アミラーゼ産生腫瘍の形態学的, 生化学的検討

竹内利行*・亀谷 徹**

Morphological and Biochemical Studies on Amylase-Producing Tumors

Toshiyuki TAKEUCHI* and Toru KAMEYA**

*Biochemistry Division, **Pathology Division,
National Cancer Center Research Institute

ある種の腫瘍では, その腫瘍の原発組織が産生していないホルモンや酵素を産生することがある^{1,2)}. 医学分野では本来の産生臓器由来のホルモンや酵素を正所性, 産生されるはずのない組織の腫瘍化によって由来するホルモンや酵素を異所性と形容している. この異所性ホルモンや異所性酵素は肺癌にしばしば見られる. 異所性ホルモンの例としてはadrenocorticotrophic hormone (ACTH)³⁾, β -melanocyte stimulating hormone (β MSH)⁴⁾, calcitonin⁵⁾, parathyroid hormone (PTH)⁶⁾, human chorionic gonadotropin (HCG)⁷⁾等のペプチドホルモンが知られ, 異所性酵素の例としてはアルカリフォスファターゼ⁸⁾やアミラーゼ⁹⁾が知られている.

われわれはアミラーゼ産生肺癌2症例, 卵巣癌1症例を経験し, 腫瘍の組織学的検討と産生アミラーゼの生化学的検討を行った¹⁰⁾. 症例1 (48歳男性) は, 1974年秋頸部リンパ腺腫脹を主訴として某病院を受診, 肺癌の診断を受けた. 入院後胸部陰影増大に伴って高アミラーゼ血症を呈した. 1975年2月死亡. 検体は剖検時のものである. 病理組織診断は気管支肺胞上皮性腺癌である (図1, a). 症例2 (46歳女性) は, 1965年に胸部陰影を指摘されたが経過は緩慢であった. 1974年から高アミラーゼ血症を呈するようになり, 1975年春確定診断のためにバイオプシーを行った. その結果, 肺腫瘍であることが判明した. 検体はバイオプシー時のものである. 病理組織診断は未確定であるが, 気管支腺由来の低分化型腺癌を思わせるものである (図2a). 症例3 (51歳女性) は, 1975年右下腹部痛のため某病院を受診し, 巨大卵巣腫瘍の診断を受けた. 入院時, 高アミラーゼ血症を発見され

た. 1976年5月死亡. 検体は剖検時のものである. 病理組織診断は, 漿液性乳頭状のう胞腺癌である (図3a).

上記3症例とも血清と腫瘍中のアミラーゼ活性は正常血清および正常肺組織中の活性の数十倍の高値を示した. しかし, アミラーゼ産生臓器である唾液腺や膵臓のアミラーゼ値と比較すると100分の1以下であった (図4). したがってアミラーゼ産生腫瘍といっても, その産生能は唾液腺や膵臓と比較するとはるかに低いものである. 組織所見も, 3症例とも唾液腺や膵臓とは類似性がない (図1a, 2a, 3a).

アミラーゼの腫瘍内局在は抗ヒト唾液腺アミラーゼ抗体を用いた免疫蛍光抗体法で確かめた. 3症例ともアミラーゼは腫瘍蜂巣中に局在し, 正常組織部分には存在しなかった (図1b, 2b, 3b). なお, 唾液腺アミラーゼと膵臓アミラーゼは抗原性を同じくするために, 抗体を用いては後述する唾液腺型アミラーゼと膵臓型アミラーゼの識別はできなかった¹¹⁾.

アミラーゼは, 唾液腺と膵臓の外分泌細胞中の分泌顆粒中に存在している¹²⁾. それでは, 3症例の腫瘍細胞中には分泌顆粒は見出せるであろうか. 症例1では, 残念ながら電子顕微鏡用の標本を得ることができなかった. しかしGomiらは, 症例1と同じ気管支肺胞上皮性腺癌の組織型を示すアミラーゼ産生腫瘍で細胞中に豊富な分泌顆粒を観察している¹³⁾. 症例2では, 分泌顆粒は少しではあるが認められる (図5). 症例3では, 分泌顆粒は全く認められなかった (図6). したがって, 腫瘍のアミラーゼ産生能と顆粒形成能とは必ずしも並行しないと考えられる.

アミラーゼは, 電気泳動上2つの型に分類できる¹⁴⁾. すなわち, 唾液腺アミラーゼと同一の泳動位置, および

* 国立がんセンター研究所生化学部

** 同第3病理部 (104 東京都中央区築地 5-1-1)

図 1. 症例 1 a: 気管支肺胞上皮癌 (ヘマトキシリン-エオジン染色 $\times 680$),
b: 蛍光抗体法によるアミラーゼの局在

図 2. 症例 2 a: 低分化型気管支腺由来と考えられる肺腫瘍 (ヘマトキシリン-エオジン染色 $\times 340$),
b: 蛍光抗体法によるアミラーゼの局在

図 3. 症例 3 a: 卵巣原発漿液性乳頭状の胞腺癌, b: 蛍光抗体法によるアミラーゼの局在

膵臓アミラーゼと同一の泳動位置を示す2つの型である。等電点(pI)でいうと、唾液腺アミラーゼは $pI=6.4$ であり、膵臓アミラーゼは $pI=6.9$ である¹⁵⁾。3症例の

血清および腫瘍組織ホモジェネート 105,000g 上清中のアミラーゼを等電点分画した。症例1,2では、アミラーゼは $pI=6.4$ を主成分とし、より低い pI を有する小

図 4. 症例 1, 2, 3 の血清および腫瘍中アミラーゼ活性と各種臓器中アミラーゼ値の比較
単位は international units/ml or g 湿重量で表わし，対数で表示してある．

図 5. 症例 2 腫瘍の電子顕微鏡写真 (×20,000)

成分を数本伴うパターンを示した (図 7). 主成分の $pI=6.4$ は，唾液腺アミラーゼのそれと一致する．症例 3 では血清アミラーゼは $pI=5.1, [5.3, 5.4, 5.9, 6.4]$ の各成分に広く分れたが，腫瘍組織ホモジェネート 105,000g

上清中のアミラーゼは $pI=5.9$ を主成分とし， $pI=5.5, 6.2$ の小成分を伴うパターンを示した．この腫瘍は，ヌードマウスへの移植が成功した．移植腫瘍のホモジェネート 105,000g 上清中のアミラーゼは，原腫瘍中アミラ

図 6. 症例 3 腫瘍の電子顕微鏡写真 ($\times 6,000$)

図 7. 等電点分画法による症例 1, 2, 3 血清および腫瘍中アミラーゼアイソザイムパターン

ーゼの主成分 ($pI=5.9$) と一致する成分のみを示した (図 7)。これまで、アミラーゼ産生腫瘍のアイソザイム型は唾液腺型であると報告されている¹³⁾。われわれの症例 1, 2 は確かにそのとおりであるが、症例 3 ではより低

い等電点を有するアイソザイムが主成分であった。その等電点が正常血清中に存在する第 3 の成分、それは他の 2 つの成分である唾液腺型と膵臓型に比べると少ないが、その等電点 $pI=5.9$ と一致するのは興味深い。3 症例と

も主成分の他にいくつかの小成分を伴っているが、新しいアイソザイムが発現したと考えるより、主成分の修飾または分解によって生じた副産物と考えるのが妥当であろう¹⁶⁾。

症例1,2のアミラーゼの沈降係数はショ糖密度勾配超遠心法で正常アミラーゼと同じ4Sであった。腫瘍産生アルカリフォスファターゼやアミラーゼが巨大分子を呈するという報告があるが、2つの症例のアミラーゼは正常の大きさである^{17,18)}。

さて腫瘍がなぜアミラーゼを産生するかという問題は非常に難しく、まだ何の手がかりもつかめていないのが現状である。これはアミラーゼに限ったことではなく、その他の異所性酵素や異所性ホルモンについても同様に産生機構は仮説の域を出ていない¹⁹⁾。そこで、アミラーゼ産生機構についても、あえて無理に仮説を立てると次のようなことが考えられる。症例1,2はラジオイムノアッセイでペプチドホルモンの存在が確かめられている。すなわち症例1では ACTH, β MSH, PTH を産生し、症例2では ACTH, β MSH, calcitonin を産生している。このように肺癌がペプチドホルモンを産生することは稀ではなく、時としてACTH分泌により正常副腎が刺激されステロイドホルモンを分泌し、その結果としてクッシング症候群というステロイドホルモン過剰の症状を呈することがある。ところで、ラット胎児の肺では出生前にアミラーゼ活性が一過性に上昇する²⁰⁾(図8)。この時期では脾臓アミラーゼも一過性に上昇し、この上昇は血中グルコルチコイドの上昇の結果と考えられている²⁰⁾。したがって人とラットの種の違いを考慮せずにいえば、腫瘍から産生される ACTH により刺激された副腎からグルコルチコイドが分泌される。それが腫瘍化によって胎児肺の性状を帯びた肺癌細胞のアミラーゼ産生能を刺

激すると考えたらどうであろうか。あるいは単に肺の胎児期の性状であるアミラーゼ産生能が、肺癌における α -fetoprotein, 大腸癌における carcinoembryonic antigen のように腫瘍化に伴う幼若化現象として出現したと考えたらどうであろうか。しかし、これらの考え方はいろいろな点で無理がある。例えば症例1,2とも血中グルコルチコイド値は正常値の上限であり、その上昇によるアミラーゼ誘導は説明しにくい。仮に血中グルコルチコイドが正常レベルでも腫瘍化によって癌細胞中にグルコルチコイドレセプターが出現し、そのためにアミラーゼが誘導されたとしても、この説明は肺の正常組織や腫瘍組織のレセプターを測定した上での議論ではないので空想の域を出ない。またラット胎児肺に存在するアミラーゼは脾臓型であり、この時期では脾臓のアミラーゼ活性値がきわめて高いので、消化管に分泌されたアミラーゼが肺に逆流したとも考えられ、胎児肺がアミラーゼを産生するという根拠はまだ確定していない。いずれにせよ、腫瘍のアミラーゼ産生機構に関しては全く解明の手がかりはつかめていず、腫瘍産生アミラーゼの生化学的性状を明らかにすることだけで精一杯というのが現状である。

References

- 1) W.D.ODELL and A.WOLFSEN: Cancer 3, ed. by F.F.Becker, Plenum Press, New York and London, pp.81-120(1975).
- 2) W.H.FISHMAN and R.M.SINGER: *ibid.*, pp. 57-80(1975).
- 3) G.GEWIRTZ and R.S.YALOW: *J. Clin. Invest.*, **53**, 1022(1974).
- 4) Y.HIRATA, S.MATSUKURA, H.IMURA, M. NAKAMURA and A.TANAKA: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 33(1976).
- 5) O.L.SILVA, K.L.BECKER, A.PRIMACK, J. DOPPMAN and R.H.SNIDER: *N.Eng. J. Med.*, **290**, 1122(1974).
- 6) R.C.BENSON, B.L.RIGGS, B.M.PICKARD and C.D.ARNAUD: *J. Clin. Invest.*, **54**, 175(1974).
- 7) L.M.MCMANUS, M.A.NAUGHTON and A. MARTINEZ-HERNANDEZ: *Cancer Res.*, **36**, 3476(1976).
- 8) L.FISHMAN, H.MIYAYAMA, S.G.DRISCOLL and W.H.FISHMAN: *Cancer Res.*, **36**, 2268(1976).
- 9) R.W.AMMAN, J.E.BERK, L.FRIDHANDLER, H.UEDA and W.WEGMANN: *Ann. Int. Med.*, **78**, 521(1973).
- 10) T.TAKEUCHI, T.KAMEYA and T.SUGIMURA: "Pathophysiology of Carcinogenesis in Digestive

	Lng Parotid gl. Pancreas		
	(IU/g tissue)		
Gestational day			
15	nd	nd	nd
17	1.2	nd	210
21	15.2	nd	5,000
Postnatal day			
1	0.5	nd	1,300
10	0.6	21	200
Adult	0.8	9,000	5,200

nd=not detected

図 8. ラット肺、耳下腺および脾臓のアミラーゼ活性

- Organs," eds. by E. Farber *et al.*, Univ. of Tokyo Press, Tokyo/Univ. Park Press, Baltimore, pp. 351-362 (1977).
- 11) T. TAKEUCHI, Y. NAKAGAWA, M. OGAWA, T. KAWACHI and T. SUGIMURA: *Clin. Chim. Acta*, **77**, 203 (1977).
 - 12) K. YASUDA and A. H. COONS: *J. Histochem. Cytochem.*, **14**, 303 (1966).
 - 13) K. GOMI, T. KAMEYA, M. TSUMURAYA, Y. SHIMOSATO, F. ZEZE, K. ABE and T. YONEYAMA: *Cancer*, **38**, 1645 (1976).
 - 14) T. TAKEUCHI, T. MATSUSHIMA, T. SUGIMURA, T. KOZU, T. TAKEUCHI and T. TAKEMOTO: *Clin. Chim. Acta*, **54**, 137 (1974).
 - 15) T. TAKEUCHI, T. MATSUSHIMA and T. SUGIMURA: *Clin. Chim. Acta*, **60**, 207 (1975).
 - 16) T. TAKEUCHI, T. MATSUSHIMA, T. SUGIMURA, T. KOZU, T. TAKEUCHI and T. TAKEMOTO: *Clin. Chim. Acta*, **60**, 205 (1975).
 - 17) K. SHINKAI and H. A. AKEDO: *Cancer Res.*, **32**, 2307 (1972).
 - 18) C. J. M. Lips, J. VAN DEV SLUYS VEER, J. A. VAN DEV DONK, R. H. VAN DAM and W. H. L. HACHENG: *Lancet*, **i**, 16 (1978).
 - 19) W. D. BALL: *Dev. Biol.*, **41**, 267 (1974).
 - 20) T. TAKEUCHI, M. OGAWA, C. FURIHATA, T. KAWACHI and T. SUGIMURA: *Biochim. Biophys. Acta*, **497**, 657 (1977).

【質問】

神大2内 大槻

① 肺炎でも hyperamylasemia をきたす場合があり、肺癌の hyperamylasemia が ectopic production によるのか、あるいは本来、肺に amylase があるのではないのか。肺と hyperamylasemia に関して、どのように考えておられるのか。

② human fetus の lung amylase を検索されたことがあるか。

【答】

① 肺にアミラーゼが存在するということは、Ballが

1974年ラット胎児肺で報告し²⁰⁾、またわれわれも同様の結果を得ている。しかし、肺がアミラーゼを産生するということは証明されていない。われわれは正常肺でアミラーゼの存在を蛍光抗体法を用いて検索したが、気管支粘膜上の分泌物が染まり、細胞中には陽性所見を見出せなかった。われわれはアミラーゼがムチン様物質に親和性を示し、しかも結合しても活性を有することを経験している。したがって、正常肺粘膜上の分泌物がアミラーゼを結合していることは十分考えうるし、上記の実験結果もその事実を意味すると思われる。このような事実から、肺炎のような分泌物の多く貯留する病態では分泌物に結合していたアミラーゼがなんらかの機構で生体内に逆流し、hyperamylasemia を呈することがありうると考える。肺癌の場合には、アミラーゼの局在が癌細胞中に証明されるので、癌細胞がアミラーゼを産生しているものと考えられる。

② 20週前後の胎児の肺については検索した。結果は、アミラーゼ活性は存在しなかった。ラット胎児肺でアミラーゼが証明されるのは出生前日くらいの時期であるので、人胎児の場合も40週に近いものを検索すべきであろう。

【質問】

虎の門病院 中山

1. 肺癌組織での高アミラーゼの確率は血清より高くないか。

2. 正常肺組織内のアミラーゼ局在はどこか。

【答】

① 正常肺のアミラーゼ値の上限をどこにとるかで決まってくると思う。例えば、正常値を 1,000 mI.U./g tissue 以下にすると確率はほぼ一致する。

② 正常肺組織内には、現在までのところアミラーゼの局在は観察していない。細胞外の分泌物中にはアミラーゼが存在し、この事実は大槻先生への回答で詳しく述べたところである。