泌尿器科領域における Adenosine Deaminase, Adenosine monophosphate Deaminase に関する臨床的実験的研究

徳島大学医学部泌尿器科教室 野田 益弘*
(主任: 黒川一男教授)

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON ADENOSINE DEAMINASE AND ADENOSINEMONOPHOSPHATE DEAMINASE

Masuhiko Noda

From the Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

(Director: Prof. K. Kurokawa)

Human serum adenosine deaminase (ADD) activity was measured on 20 normal subjects. The range of the observed values, the mean value and the normal value are $0.22\sim0.68$, 0.44 ± 0.06 and 0.44 ± 0.27 ($\text{NH}_3 \mu\text{M}/\text{ml}/\text{hour}$), respectively. An increased activity of human serum ADD was found in cases of chronic pyelonephritis, renal tuberculosis, prostatic hypertrophy, prostatic cancer and bladder cancer. No absolute disease specificity was observed. Neither was the change in the urinary ADD activity found to be disease specific. The activity was generally increased in the diseases of the urinary tract. Human kidney ADD activity tended to increase in chronic pyelonephritis and renal tuberculosis, but not so in the cases of Grawitz's tumor. None of these diseases displayed a significantly high adenosinemonophosphate deaminase (AMPD) activities.

The ADD activity of rat kidney with incomplete ligation of the unilateral ureter was found to be increased in the 1st week after the operation. The increased activity returned to normal at the 6th week. The AMPD activity increased slightly in the 1st week and temporarily returned to normal in the 2nd week. Forced feeding of NH_4Cl (2.5 mM) twice daily resulted in a slight rise of ADD activity in rat kidney. The ADD activity of the rabbit kidney cortex was significantly increased with the lapse of the 3rd to the 4th month after the unilateral ureter was ligated incompletely. The change in AMPD was found to be biphasic in that increased activity were observed at the 3rd week and the 6th month after the operation. The ADD activity of the medulla was significantly increased in the 6th month. The AMPD activity, however, was not increased.

The ADD activity tended to increase when the kidney function was disturbed. Significance of this finding was discussed in relation to the role of ammonia metabolism in the kidney.

I 緒 論

1909年 Jones¹⁾により、胸腺の自己融解中に核酸塩基の脱アミノが起こっていることが発見されてから、核酸代謝産物の脱アミノ酵素に関する研究が始められた。Adenosine deaminase (以下 ADD と略す) は Adenosine から Inosine への, Adenosine-monophosphate deaminase (以下 AMPD と略す) は Adenosine-monophosphate (Adenylate) から Inosinate への脱アミノ作用により、アンモニアを生成する反応を触媒する酵素

である。

ADD に関しては各種動物組織に広く分布しており²⁾~⁴⁾, 1957年 Straub, et al⁵⁾により、はじめて人の血清中に存在することが発見されて以来、本酵素の臨床的研究が種々行なわれている^{6)~12)}。

AMPD に関しては purine nucleotide の代謝過程の主流をなしていない為かその研究は少ない。

腎は本来細胞にとって毒性を示すアンモニアを相当量生成し、【酸塩基平衡を】保つ一助とする 特異な臓器である。種々の基質にラット腎ホモジネートを作用させ、発

* 大学院学生

第1図 Ammonia Production from Various Substrates in Normal Rat Kidney

Assay Substrate 5μ moles (0.1ml)
 Enzyme Solution (0.1ml)
 Phosphate Buffer pH7.4, 0.05M (0.8ml)

生するアンモニアを測定した結果, Adenosin, Adenosine-monophosphate よりの発生が高値を示したので(第1図) 泌尿器科疾患との関係, とくに腎盂腎炎の発生素因との関連性を追求することを主眼とし, 血清, 組織の ADD AMPD 活性を測定し, 若干の知見を得たので報告する。

II 測定材料および測定方法

測定材料は, 血清, 尿, および腎を使用した。人血清は普通早期空腹時に, 家兎血清はエーテル麻酔下に心臓穿刺により, 約10ml 採血し, 血清分離後ただちに, あるいは氷室保存後5日以内に酵素液として使用した。この期間では氷室保存で活性低下はみられなかった。また

第2図 Preparation of Enzyme Solution

第3図 Preparation of Enzyme Solution

第4図 Determination of ADD and AMPD Activity

人血清では経時的変動をみたが変化はみられなかった。尿は第2図のように作成した濃縮脱塩尿を, 腎は剖検あるいは手術にて得た人腎, および家兎腎では, 皮質, 髓質に分離し, ラット腎では全層を第3図のように処理し, 試料酵素液として使用した。

酵素活性測定法は 西井¹²⁾ の方法を参考にして行なつた。第4図のように基質と酵素液とを反応後, 発生したアンモニアを奥田, 藤井¹³⁾ のアンモニア直接比色定量法を用いて測定した。蛋白定量はビュレット法によつた。

活性単位は, 血清は $\text{NH}_3\mu\text{moles/ml/hour}$, 尿は $\text{NH}_3\mu\text{moles/day}$, 腎は $\text{NH}_3\mu\text{moles/mg protein/hour}$ として表現した。

III 実験動物作成方法

一側尿管不完全結紮

エーテル麻酔下に背部切開にて後腹膜腔に達し, 家兎では4号尿管カテーテルを尿管にそえて, 4号絹糸にて結紮後尿管カテーテルを抜去した。ラットでは4号絹糸にて直接結紮した。結紮は腎盂尿管移行部に行なつた。

NH_4Cl 投与腎

1.6% NH₄Cl を飲料水の代りに自由に飲ませたもの、および NH₄Cl 2.5mM を1日2回強制経口投与したものの2群を作成した。

IV 臨床成績

1. 人血清 ADD 活性 (第1, 2表)

正常20例, 悪性腫瘍群27例, 非悪性腫瘍 16例の血清 ADD 活性を測定した。

正常例では活性は0.22~0.68の範囲にあり, 平均値は 0.44±0.06, 正常値は 0.44 ± 0.27 で上限は0.71であつた。

悪性腫瘍群27例中0.72以上の異常値を示したものは6例(22.2%)で, 前立腺癌 8例中3例 (37.5%),膀胱癌14例中3例(21.4%)であり, 腎腺癌 2例, 腎盂癌 2例, 辜

第1表 Human Serum ADD Activity

Normal Range	ADD Activity NH ₃ μmoles/ml/h. 0.44(a)±0.06(b) 0.71(c)		
	No. of the tested	No. of the elevated	% of the elevated
Normal	20	0	0
Total Malignant Tumors	27	6	22.2
Prostatic Cancer	8	3	37.5
Grawitz's Tumor	2	0	0
Renal Pelvic Tumor	2	0	0
Bladder Tumor	14	3	21.4
Seminoma	1	0	0

(a): mean value
(b): standard deviation
(c): upper limit of normal range

第2表 Human Serum ADD Activity

Normal Range	ADD Activity NH ₃ μmoles/ml/e, 0.44(a)±0.06(b) 0.71(c)		
	No. of the tested	No. of the elevated	% of the elevated
Normal	20	0	0
Total Non-cancerous Diseases	16	5	31.3
Chronic Pylonephritis	4	2	50.0
Renal Tuberculosis	6	1	16.7
Urolithiasis	3	0	0
Essential Hematuria	2	0	0
Polycystic Kidney	1	0	0
Prostatic Hypertrophy	2	2	100.0

丸腫瘍 1例では血清の上昇が認められなかつた。

非悪性腫瘍群16例中異常高値は5例 (31.3%) で, 慢性腎盂腎炎 4例中2例 (50%),腎結核 6例中1例 (16.7%), 前立腺肥大症 2例中 2例に異常が認められ, 尿路結石症, 特発性腎出血, 嚢胞腎では異常値は認められなかつた。

2. 人尿中 ADD 活性 (第5図)

正常人5名の尿中 ADD 活性は全例0であつた。慢性腎盂腎炎 8例では12.7~ 198.0, 膀胱癌 4例では0~ 191.3, 腎結核 2例では 0.8~ 4.8であつた。

第5図 ADD Activity in Human Urine

3. 人腎 ADD, AMPD 活性 (第 6.7図)

ADD 活性

皮質では正常 5例すべて剖検例であり, 0.05~0.16であつた。慢性腎盂腎炎は 6例が手術例, 3例が剖検例で 0.07~0.47であり, 腎結核は 2例の手術例で 1.0, 1.1であつた。髓質では正常 5例すべて剖検例であり, 0.06~0.33であつた。慢性腎盂腎炎 9例は0.12~0.69, 腎結核は 2例の手術例で0.07, 0.11であつた。また腎腺癌は 2例の手術例で0.19, 0.24であつた。

AMPD 活性

皮質では正常例は 2例の剖検例で0.04であり, 慢性腎盂腎炎は 3例が手術例, 2例が剖検例で0.02~0.11であつた。髓質では正常 2例0.02, 0.05であり, 慢性腎盂腎炎 5例は0.01~0.15であつた。また腎腺癌 2例では0.06であつた。

第6図 ADD Activity in Human Kidney

第7図 AMPD Activity in Human Kidney

すなわち、ADD 活性は慢性腎盂腎炎では、皮質髄質ともに正常に比し高値を示し、特に皮質に高度上昇が見られた。腎結核では皮質のみに高度の上昇が見られた、腎腺癌は上昇の傾向が見られたのみであり、AMPD の変化は少なかった。

V 動物実験成績

1) ラット腎 ADD, AMPD 活性

(1) 尿管結紮群

ADD 活性

正常例25例の平均値は 1.20 ± 0.11 で、結紮1週間は3例で 1.81 ± 1.39 、2週間は7例で 1.67 ± 0.24 、4週間は

第8図 ADD and AMPD Activity in Rat Kidney

6例で 1.42 ± 0.48 、6週間は4例で 1.19 ± 0.79 であり、1、2、4週は正常平均値との間に有意差がみられた。

AMPD 活性

正常例25例の平均値は 0.45 ± 0.06 で、結紮1週間は3例で 0.71 ± 0.70 、2週間は7例で 0.51 ± 0.10 、4週間は6例で 0.35 ± 0.19 、6週間は4例で 0.49 ± 0.43 であり、1週と正常平均値との間にのみ有意差がみられた(第8図)。

(2) NH_4Cl 液投与群

a) 1.6% NH_4Cl 液群

ADD 活性

1週間後8例の平均値は 1.20 ± 0.08 であり、正常平均値 1.20 ± 0.11 との間には有意差はみられなかった。

AMPD 活性

1週間後8例の平均値は 0.57 ± 0.10 であり、正常平均値 0.45 ± 0.06 の間には有意差がみられた(第9図)。

第9図 Effect of NH_4Cl on ADD and AMPD Activity in Rat Kidney

第10図 Effect of NH_4Cl on ADD and AMPD Activity in Rat Kidney

b) NH_4Cl 2.5mM 群

ADD 活性は投与1日は10例で 1.40 ± 0.12 , 2日は9例で 1.57 ± 0.06 , 4日は10例で 1.41 ± 0.14 , 7日は10例で 1.98 ± 0.14 であり、すべて正常平均値 1.20 ± 0.11 との間に有意差がみられた。

AMPD 活性は、投与1日は10例で 0.30 ± 0.04 , 2日は10例で 0.36 ± 0.03 , 4日は10例で 0.31 ± 0.02 , 7日は10例で 0.56 ± 0.04 であり、1, 4, 7日は正常平均値との間に有意差がみられた(第10図)。

2) 家兎実験成績

(1) 家兎血清

ADD 活性は正常血清、33例で平均値は 0.16 ± 0.03 , 一侧尿管不完全結紮1~2週は10例で 0.22 ± 0.06 , 1カ月は4例で 0.16 ± 0.09 , 3カ月は7例で 0.17 ± 0.05 , 4~5カ月は6例で 0.21 ± 0.10 であり、正常平均値との間に有意差はみられなかったが、1~2週, 4~5カ月で上昇の傾向が見られた。

第11図 ADD and AMPD Activity in Rabbit Serum

AMPD 活性は、正常血清11例で平均値は 0.09 ± 0.04 , 結紮1~2週は8例で 0.11 ± 0.04 , 1カ月は4例で 0.11 ± 0.09 , 4~5カ月は6例で 0.12 ± 0.04 であり、正常平均値との間に有意差はみられなかった(第11図)。

(2) 家兎腎 ADD AMPD 活性

(a) 皮質 (第12図)

ADD 活性の平均値は正常腎12例では 0.21 ± 0.08 , 尿管不完全結紮腎は結紮1週は5例で 0.27 ± 0.12 , 3週は5例で 0.42 ± 0.12 , 2カ月は3例で 0.17 ± 0.14 , 3カ月は7例で 0.38 ± 0.26 , 4カ月は5例で 0.42 ± 0.32 , 6カ月は3例で 0.37 ± 0.18 であり、正常平均値との間に3, 4カ月で有意差がみられた。

AMPD 活性の平均値は正常腎8例では 0.06 ± 0.02 , 尿

第12図 ADD and AMPD Activity Cortex of Rabbit Kidney

第13図 ADD and AMPD Activity in Medulla of Rabbit Kidney

管不完全結紮腎は結紮1週は5例で 0.08 ± 0.03 , 3週は5例で 0.14 ± 0.08 , 3カ月は7例で 0.07 ± 0.04 , 4カ月は5例で 0.06 ± 0.04 , 6カ月は3例で 0.10 ± 0.07 であり, 正常平均値との間に3週, 6カ月で有意差がみられた。

(b) 髓質 (第13図)

ADD 活性平均値は正常例12例で, 0.30 ± 0.10 , 結紮1週は5例で 0.29 ± 0.16 , 3週は5例で 0.39 ± 0.23 , 2カ月は4例で 0.23 ± 0.12 , 3カ月は7例で 0.46 ± 0.30 , 4カ月は5例で 0.38 ± 0.20 , 6カ月は3例で 0.55 ± 0.28 であり, 正常平均値との間に有意差は6カ月でのみみられた。

AMPD 活性は平均値は正常例8例で 0.10 ± 0.03 , 結紮1週は5例で 0.12 ± 0.06 , 3週は4例で 0.16 ± 0.02 , 3カ月は7例で 0.09 ± 0.03 , 4カ月は5例で 0.06 ± 0.04 , 6カ月は3例で 0.14 ± 0.04 , であり, 正常平均値との間に有意差はすべてみられなかった。

V 考 察

Straub et al.⁵⁾(1957)は正常者及び非悪性腫瘍疾患に比し, 悪性腫瘍疾患の血清 ADD 活性は高値を示すことを報告している。その後 Letnansky & Seelich⁶⁾(1958)もある種の悪性腫瘍とくに白血病, 肺癌において高値を示すことを認めた。しかし肺癌ではそれほど高くはなく, また肺の炎症疾患に於いても, いくらか高値を示すことを認めた。さらに Schwartz & Bodansky⁷⁾(1959)は, 血清 ADD 活性と悪性腫瘍の発育速度との関係について研究し, 活性上昇はかならずしも腫瘍自身によるものではなく, 腫瘍の浸潤による周囲組織の破壊によるところが大きいと報告している。Koehler & Benz⁸⁾(1962), Nishihara, et al.¹¹⁾(1966)も Schwartz の考えに一致した結果を報告している。著者も血清 ADD 活性を泌尿器科疾患について測定したが, 悪性腫瘍群で上昇したものは27例中2例で22.2%, 非悪性腫瘍群では16例中5例で31.3%と特に疾患特異性はみとめられなかった。また非悪性腫瘍群の上昇したものの5例中すべてに何らかの腎障害があると考えられるものであり, 血清酵素活性上昇は, 腎より酵素が流出したのではないかと考えられる。

人尿中 ADD 活性測定についての報告は現在までみられないようである。尿中酵素の由来は, 血清酵素由来のもの, 及び泌尿器に由来するものであると考えられるが, 現在までに報告されている尿中酵素でその増加が, 臨床的に価値があるものとして, Amylase, β -glucuronidase¹⁴⁾等が上げられる。また Aldolase¹⁵⁾, β -glucuronidase¹⁶⁾17)18), Lactic dehydrogenase¹⁹⁾等のように尿路に何らかの疾患が存在するとき増加する酵素がある。著者の ADD 活性の増加も, 特に疾患特異性はなく, これらの酵素と同様に尿路に何らかの疾患が存在していることを意味しているうよである。

人腎の ADD 活性は、腎感染症で高値を示す傾向にある。AMPD 活性は特に変化を認めていない。

以上人血清、尿、腎の酵素活性の分布より腎に何らかの変化が起り、腎の ADD 活性が上昇し、それが血清あるいは尿中へ流出した結果、活性上昇をみたのではないかと考える。小原⁹⁾もラッテに実験的に作成した種々の肝障害時に、ADD 活性が血清中に上昇すると同時に、肝臓の活性も上昇することを報告しているが、これは著者らの結果と一致しているようである。

アンモニアが強い細胞毒であることは、よく知られているが、その毒性機構は Recknagel & Potter²⁰⁾ (1951) はアンモニアは TCA Cycle を阻害すると報告し、さらに勝沼、西井²¹⁾ (1965)、岡田²³⁾ (1967)、佐伯²⁴⁾ ら (1968) により、TCA Cycle の阻害は呼吸阻害であり、基質のミトコンドリアへの取込みの阻害によることが明らかとなった。

Beeson & Rowley²²⁾ (1959) は腎組織が正常血清中に存在する補体第 4 成分の非働化するのは腎の産生するアンモニアであり、それにより感染の起り易いことを報告している。

Wickham & Sharma²⁵⁾ (1965) は急性腎不全時に腎のアンモニアが上昇し尿管細胞を破壊し、一部流出したアンモニアが、腎皮質の小動脈の収縮を起こすという仮説を立てている。さらに Preuss & Murdaugh²⁶⁾ (1968) は試験管内の実験で、アンモニアが腎皮質尿管機能を障害することを報告している。

しかし一方アンモニアは腎臓では、尿中に分泌されることにより、酸塩基平衡に重要な働きをしていることは広く知られていることである。そしてこのアンモニアは主として血液中の前駆物質から、新に腎臓で合成されるであろうという仮説を Nash & Benedict²⁷⁾ (1921) は立てた。現在この血中前駆物質として知られているものは、Van Slyke, et al.²⁸⁾ (1943) によると、グルタミンのアミド基によるものが 60% であると報告されている。腎における ADD 活性の上昇が、生体内における NH₃ の生成に関与していると考ええるならば、そのアンモニアは生体にとつて、glutaminase よりのアンモニアのように有意義なものか、それとも有害なものかという疑問が生じる。そこでまず第 1 に、著者は腎のアンモニアの起源を追求するために、種々の基質にラット腎ホモジネートを作用させ発生するアンモニアを測定したが、この条件下では、Adenosine と AMP よりのアンモニア発生が高値を示した。そこで以下の動物実験では、特に腎

の ADD 活性と AMPD 活性を測定した。

尿流通障害により腎盂腎炎の発生頻度が増加することは明らかなことである。そこで尿管を不完全結紮した家兎及びラットの腎臓について両酵素活性を測定し、同時に家兎血清の両酵素活性をも測定した。ラット腎では ADD 活性は一週目が最高漸次下降しているが、1, 2, 4 週と正常との間に有意差がみとめられる。AMPD 活性は特に大きな上昇はないが、1 週では有意の差がみられる。家兎腎の皮質では ADD 活性は 3 週、3 カ月、4 カ月、6 カ月と上昇し、3 週、4 カ月では正常との間に有意差がみられた。AMPD 活性はほとんど変化はないが、3 週、6 カ月と有意差がみられる。髄質では ADD 活性は 3 カ月、6 カ月と上昇し 6 カ月では正常との間に有意差がみられた。AMPD 活性は 3 週、6 カ月と上昇しているが、有意差はみられない。家兎血清では 1~2 週、4~5 カ月と上昇しているが有意差はみられない。

教室の赤沢³⁰⁾の実験によると、家兎及びラットの尿管不完全結紮腎の glutaminase 活性は、著者と同じ材料により測定した結果、漸次減少し、ADD 活性とはほぼ逆の結果がでており、glutaminase は組織破壊により活性が低下している。

Van Slyke et al.²⁸⁾ (1943)、Stone & Pitts²⁹⁾ (1967) は酸塩基平衡に重要な働きをしているのは、glutamine のアミド基あるいはその他の若干の α -アミノ酸のアミノ基よりの NH₂ であり、glycin, Threomine Adenosine および AMP よりのアンモニアは尿中に排泄されないことを報告している。

教室の赤沢³⁰⁾の実験の結果、および Van Slyke et al.²⁸⁾、Stone & Pitts²⁹⁾ の報告を参考にすると、腎障害、とくに尿流通障害、それにさらに感染の加わることにより腎組織の破壊は ADD の活性の上昇を来し、生体内でアンモニアが生産される条件として十分な状態であり、そのアンモニアは酸中和のために働くのではなく、有害作用があるのではないかと考える。細胞内にアンモニアが増量する結果、アンモニアの毒作用により、腎の障害は進展していくのではないかと想像する。小原⁹⁾ (1962) はラットに実験的に肝障害を起し、そのときに肝 ADD 活性、および血清 ADD 活性の上昇を認め、組織破壊により Purine 体異化機転亢進に関係しているかもしれないと報告している。著者らの腎の ADD の活性上昇も同様な関係があることが推定される。

以上、異常アンモニアの発生源として ADD が関係し

ていることを示唆しており、このアンモニアは腎組織に有害に作用すると考えられる。

最後に ADD および AMPD が glutaminase のように酸中和に必要なアンモニアを作るか否かを追求するために次の実験を行なつてみた。

教室の赤沢³⁰⁾はラットに NH_4Cl を負荷し、Acidosis を起させると、腎 glutaminase の活性が上昇することを認めている、著者も同様 NH_4Cl を負荷した腎臓について ADD および AMPD 活性を測定した結果、1.6% NH_4Cl を飲料水の代りに自由に1週間飲ませた腎臓の ADD, AMPD 活性はほとんど変化はみられなかつた。また 2.5 mM, 1日2回強制経口投与したものでは、ADD 活性は7日まで漸次増加の傾向がみられたが、著明でなく、AMPD 活性はほとんど変化はみられなかつた。すなわち glutaminase と異なり NH_3 の必要を考えられる状況下でもほとんど不変であることは ADD, AMPD による NH_3 は、酸塩基平衡には利用されていないと考える方が妥当である。

VI 結 論

1) 人血清 ADD は正常20例で、測定値は0.22~0.68で、平均値0.44±0.06, 正常値0.44±0.27であつた。

2) 慢性腎盂腎炎、腎結核、前立腺肥大症、前立線癌、膀胱癌では、血清 ADD 活性の上昇を認めるが、とくに疾患特異性はみられなかつた。

3) 人尿中 ADD 活性の疾患特異性もみられず、尿路疾患の存在下に上昇していた。

4) 人腎の ADD 活性は慢性腎盂腎炎、腎結核で増加している傾向であつた。Grawitz 腫瘍では上昇はみられなかつた。AMPD 活性は特に高値を示すものはなかつた。

5) 一侧尿管不完全結紮ラット腎 ADD 活性は第1週でもつとも高く、次第に下降し、6週で正常値まで低下したが、4週までは有意差をもつて上昇していた。

6) 1.6% NH_4Cl 液を自由に飲ませたラット腎の ADD, AMPD 活性は7日間変化が見られなかつたが、2.5mM 1日2回強制経口投与したラット腎では ADD 活性のみ増加の傾向が見られた。

7) 一侧尿管不完全結紮家兎血清の ADD 活性は1~2週、4~5カ月に軽度の上昇が見られたが、AMPD 活性には5カ月間有意差が見られなかつた。

家兎腎皮質 ADD 活性は術後3週で著明な上昇を見、3ヶ月4カ月、6カ月上昇していた。AMPD 活性も同様3週、6カ月上昇していたが ADD に比較すれば

上昇度は低い。

家兎腎髄質も皮質と略々同様の傾向を示していた。

8) 腎障害時に ADD 活性の増加する傾向を認め、腎のアンモニア代謝との関連性について若干の考察を試みたが、ADD, AMPD によるアンモニアは腎に有害であると考えられる。

御指導戴いた本学酵素生理学教室藤井節郎教授に謝意を表します。

なお本論文の要旨は第55回(名古屋)日本泌尿器科学会総会において黒川(特別講演)および著者がそれぞれ発表した。

文 献

- 1) Jones, W.: Z. Physiol. Chemie., **42**, 35, 1904.
- 2) György, P. & Röthler, H.: Biochem. Z., **187**, 194, 1927.
- 3) Schmidt, G.: Z. Physiol. Chemie., **179**, 243, 1928.
- 4) Conway, E. J. & Cooke, R.: Biochem. J., **33**, 479, 1939.
- 5) Straub, F. B., et al.: Biochimica., **22**, 118, 1957.
- 6) Letnansky, K. & Seelich, F.: Klin. Wscrhr., **36**, 826, 1958.
- 7) Schwartz, M. K. & Bodansky, O.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **101**, 560, 1959.
- 8) Koehler, L. H. & Benz, J. B.: Clin. Chem., **8**, 133, 1962.
- 9) 小原修: 十全医学会雑誌, **68**, 37, 1962.
- 10) Gilberto, G., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **111**, 737, 1962.
- 11) Nishihara, H., et al.: Ann. Rep. Center. Adult Dis., **6**, 1, 1966.
- 12) 西井博: 四国医誌, **24**, 116, 1968.
- 13) 奥田拓道, 藤井節郎: 最新医学, **21**, 622, 1966.
- 14) 東国雄: 日泌尿会誌, **49**, 50, 1958.
- 15) 寺尾尚民: 日流尿会誌, **59**, 91, 1968.
- 16) Haije, W. G.: Brit. J. Cancer., **16**, 570, 1963.
- 17) Melicow, M. M., Uson, A. C. & Lipton, R.: J. Urol., **86**, 89, 1961.
- 18) 杉浦啓之: 未発表データ
- 19) Riggins, R. S. & Kiser, W. S.: J. Urol., **90**, 594, 1963.
- 20) Recknagel, R. O. & Potter, Van. R.: J. Biol. Chem., **191**, 263, 1951.
- 21) 勝沼信彦, 西井易穂: 最新医学, **20**, 305, 1965.
- 22) Beeson, P. B. & Rowley, D.: J. Exp. Med., **110**, 685, 1959.
- 23) 岡田美津子: ビタミン, **35**, 356, 1967.
- 24) 佐伯武頼他: 生化学, **40**, 520, 1968.

- 25) Wickham, J.E. & Sharma, G.P.: Lancet.,
1, 195, 1965.
- 26) Preuss, H.G. & Murdaugh, H.V.: J. Lab.
Clin. Med., 71, 561, 1968.
- 27) Nash, T.P. & Benedict, S.R.: J. Biol.
Chem., 48, 463, 1921.
- 28) Van Slyke, D.O., et al.: J. Biol. Chem.,
150, 481, 1943.
- 29) Stone, W.J. & Pitts, R.F.: J. Clin. Invest.,
46, 114, 1967.
- 30) 赤沢泰秀, : 未発表データ.

(昭和44年3月6日受付)