先年薬事審議会を通過し、ともに市販化されました。

るもので、私どもの理論と術式な東洋医学を科学化するのに役立ちました⁷¹⁾⁷²⁾。東洋医学は西洋医学と比べて随分と異質なものを内蔵していますが、それだけ独創的な着想もっています。ついては、著書「内臓体壁反射」⁷³⁾と、そこにもられた「求心性神経二重支配則」, 「化学的感受体系統説」, 「外胚葉系分化・勾配説」などを参照して下さい。

以上、II)IV)を通じて、生体膜の等価回路論を、一つは分子レベルにまで掘下げると膜の膨化収縮論になりますし、一つは臨床的に転用すると皮電計の開発となります。いわば生体膜理論と基礎と臨床でしょう。

これらの仕事の間、一つの面白い副産物ができました。皮膚には、角化層、表皮層、表皮基底膜層、皮下織などがありますが、そのいずれかの層に、一定の強さの、一定の性質（滲出性、増殖性など）の病変、たとえば炎症があると、それぞれに相当した等価回路上の各素子の変化が現われます。換言すると、逆に各素子の変化パターンから、皮膚病変の拡がり、深さ、強さ、などを、別に顕微鏡標本をつくらなくても、生きたままの状態、電極操作を試みるだけで、ある程度

診断しうることを意味しています⁶⁸⁾。このこと、実は学生時代からの小さな夢でもありました。皮膚での成功はすべての臓器での可能性に通じるのでしょうか。

む す び

以上、かなりなあわただしさの中で、とにかくまとめてみました。多少長くなったようですが、編集の西田教授がこれでよいといってくれます。それで提出することにしました。

この度の「5年単位の里程碑」を私はまことに有意義な編集部の企劃と思います。歳月の経つことのはやさ、さまざまな反省、次から次へ当時の教室員諸君への回想など。

それにしても、次の5年目はどうなっているでしょう。その時、私はすでに現在職を離れ、次の里程碑を記すことができません。それにしても、この疾風怒濤の時代にこの国の大学、研究室制度、そしてその実績はどうなっていることでしょう。そのようなことを考えさせられています。