K. I. K. 因子の polypeptid 性に就て

和歌山醫大第一内科 由 谷 勇 雄

On the polypeptid-like property of the K. I. K. factor.

Isao Yutani.

第1章 緒 言

1937年阪大小澤内科、小澤、岩鶴、川口三氏は胃癌患者の胃液を家兎静脈内に注射すると著明な貧血を起し、一方非胃癌患者及び健康者の胃液では、かゝる催貧血作用がない事を認め、之を應用して胃癌の一診断法を考案し、之を K.I.K. 反應と命名し、この催貧血性因子を、K.I.K. 因子と名づけた¹⁾²⁾。

更に和歌山醫大岩鶴、加藤、兩氏は、胃癌患者胃液を濃縮し、之にメタノールを加えて、その含有する K.I.K. 因子を沈澱せしめ、之を家兎の皮下に注射すると、同じく催貧血作用を著明に起す事實を認めて、之を K.I.K. 反應新法と命名し、1950年度日本内科学會總會に報告した³⁾。

私は今度、岩鶴教授の提案に従つて實驗中胃癌患者胃液中の K.I.K. 因子が、トリクロール醋酸によつて沈澱せしめられない事を確定したので、ポリペプチド或は少くともポリペプチドに近いものであると推論し得るに至つた。

第2章 實驗方法

胃液の採取は早朝空腹時にレーファス氏胃管又はアインホルン氏十二指腸ゾンデを用い出来るだけ大量を採る。採取した胃液を容れる容器はすべて滅菌したものをを用い、操作は可及的無菌的に行う。採取した胃液は試験紙で pH を檢し、酸性の時には N/10 苛性ソーダを用いて、略々中性にした後、2回乃至3回ガーゼを用いて濾過し、粘液及び(若し存すれば)食物残渣を大部分除去し、胃液大量なる場合は、之を Faust heim 氏の装置又は扇風器を用いて低温通風により、約 20cc 程に濃縮する。

之に 20% トリクロール醋酸 $\frac{1}{3}$ 量を加えて、2000 回轉 30 分間遠心沈澱し、上澄液を滅菌したビペットで分離、沈澱は直ちに、N/10 苛性ソーダにて攪拌して溶解せしめ、之等を夫々セロファン紙で流水中に 2 晝夜以上透析し、その一部分に 10 倍の卵白溶液を加えるも白濁を生じなくなつた後、多量な場合は更に 10cc ~ 5 cc 程に濃縮する。

實驗動物として体重 2 ~ 3 kg の家兎を用い(雌雄を問はず)、購入後 1 週間以上一定せる食餌にて飼育した後に使用する。

實驗は豫め赤血球計算を行つた家兎に、上記の上澄液並びに沈澱溶解液を夫々 3 cc ~ 7 cc 腹部皮下に注射し、注射後 1 時間毎に耳靜脈より採血して赤血球數を計算する。この際メランジュールは注射前後とも同一のものを使用し、トーマツアイス氏計算板により夫々 3 回計算せる平均値(必要な時は 4 捨 5 入した)を採つた。

尙第 8 例のみは、胃癌組織の抽出液を用いた。即ち胃癌組織(10gr)の薄片を作り、之に生理的食塩水 10cc を加え、1 晝夜冷蔵庫内に放置した後、ガーゼで 2 回濾過し、この抽出液につき、胃液の場合と同様にトリクロール醋酸を加えて實驗を行つた。

第3章 實驗成績

以下に於て、胃液のトリクロール醋酸による沈澱を苛性ソーダに溶解して透析せるもの及びこの上澄液を同様透析せるものを夫々單に、沈澱、及び上澄液と略稱する事にする。

〔第 1 例〕患者、XXXXXXXXXX、43 歳、女、初診、昭和 26 年 6 月 4 日。

主訴、胃部疼痛、嘔吐、羸瘦、貧血著明、上腹部に小兒頭大の腫瘤を觸知する。胃部レ線検査せず。胃液、遊

離塩酸 0, 總酸度 25, 粘液+, 胆汁+, 血液-.

A. 胃液 K.I.K. 反應

家兎 3.0kg, ♀, 胃液 35cc を用いて K.I.K. 新法にて實施する.

	注射前	1 時間後	2 時間後	3 時間後
赤血球數 10^4	432	376	355	365
減少率 %		13	18	16

減少 77 万, -18%, 判定 (+)

B. 沈澱

家兎 2.1kg ♂, 使用胃液 50cc より生じた沈澱を N/10 苛性ソーダに溶かし透析後濃縮し全量注射, 注射量 5 cc

	注射前	1 時間後	2 時間後	3 時間後
赤血球數 10^4	509	500	535	516
減少率 %		2	増加	増加

減少 9 万, -2%, 判定 (-)

C. 上澄液. 實施せず

〔第 2 例〕 患者, 第 1 例に同じ.

A. 胃液 K.I.K. 反應. 第 1 例に同じ.

B. 沈澱

家兎 2.2kg ♂, 使用胃液 40cc より生じた沈澱を N/10 苛性ソーダに溶かし, 透析後 8 cc 中 (3 cc ペーパークロマトグラフィーに使用) 注射量 5 cc

	注射前	1 時間後	2 時間後	3 時間後
赤血球數 10^4	363	362	368	381
減少率 %		0	増加	増加

減少 1 万, 判定 (-)

C. 上澄液

家兎 2.4kg ♂ 使用胃液 40cc よりの上澄液を透析後 (中 5 cc ペーパークロマトグラフィーに使用) 濃縮し 5 cc とする. 注射量 5 cc

	注射前	1 時間後	2 時間後	3 時間後	4 時間後	7 時間後
赤血球數 10^4	431	436	420	400	379	336
減少率 %		増加	3	7	12	22

減少 95 万, -22%, 判定 (++)

〔第 3 例〕 患者, ■■■■■, 55 歳, 男

初診. 昭和 26 年 7 月 5 日

主訴. 腹部不快感, 胃部疼痛, 羸瘦

左上腹部に母指頭大の腫瘤を觸知する. 胃部 X 線検査大彎部に陰影欠損を認める. 胃液, 遊離塩酸 0, 總酸度 25, 粘液+, 胆汁-, 血液+.

A. 胃液 K.I.K. 反應

家兎 2.1kg ♀, 胃液 40cc を用いて K.I.K. 新法にて實施する.

	注射前	1 時間後	2 時間後	3 時間後
赤血球數 10^4	503	485	438	452
減少率 %		4	13	10

減少 65 万, -13%, 判定 (+)

B. 沈澱

家兎 2.5kg ♂, 使用胃液 24cc より生じた沈澱を N/10 苛性ソーダに溶かし透析後全量注射, 注射量 5 cc

	注射前	1 時間後	2 時間後	3 時間後	4 時間後
赤血 10^4 球數	426	489	486	449	448
減少率 %		増加	増加	増加	増加

増加, 判定 (-)

C. 上澄液

家兎 2.3kg ♀, 使用胃液 24cc よりの上澄液を透析後濃縮し全量注射, 注射量 5 cc.

	注射前	1 時間後	2 時間後	3 時間後
赤血球數 10^4	516	488	492	496
減少率 %		5	5	4

減少 28 万, -5%, 判定 (±)

〔第 4 例〕 患者, ■■■■■, 62 歳, 女.

初診. 昭和 26 年 8 月 21 日

主訴. 胃部鈍痛, 全身浮腫, 全身倦怠感貧血著明, 胃部に鶏卵大の腫瘤を觸知する. 胃部 X 線検査せず, 胃液 遊離塩酸 0, 總酸度 30, 粘液+, 胆汁-, 血液+.

A. 胃液 K.I.K. 反應

家兎 2.3kg ♂, 胃液 20cc を用いて K.I.K. 新法にて實施する.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
赤血球数 ^{10⁴}	356	350	340	322	335
減少率%		2	4	10	6

減少34万，-10%，判定(+)

B. 沈澱

家兎2.3kg♀，使用胃液30ccより生じた沈澱をN/10苛性ソーダに溶かし透析後5cc中(2ccペーパークロマトグラフィーに使用)注射量3cc.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後
赤血球数 ^{10⁴}	504	551	512	524
減少率%		増加	増加	増加

増加，判定(一)

C. 上澄液

家兎2.0kg♀，使用胃液30ccよりの上澄液を透析後(中5ccペーパークロマトグラフィー使用)濃縮し5ccとする。注射量5cc.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
赤血球数 ^{10⁴}	469	465	439	414	406
減少率%		1	6	12	13

減少63万，-13%，判定(+)

〔第5例〕患者，XXXXXXXXXX，58歳，男。

初診，昭和26年9月1日。

主訴，胃部疼痛，食思不振，羸瘦。

胃部に鶏卵大の腫瘤を觸知する。胃部レ線検査にて小彎部に陰影欠損を認める。手術の結果胃癌を確認，胃液遊離塩酸0，總酸度16，粘液+，胆汁-，血液+。

A. 胃液 K.I.K. 反應

家兎2.5kg♂，胃液40ccを用いて K.I.K. 新法にて實施する。

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
赤血球数 ^{10⁴}	423	401	403	364	370
減少率%		5	5	14	13

減少59万，-14%，判定(+)

B. 沈澱

家兎2.1kg♀，使用胃液25ccより生じた沈澱をN/10苛性ソーダに溶かし透析後全量注射，注射量6cc

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後
赤血球数 ^{10⁴}	473	480	502	487
減少率%		増加	増加	増加

増加，判定(一)

C. 上澄液，實施せず。

〔第6例〕患者は第5例に同じ。

A. 胃液 K.I.K. 反應，第5例に同じ。

B. 沈澱

家兎2.0kg♂，使用胃液20ccより生じた沈澱をN/10苛性ソーダに溶かし透析後全量注射，注射量6cc.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
赤血球数 ^{10⁴}	488	501	501	498	488
減少率%		増加	増加	増加	0

増加，判定(一)

C. 上澄液

家兎2.3kg♀，使用胃液20ccよりの上澄液を透析後濃縮し全量注射，注射量6cc.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後	24時間後
赤血球数 ^{10⁴}	438	437	420	430	437
減少率%		0	4	3	0

減少18万，-4%，判定(一)

〔第7例〕患者は第5例に同じ。

A. 胃液 K.I.K. 反應，第5例に同じ。

B. 沈澱

家兎2.6kg♂，使用胃液30ccより生じた沈澱をN/10苛性ソーダに溶かし透析後7cc中(2ccペーパークロマトグラフィーに使用)注射量5cc.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後
赤血球数 ^{10⁴}	629	626	634	628
減少率%		0	増加	0

増加，判定(一)

C. 上澄液

使用胃液30ccよりの上澄液を透析後濃縮して7ccとし冷蔵庫内に放置し，更に強く冷却した處が新たに沈澱を生じたので遠心分離し，沈澱及び上澄液に分離，夫々について試みた。

a) 上澄液中よりの第2の沈澱

家兎 2.2kg ♂. 沈澱の大部分をペーパークロマトグラフィーに用いたが残り約 1/5 量を溜水 3 cc に溶かし注射した。注射量 3 cc.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	5時間後
赤血球数 ^{10⁴}	510	509	503	480	483	495
減少率 %		0	1	6	5	3

減少30万, -6%, 判定(±)

従つて沈澱を全部使用したとすれば當然(+)となつたと期待される。

b) 上澄液より析出した沈澱を遠心分離したあとの第2の上澄液。

家兎 2kg ♀. 上澄液 6 cc 中 (3cc ペーパークロマトグラフィー使用) 注射量 3 cc.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
赤血球数 ^{10⁴}	439	482	466	444	439
減少率 %		増加	増加	増加	0

増加。判定(一)

即ちこの液を使用すれば通常(+)の成績を得られる筈であるのが強く冷却した爲に有効因子が大部分沈澱したものと見てよいと思う。

〔第8例〕患者は第5例に同じ、本例は手術により患部を剔出したのでその胃癌組織抽出液 10cc (胃癌組織 10 gr 相当分) を夫々用いた。

A. 組織抽出液による K.I.K. 反應

家兎 2.2kg ♀. 組織抽出液 10cc を用いて K.I.K. 新法の如く實施する。

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
赤血球数 ^{10⁴}	542	536	509	474	486
減少率 %		1	6	13	10

減少68万, -13%, 判定(+)

B. 沈澱

家兎 2.4kg ♂. 組織抽出液 10cc より生じた沈澱を N/10 苛性ソーダに溶かし透析後全量注射, 注射量 5 cc.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後
赤血球数 ^{10⁴}	737	762	740	760
減少率 %		増加	増加	増加

増加。判定(一)

C. 上澄液

家兎 2.5kg ♂. 組織抽出液 10cc よりの上澄液を透析後濃縮し全量注射, 注射量 5 cc.

	注射前	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後
赤血球数 ^{10⁴}	648	630	638	594	574
減少率 %		3	2	8	11

減少74万, -11%, 判定(+)

本例は胃液に就て精検した患者の切除癌腫汁について行つたものであるがその成績は前と一致するのが極めて興味がある。

第4章 總括並に考按

以上の實驗成績を綜合するに、家兎に對する催貧血作用は、8例中、K.I.K. 反應即ちメタノールによつて沈澱する部分においては、總て陽性を示し、トリクロール醋酸によつて沈澱する部分においては、總て陰性を示す。又トリクロール醋酸による上澄液においては、6例中、陽性3例、疑陽性2例(-6%及び-5%)陰性1例(-4%)である。尙疑陽性及び陰性の3例は胃液大量採取困難であつたこと、又その一部分をペーパークロマトグラフィーに使用した爲、胃液使用量が少かつた爲に因るのではないかと思われる。

何れにしても、トリクロール醋酸によつて沈澱する部分には、K.I.K. 因子は含まれず、K.I.K. 因子はその上澄液中に存するという事が出来る。更に第8例は癌組織汁を用いたのであるが、鹿児島醫大の佐藤八郎教授が行つた成績とよく一致し興味がある⁴⁾。

先に本大學内科の加藤氏は K.I.K. 因子の性状について、1) セロファン紙を透過せず、2) ズルフォサリチル酸及びメタ燐酸によつて沈澱し、3) pH 5.0 附近で煮沸すれば沈澱し、4) エーテルに溶解せず、5) 塩析するとアルブミンに相當する部分にも、グロブリンに相當する部分にも共に存在するものである事を認め、この因子は蛋白質又は蛋白質と密接な關係にあるものであらうと報告した⁵⁾。

尙私は實驗成績中の第2例, 第4例, 第7例の胃液につき, ユニヒドリソ反応によりペーパークロマトグラフィーを試みた。a) メタノールにより沈澱した部分においては, 3例共夫々R.F. 0.20, 0.23, 0.21の部分に淡赤紫色の横徑12mm, 縦徑20mm~横徑8mm, 縦徑15mmのスポット1個づつを生じた。然しメタノールによる上澄液については何ら反應を呈しなかつた。b) 第4例の胃液について, トリクロール醋酸により沈澱した部分は何らスポットを呈せず, 上澄液において, R.F. 0.23の部分にメタノール沈澱の際のものに一致してスポットを生じた。c) 第7例の胃液についてトリクロール醋酸による上澄液を冷蔵庫内に1晝夜放置後, 更に冷却して生じた沈澱を遠心分離しこの沈澱を溶かしてペーパークロマトグラフィーにかけるとR.F. 0.17にスポットを生じたのであるが, 更に上澄液についてもR.F. 0.17の部分に淡赤紫色の同様のスポット1個を得た。従つて上澄液中に尙沈澱と同一の因子が僅少なながら含まれている事が知られた。然るに初めのトリクロール醋酸による沈澱の部分では, 何らスポットを呈しなかつた。d) 健康人胃液について, メタノール及びトリクロール醋酸による沈澱及び上澄液につき夫々實驗したが, 何らスポットを呈しなかつた。以上を綜合すると, ペーパークロマトグラフィーにおいては, メタノールによる沈澱の部分と, トリクロール醋酸による上澄液の部分において概ね一致したスポットを得る事が判明した。而かもそのスポットの成績はK.I.K. 反應と大体平行する事が確かめられた。

尙本大學の同僚谷口氏は現在このトリクロール醋酸による沈澱を除去した上澄液にパンクレアチンを作用せしめて, この催貧血作用が失われる事を確かめている。

私の今度の實驗によりK.I.K. 因子がトリクロール醋酸により沈澱せしめられないという事實が判明したのであるが, 他面トリクロール醋酸は, リボ核酸並にデオキシ核酸をも完全に沈澱せしめ又ペプトンよりも高級なる蛋白質類を殆んど沈澱せしめるものであるが, ペプトンよりも低級なるペプチドを沈澱せしめ得ないという特性がある⁹⁾。之に従來行つて來たK.I.K. 因子の諸性質を考え合わせると, 本因子は比較的的低級なポリペプチドであると推論し得る。

そのペプチド性に就てはBecher & Hermann氏法及びWillstätter & Waldschmidt-Leitz氏法を用いて只今檢索中であるが何れ後に報告する機会があると思う。

第5章 結 論

K.I.K. 因子が蛋白又は蛋白に近似するものと考えていたが, トリクロール醋酸により沈澱せしめられない性質を示すことより, 低級のポリペプチドの一つであろうと推論するに至つた。

文 献

- 1) Kozawa, Iwatsuru, Kawaguchi: Folia Haematologica 57(1939), —2) 岩鶴龍三, 川口雅一: 癌, 31巻, 3號(昭和12年)。—3) 岩鶴龍三, 加藤績: 最新醫學, 5巻7號(昭和25年)。—4) 佐藤八郎, 柚木一雄: 鹿兒島醫大紀要, 3巻1號(昭和26年)。—5) 加藤績: 日本內科學會雜誌, 39巻10號(昭和25年)。—6) 島田敏夫: 日本醫事新報, 65巻1437號(昭和26年)。