STUDIES OF TONSILLITIS FROM THE ASPECT OF PROTEASE-ANTIPROTEASE 2. SUBSTANCES RELATING TO FIBRINOLYSIS IN TONSILLAR TISSUE OF MAN

TADAYOSHI KOSUGI, M.D. AND MATSUO HAMAYA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Saitama Medical College, Saitama.

(Director: M. Hamaya, M.D.)

We have already reported that the enhancement of fibrinolytic activity in blood has been observed in the patients suffering acute tonsillitis. From this result, it was suggested trigger substance which caused the enhancement of fibrinolytic activity might be released from that a tonsillar tissue. Furthermore, it was thought that fibrinolytic activity might give important effects to inflammatory process of tonsil. In order to clarify these questions substances in tonsillar tissue relating to fibrinolysis were studied by means of biochemical procedures. Physicochemical properties of these substances, and the localization about these substances in tonsillar tissue cells were also studied. Materials were obtained from human tonsillar tissues with chronic tonsillitis and hypertrophied tonsils. In order to study the localization of the substances in the cells, rat liver were also used. The results obtained from this experiment were as follows:

- 1) In saline extraction of tonsillar tissue homogenates, anti-urokinase activity was observed.
- 2) In phosphate-buffer extraction of acetone powder of the tonsillar tissue, tissue plasminogen activator activity was observed.
- 3) By gel filtration (G-200) of anti-urokinase, it was observed that the inhibitory activity to urokinase was stronger in the eluates of large molecular portion than in those of low molecular portion.
- 4) By gel filtration (G-50) of tissue plasminogen activator, it was observed that the activator was eluated at the void volume portion.
- 5) In lysosome rich fraction of the tonsillar tissue, anti-urokinase activity was observed, but tissue plasminogen activator did neither exit in tonsillar tissue cells nor in rat liver cells.

A81—0349—52140

Protease-antiprotease の観点よりみた扁桃炎の研究

第2報 ヒト扁桃組織の線溶系関与物質に関する研究

埼玉医科大学耳鼻咽喉科学教室

小 杉 忠 誠, 浜 谷 松 夫

緒 言

ヒト急性扁桃炎患者では、血中線溶活性の亢進を発症初期に認められることを既に報告した¹⁾。それではこのような血中線溶活性の亢進は、いかなる機序にて出現するのか、さらには血中線溶活性の亢進は、炎症局所にどのような影響を与えるのか、未だ充分には解明されていない。そこで扁桃組織中にある線溶系関与物質は、血中

線溶活性亢進の trigger substance の1つとして、あるいは炎症局所における炎症反応の経過にも重要な役目を担うのではないかと考え、これらの物質について検討を行った。すでにわれわれは、ヒト扁桃組織の生食水による whole homogenate 中には、Urokinase (以下 UK と略す) に対する抑制活性が認められることを報告している²⁾³⁾。また佐々木もヒト扁桃組織の生食水抽出液中に、

比較的低分子量の Anti-UK が存在することを明らかにしている⁴⁾。一方、細川はヒト扁桃組織の 2M KSCN 抽出液中に、Plasminogen Activator (以下 Plg. Act. と略す) が存在することを報告している⁵⁾。これらの報告から、ヒト扁桃組織中には組織 Plg. Act., Anti-UK の両者が存在すると予想される。このような背景のもとに、今回われわれはヒト扁桃組織から Anti-UK および Plg. Act. の抽出を行い、これらの若干の物理化学的性状を検討した。さらにそれらの細胞内局在について、とくに lysosome 分画について検討を行ったので報告する。また lysosome 分画の採取に際して、ラット肝細胞の lysosome 分画の採取も同時に行い、生化学的手法にて得られた lysosome 分画の両者における比較、および検定も行ったので報告する。

実験方法

1) 実験材料

慢性扁桃炎および扁桃肥大にて摘出したヒト扁桃組織を用いた。ラットは Wistar 系、体重 300-500 gr. の雄を用いた。

2) 試 薬

○Fibrinogen: Armour 製 bovine fibrinogen, clottable protein 40% を用いた。

○Thrombin 局所用トロンビンモチダ 1000 units を使用した。

○Urokinase: ミドリ十字製薬製 Urokinase 5000 Ploug units を用いた。

○Trypsin Worthington 製 (recrystallized) trypsin を用いた。

○Plasminogen free fibrinogen: Deutsch, Mertz の方法に準じて bovine fibrinogen (Armour 製) より作製した⁶⁾⁷⁾。

○Sephadex G-50, G-200: 生化学工業製を用いた。

○Albumin: 第一化学製の bovine serum albumin を用いた。

○ β -glucuronidase 測定用試薬: 極東製薬工業製を用いた。

○acid-phosphatase 測定用試薬: ヤトロン製を用いた。

○Polyethyleneglycol: 和光純薬工業製 6000 を用いた。

3) 測定方法および実験操作

○Plg. Act. 活性測定法

Astrup & Müllertz の方法⁸⁾に準じて作製した標準フィブリン平板(Plasminogen rich fibrin plate)を用いて測定した。すなわち 37°C, 18時間から20時間 incubate

後溶解窓面積を測定した。

○UK 抑制活性測定法

UK に等量の検体を混じ、37°C, 10分間 preincubation を行い、標準フィブリン平板に滴下した。UK に等量の生食水を混じたものの溶解窓面積に対する抑制率として計算した。

○ β -glucuronidase 活性測定法

図 1 に示した操作法にて、p-nitro phenyl- β -glucuronide を基質として測定した⁹⁾。標準曲線は遊離 p-nitro-phenol 数を測定し作製した (図 2)。

図 1 β -glucuronidase の測定法

図 2 β -glucuronidase の標準曲線

図 3 acid phosphatase の測定法

図 4 acid phosphatase の標準曲線

図 5 蛋白質量の標準曲線

○acid-phosphatase 活性測定法

図 3 に示した操作法にて, phenylphosphate-2-sodium-4-aminoantipyrine citrated sodium を用いて測定した¹⁰⁾ 標準曲線は phenol を用いて作製した (図 4)。

○蛋白質量の測定法

Lowry 等の方法に準じて測定した¹¹⁾。標準曲線は bovine serum albumin を用いて作製した (図 5)。

○Anti-UK の抽出

摘出された扁桃を直ちに低温下にて細切し、膿栓、血液成分を十分に除去した。ついで組織重量の10倍容量生食水を加えて homogenate を作製した。この homogenate を 3000r.p.m. 15 分間低温下にて遠心後、その上清を集めて実験に用いた。

○Acetone powder の作製と Plg. Act. の抽出 (図 6)
 摘出された扁桃組織を細切し、膿栓、血液成分等を冷生食水にて洗滌、除去した。ついで扁桃重量の10倍容量冷アセトンを加え、Ultra homomixer にて破碎し、デシケーター内で吸引、乾燥させ acetone powder を作製した。この acetone powder より、M/15 phosphate-buffer (pH 6.8) を用いて、低温下にて 6 時間抽出を行った。抽出後 3000 r.p.m. 15 分間遠心を行い上清を集めた。この上清液に固型硫酸を加え、33%硫酸飽和溶液を作製しその沈澱部分を集めて実験に用いた。

図 6 扁桃組織の Acetone Powder 作製法と Plg. Act. の抽出法

図 7 ライソゾーム分画の採取法

○lysosome 分画の採取

ラット肝およびヒト扁桃組織を摘出後、ただちに冷生食水にて充分洗滌し、血液成分等を除去した。ついで加藤の方法¹²⁾に従い、図7に示したごとく遠心操作を行った。遠心器は日立冷凍遠心器 20 PR を用い、4°C 下に遠心操作を行った。

実験結果

○Anti-UK のゲル濾過像 (図8)

Sephadex G-200 によるゲル濾過では、ほぼ3個の溶出 peak を認めた。そこで、これらの溶出液を tube No. 8-11 の A 分画, tube No. 12-17 の B 分画, tube No. 18-24 の C 分画に分け、それぞれの分画を Polyethylene glycol を用いて濃縮した。この濃縮された各分画の urokinase 10 Units に対する抑制活性を調べた。

その結果、A分画に最も強く抑制活性が認められた。またA分画よりも低分子量のB分画、C分画にも Anti-UK 活性が認められた。しかしながら、これらの分画には Plg. Act. 活性は認められなかった。

○Plg. Act. のゲル濾過像

acetone powder 抽出液の33%硫酸飽和沈澱を集め、Sephadex G-50 にてゲル濾過を行った。図9に示すように void volume 部分に蛋白質の溶出を認めた。この void volume 部分 (tube No. 14-20) を集め、polyethylene glycol を用いてほぼ10倍に濃縮した。この濃縮した sample (以下 condensed englobulin と仮称す) を、plasminogen rich fibrin plate および plasminogen free fibrin plate に滴下し、trypsin, UK との溶解窓面積の比較を行った。その結果、trypsin は plasminogen rich fibrin plate および plasminogen free fibrin plate の両者において溶解を示したが、UK, condensed englobulin は plasminogen rich fibrin plate のみに溶解を示した (表1)。

○lysosome 分画の線溶系関与物質

まザラット肝細胞の lysosome 分画について、marker enzyme の acid phosphatase, β -glucuronidase 活性を測定した。各酵素活性測定に先立って、F-1 より F-7 の各分画を超音波にて処理した。加藤の方法により得られた lysosome 分画の検定を、蛋白質量、上記の marker enzyme 活性から行くと、F-1 より F-7 へと分画を進めていくと蛋白質量の回収は減少した。また、acid phosphatase, β -glucuronidase の比活性は、F-3 で最も高い値が得られた。しかし各分画におけるばらつきが大きい傾向を認めた。mitochondria, microsome 等の marker enzyme を測定していないので、これらの分画の混在がどの程度あるか明確に得ないが、当然 lysosome 以外の分画も混在しているものと考えられる。このようにして得られた、ラット肝細胞の lysosome rich fraction¹³⁾には、Plg. Act. 活性は認められなかった (表2)。一方、ヒト扁桃組織においては、F-3 で acid-phosphatase の比活性が最も高かった。しかしながら、ラット肝細胞 lysosome 分画の採取時と同様に、F-5, F-7 と分画操作をすすめていくと蛋白質量の回収は減少した。このようにして得られた、扁桃組織の lysosome rich fraction では、Plg. Act. 活性は認められなかった。しかし Anti-UK 活性が認められた。すなわち、CE (Cytoplasmic extract) では 100%の抑制活性が認められ、F-3, F-5 においてもほぼ50%の抑制活性が認められた (表3)。

図 8 Anti-UK のゲル濾過像 (Sephadex G-200)

図 9 Plg. Act. のゲル濾過像 (Sephadex G-50)

表 1 Plg. Act. 活性と他の Protease 活性との比較

ENZYME	Lysis area on fibrin plate (mm ²)	
	Plg-rich	Plg-free
Cond. Eug.	196	0
Trypsin (0.625mg/ml)	407	316
urokinase (10U/ml)	396	0

Cod. Eug.: condensed euglobulin

表 2 ラット肝細胞ライソゾームの酵素活性

	protein (mg/ml)	acid-phosphatase (K-A units/mg. protein)	β -glucuronidase (p-nitrophenol γ /mg. protein)	plasminogen activator (lysis area)
C E	6.26 $\pm$ 4.3	n.d.	n.d.	0
F-1	2.74 $\pm$ 1.59	n.d.	n.d.	0
F-3	1.25 $\pm$ 0.63	5.41 $\pm$ 1.95	86.38 $\pm$ 69.01	0
F-5	0.74 $\pm$ 0.19	3.23 $\pm$ 0.77	78.18 $\pm$ 27.43	0
F-7	0.64 $\pm$ 0.37	2.89 $\pm$ 1.39	70.57 $\pm$ 40.64	0

(n=5, mean $\pm$ S.D. n.d.: not determined)

表 3 ヒト扁桃細胞ライソゾームの酵素活性

	protein (mg/ml)	acid-phosphatase (K-A units/mg. protein)	plasminogen activator (lysis area)	anti-UK (% inhibition/mg. protein)
C E	4.35±2.32	n.d.	0	100±0
F-1	2.30±1.42	n.d.	0	100±0
F-3	1.11±0.75	14.3±7.52	0	50±4
F-5	0.85±0.20	2.5±0.65	0	49.2±5.4
F-7	0.6±0.12	1.3±0.52	0	30.3±6.5

$$\left(\begin{array}{c} n=5, \text{ mean} \pm \text{S.D.} \quad \text{n.d.: not determined} \\ \% \text{ inhibition} = \frac{\text{lysis area of } \{(\text{UK } 2.5\mu + \text{saline}) - (\text{UK } 2.5\mu + \text{sample})\}}{\text{lysis area of } (\text{UK } 2.5\mu + \text{saline})} \times 100\% \end{array} \right)$$

総括と考按

臓器、組織および細胞に存在する線溶系関与物質としては、組織 Plg. Act., あるいはこれら活性化物質に対する抑制物質が知られている。とくに組織 Plg. Act. は生体の数多くの臓器に分布していると報告されている。すなわち、Astrup & Permin は^{13) 14)}、動物組織片が plasmin の生成を惹起する事実を最初に示した。その後 Albrechtsen 等は¹⁵⁾、各種動物臓器の組織 Plg. Act. の分布を調べている。その結果、肺、脳、心臓、子宮、前立腺、副腎、卵巢等には多量の組織 Plg. Act. が含まれていると報告した。一方、これらの臓器にみられる組織 Plg. Act. の他に、血液中、体液中でも Plg. Act. が存在することが知られている¹⁶⁾ とくに耳鼻咽喉科領域においては、唾液¹⁷⁾、鼻汁^{18) 19)}、気管気管支分泌液²⁰⁾にも Plg. Act. が存在すると報告されている。しかし、これらの分泌液中の Plg. Act. は、組織 Plg. Act. なのか、あるいは血液中の Plg. Act. なのか、全く別個のものであるのか未だ同定されていない。組織 Plg. Act. の細胞内局在、あるいは物理化学的性状に関する研究は、従来より盛んに行われている。細胞内局在に関する研究では、ヒト鼻粘膜の組織 Plg. Act. は mitochondria 分画に多く含まれることが明らかにされている²¹⁾ また Ali 等は、ウサギ腎臓を用いての研究から、組織 Plg. Act. の大部分は lysosome rich fraction に存在すると述べている²²⁾。Sugiyama & Okamoto は、各種動物の臓器を用いた実験結果から、microsome 分画中には高濃度の塩類溶液で抽出される組織 Plg. Act. があり、lysosome 分画中には 37°C 下で、生理的濃度の塩類溶液で抽出される組織 Plg. Act. が存在するのを認めている²³⁾ さらに Sugiyama は、家兎腎臓の microsome 分画から 2M KCl で抽出を行い、Sephadex G-200 のゲル濾過にて

Plg. Act. の溶出を 2 箇所認めた。lysosome 分画からの抽出にても同じ溶出 pattern がゲル濾過にて認められた。しかし、microsome, lysosome 分画から 0.15M KCl による抽出では、2.0M KCl による抽出で得られた低分子量 Plg. Act. のみがゲル濾過にて溶出される事実を発見した²⁴⁾ これらの結果より、microsome で合成された組織 Plg. Act. が lysosome に移行し、lysosome 膜を通過して細胞外に放出される可能性が示唆された。また、その抽出に用いられた塩類溶液の濃度から、microsome 分画中の Plg. Act. は結合型（不溶性）activator であり、lysosome 分画中の Plg. Act. は遊離型（溶性）activator であると考えられている²⁵⁾ ひるがえって、ヒト扁桃組織の組織 Plg. Act. について検討してみるならば、生理的食塩水、および 0.25M sucrose による homogenate 上清には、組織 Plg. Act. は存在しなかった。さらに細胞分画法にて、lysosome 分画を採取し Plg. Act. 活性を検討したが、この分画にも Plg. Act. 活性は認められなかった。そこで摘出扁桃組織の acetone powder を作製し、比較的低イオン強度の緩衝液を用いて抽出を行い、Plg. Act. の検討をさらにすすめた。すなわち、塩析により沈澱部分を集め、Sephadex G-50 によるゲル濾過にて void volume に溶出する部分を濃縮し、plasminogen rich fibrin plate, plasminogen free fibrin plate の両者に活性を検討した。その結果から、明らかに Plg. Act. であることが確認された。これらの結果から、不完全ながら扁桃組織からの抽出に際して脱脂操作を行うことによって、組織 Plg. Act. が抽出されることが示唆された。しかしその細胞内における局在については、acetone powder を作製したため明らかにすることができなかった。一方、生理的食塩水による扁桃組織 homogenate の上清中には、

Plg. Act. である UK に対する抑制活性が認められることから、ゲル濾過を行い Anti-UK の性状について検討をすすめた。その結果、生食水抽出液の蛋白質溶出 pattern から、おおよそ3個の部分に分けられた。ゲル濾過にて先に溶出する部分から、仮に A, B, C 分画と仮称すると、これら3分画の濃縮液中に UK 抑制活性が認められた。とくに分子量の大きい A 分画に強い UK 抑制活性が認められた。この結果は、佐々木が扁桃組織生食水抽出液中に、高分子量と低分子量の Anti-UK が存在すると報告しているものと⁴⁾、ほぼ一致するものと考えられる。さらに、この Anti-UK の細胞内局在を追求するため、lysosome 分画に着目し検討をすすめた。UK 抑制活性はその比活性からみると、CE (cytoplasmic extract) に最も強く認められた。しかし lysosome 分画においても UK 抑制活性は認められた。このような組織、細胞内の Anti-UK に関する研究は、組織 Plg. Act. に比して従来よりあまり多く行われていない。しかし、Kawano 等は²⁸⁾ ヒト胎盤組織中に生食水に可溶性 UK inhibitor が存在すると報告している。さらに、この UK inhibitor は分子量 70000 のものと、43000 のものとがあり、低分子量の方が main component であると報告している。また久住等は、膀胱腫瘍患者において、血漿 UK inhibition は上昇を示し、これは膀胱癌組織から UK inhibitor の血中への逸出によるものではないかと報告している²⁷⁾。Bernik, Kwaan 等は²⁵⁾ 各臓器組織の培養を行い、その上清中の抑制物質に関する研究を行った。その結果、肺、腎臓、心臓、膀胱等の培養液上清中には、Plg. Act. に対する抑制活性が認められたと報告している。線溶系関与物質の臓器内存在について、これらの報告を整理してみると、同一臓器において組織 Plg. Act., およびこれの抑制物質が同時に存在している可能性を示唆するものと考えられる。今回のわれわれの実験結果から、ヒト扁桃組織においては、plasminogen 活性化物質とこの活性化を抑制する物質が、同時に存在することが明らかとなった。臓器、組織からの抽出方法の違いにより、Plg. Act., あるいは Anti-UK の活性が出現する。これは、これらの活性を示す物質の細胞内における存在形式の違いによるものと考えられる。とくにヒト扁桃組織にみられた Anti-UK のゲル濾過像から、UK に対する抑制活性は単一蛋白、あるいは糖蛋白によるものではなく、脂質による関与が重要であると予想された。このことは、先にも触れたが、扁桃組織の acetone Powder から組織 Plg. Act. が抽出される事実からも予

想される。つぎに、本研究の第2の目的である局所の線溶系関与物質が、全身線溶にどのような関わりをもっているのか、あるいは局所の炎症経過にどのような影響を与えているのかを、実験結果から考察を以下に試みた。慢性扁桃炎、肥大扁桃組織から、比較的生理的条件下での抽出を行うと、Anti-UK が豊富に得られた。このことは、急性炎症以外では扁桃局所においても、線溶抑制活性が優位に認められるものと考えられる。この事実は、慢性扁桃炎患者の血中線溶活性はむしろ低下傾向にある³⁾²⁹⁾ という結果と考え合せてみると、興味のある問題といえる。また、炎症反応過程を知る重要な marker になる lysosomal enzyme の活性と、Plg. Act., Anti-UK 活性を lysosome 分画について測定した結果、Plg. Act. 活性は認められず、Anti-UK 活性のみが得られた。これは、lysosome enzyme である acid phosphatase は lysosome 分画にまだ残存し、また Anti-UK も存在していたが、Plg. Act. は Anti-UK によりみかけ上活性が認められなかったのか、すでに lysosome 膜を通過し、細胞外へと放出されてしまったのか、あるいは lysosome 分画の activator 活性が低いためにフィブリン平板法にては測定し得なかったのか、今回の実験からは明らかにできなかった。現在まで、Plg. Act., Anti-UK の直接的な炎症反応における生理学的、病態生理学的意義については、十分に明らかになってはいない。しかし、ヒト扁桃組織の lysosome 分画に認められた Anti-UK は、plasmin の関与する炎症経過に対して抑制的に作用するものと予想される。この点に関して、すでに斎藤等は、ヒト急性扁桃炎組織では局所の線溶活性が亢進し、この抑制のために plasmin inhibitor が減少していると報告している³⁰⁾。今回、われわれが用いた実験素材は、急性扁桃炎組織ではないため、lysosome 分画の Anti-UK 活性の慢性炎、急性炎における推移を検討することはできなかった。ヒト扁桃組織の Plg. Act., Anti-UK は、急性炎症において lysosome を介して、それらの相対的活性が大きく変動しているものと推察した。

結 論

- 1) ヒト扁桃組織には、線溶系関与物質として、Anti-UK, Plg. Act. が存在することを明らかにした。
- 2) Anti-UK のゲル濾過にて、高分子量部分の溶出液中には、強い UK 抑制活性が認められた。
- 3) 組織 Plg. Act. の Sephadex G-50 によるゲル濾過にて、void volume 部分にその活性を認めた。

4) 扁桃組織細胞の lysosome 分画には, Anti-UK 活性が認められた。しかし, Plg. Act. 活性はラット肝細胞 lysosome 分画におけると同様に認められなかった。

文 献

- 1) 小杉忠誠, 浜谷松夫: Protease-antiprotease の観点よりみた扁桃炎の研究。第1報, ヒト急性扁桃炎の血中線溶に関する研究。日耳鼻, 81; 204-213, 1978.
- 2) 形浦昭克, 小杉忠誠: 扁桃疾患における循環血および組織の線溶に関する研究。(1) 組織抽出液における urokinase inhibitor について。日扁桃誌, 11; 27-30, 1972.
- 3) 小杉忠誠, 浜谷松夫: 扁桃手術前後および扁桃組織抽出液の線溶動態について。耳鼻, 21; 162-169, 1975.
- 4) 佐々木好久: 扁桃の免疫学的生化学的側面—その臨床的理解のために—耳喉, 44; 33-38, 1972.
- 5) 細川 継: 口蓋扁桃中の Plasmin activator および inhibitor について。日扁桃誌, 7; 101-114, 1967.
- 6) Deutsch, D. G. and Mertz, E. T.: Purification of plasminogen from human plasma by affinity chromatography. Fed. Proc. 29; 647, 1970.
- 7) Deutsch, D. C. and Mertz, E. T.: Plasminogen: Purification from human plasma by affinity chromatography. Science. 170; 1095-1096, 1971.
- 8) Astrup, T. and Müllertz, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochim. Biophys. 40; 346-351, 1952.
- 9) 若林正雄: β -glucuronidase と臨床。綜合臨床, 21; 873-881, 1972.
- 10) Iatron: Technical Bulletin Acp-S, Sanko-Junyaku Co. Ltd., Tokyo, 1970.
- 11) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, J. Rose.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193; 265-275, 1951.
- 12) 加藤敬太郎: ラット肝のリソゾーム、細胞分画法, 248, 岩波書店, 1972.
- 13) Astrup, T. and Permin, P. M.: Fibrinolysis in the organism. Nature, 159; 681-682, 1947.
- 14) Astrup, T. and Permin, P. M.: Fibrinokinase and fibrinolytic enzymes. Nature, 159; 687-688, 1948.
- 15) Albrechtsen, O. K.: Fibrinolytic activity in the organism. Acta Physiol. Scand. 47; (Suppl. 165), 1-112, 1959.
- 16) 大柴 進, 有賀豊彦: 線溶系の生理化学—Plasminogen の activator を中心にして—。臨床科学, 9; 620-627, 1973.
- 17) 梶江 勇, 佐藤重孝, 森本清治, 大塚嘉彦, 新田初雄: 口腔内線溶物質の動態に関する研究。プラスミン研究会報告集, 10; 22-28, 1970.
- 18) 原田康夫, 藤田寿興, 竹林脩文: 鼻汁中の線溶能—疾患別による比較検討—。第16回鼻副鼻腔学会抄録集, 54, 1977.
- 19) 小松 晃, 浅賀英世, 宮尾 赴, 窪田哲昭, 木村通彦, 会田まき子, 島田信吾, 中嶋紹治: 鼻副鼻腔疾患における線溶現象。第1報, 血液と鼻汁, 日耳鼻, 72; 314-315, 1969.
- 20) 小杉忠誠, 川口倫子, 松尾 理, 美原 恒: 気管気管支分泌液の蛋白分解酵素に関する研究。
(in preparation)
- 21) Sasaki, Y., Okamoto, S., Ohwada, K. and Nishibata, T.: Some observations on a remarkable fibrinolytic activity in the extract of nasal tissues and related tissues. Keio. J. Med. 8; 235-246, 1959.
- 22) Ali, S. Y. and Lack, C. H.: Studies on the tissue activator of plasminogen. Distribution of activator and proteolytic activity in the subcellular fractions of rabbit kidney. Biochem. J. 96; 63-74, 1965.
- 23) Sugiyama, Y. and Okamoto, S.: Plasminogen activator in the cytoplasmic granules of rat kidney.: Studies on extraction by isotonic and hypertonic salt solutions. Kobe J. Med. Sci. 10; 257-264, 1964.
- 24) Sugiyama, Y.: Plasminogen activator in the cytoplasmic granules from different organs of mammals: Studies on intracellular localization, releasing, and molecular size of two kinds of the activators. Kobe J. Med. Sci. 11; 151-167, 1965.
- 25) 岡本歌子: 線維素溶解現象の活性化。臨床血液, 15; 827-839, 1974.
- 26) Kawano, T., Morimoto, K., and Uemura, Y.: Partial purification and properties inhibitor from

human placenta. J. Biochem. 67 ; 333-342, 1970.

27) 久住治男, 内藤克輔, 三崎俊光, 小坂哲志: 膀胱癌における fibrinolysis inhibitors, 特に Urokinase inhibitor について, プラスミン研究会報告集, 12; 63-66, 1972.

28) Bernik, M. B. and Kwaan, C. H.: Inhibitor of fibrinolysis in human tissues in culture. Am. J. Phys. 221 ; 916-921, 1971.

29) 小杉忠誠, 松山秀明, 形浦昭克, 浜谷松夫: 急性および慢性扁桃疾患における免疫血清学的観察, 日扁

桃誌, 10 ; 123-126, 1971.

30) 斎藤英雄, 佐々木好久, 佐藤三郎: 急性扁桃炎患者に対するイプシロンの効果と扁桃組織中の線維素融解能の変動について, 耳喉, 34 ; 57-61, 1961.

本論文の要旨は, 第76回日耳鼻総会, 第130回日耳鼻北海道地方会にて発表した。

(原稿受付 昭和52.12.28日)

別刷請求先 〒889-16 宮崎県宮崎郡清武町木原
宮崎医科大学 第二生理学教室 小杉忠誠

抗腫瘍性抗生物質

ブレオ

注射用塩酸ブレオマイシン

〔薬価基準〕

5mg(力価)1A 2,900円

15mg(力価)1A 8,250円

30mg(力価)1A 15,522円

副作用・使用上の注意は
添付文書をご覧ください。

日本化薬

医薬事業部

適応症

皮膚	癌
頭頸部	癌
食道	癌
肺	癌
子宮頸	癌
悪性リンパ腫	
神経膠腫	
甲状腺癌	

BL-B5½-78-I