癌悪液質に関する生化学的研究 (第4報¹⁾) エールリッヒ腹水癌細胞より得られた
血清アルブミン低下作用物質のその他の生理作用

植木 寛, 恒見 忍, 久保田幸穂

熊本大学薬学部²⁾

Biochemical Studies on Cachexia due to Cancer. IV.¹⁾ Some Physiological
Effects of Hypoalbuminemic Substance Obtained from
Ehrlich Ascites Carcinoma Cells

HIROSHI UEKI, SHINOBU TSUNEMI and YUKIHO KUBOTA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University²⁾

(Received November 5, 1974)

A hypoalbuminemic substance, F-3, which was obtained from Ehrlich ascites carcinoma cells, showed a marked stimulatory effect on reticuloendothelial system of mice. The most stimulatory effect was produced 24 hr after its intraperitoneal injection into mice. The effect of F-3 was inhibited by the pretreatment of mice with colloidal carbon or methyl palmitate, and enhanced by that with triolein. Neither colloidal carbon nor methyl palmitate inhibited the hypoalbuminemic action of F-3, and triolein did not enhance that of F-3. The decrease in serum albumin and total protein produced by F-3 was enhanced by the pretreatment of mice with cycloheximide, whereas a similar pretreatment with ethionine enhanced the decrease in total protein only. The leukocyte count was reduced 3 hr after the injection of F-3 into mice and recovered progressively as time passed. The ratio of neutrophil/lymphocyte was approximately six times higher than that of the control 24 hr after the injection of F-3. These findings suggest that F-3 may possess multiple physiological actions as compared with other substances which stimulate the activity of reticuloendothelial system and inhibitors of hepatic protein synthesis, and that some of characteristic symptoms appearing in tumor-bearing mice may be reproduced in normal mice by the administration of F-3.

前報¹⁾において、エールリッヒ腹水癌細胞より得た F-3 画分の 2 相性の血清アルブミン低下効果のうち、初期に出現する低下効果は、F-3 のもつ血管透過亢進作用によって生ずることを示唆した。今回は F-3 投与 24 hr 以降に出現する低下効果について検討中、本物質に著しい細網内皮系 (以下 RES) 賦活作用および白血球数変動作用を見出したので、これらの作用とアルブミン低下作用との関連性をしらべ、また F-3 を繰返し投与して担癌動物に出現する生理学的変化との比較検討を行なった。

実 験 の 部

活性物質の調製 前報^{1,3)}と同じく、マウス腹腔内移植後 10 日目のエールリッヒ腹水癌細胞を集め、血液成分を除去後ホモジェナイズし、生理食塩水で抽出後 (F-1)、硫酸塩析によって F-3 の段階まで部分精製を行なった。

血清アルブミン低下作用の測定 前報^{1,3)}と同じ方法によった。1 群 6 匹の体重 20 g の dd-K 雄マウスの腹腔内にサンプルを投与 24 hr 後に採血し、血清を得た。この血清について総タンパク質量を測定し、またアルブミン画分比はセルローズアセテート膜電気泳動法により算出した。この両者からアルブミンの絶対量を求めた。

白血球数および白血球比の測定⁴⁾ 体重 20 g の dd-K 雄マウスの尾根より採血し、総白血球数は常法通り、Türk 氏液で希釈後、鏡検下に算定し、1 mm³ 中の個数で示した。白血球比算定の場合はギムザ染色液を用いて

1) 第3報: 植木 寛, 恒見 忍, 久保田幸穂, *Gann*, 66 (No. 3), (1975).

2) Location: 5-1, Ōe-Honcho, Kumamoto, 862, Japan.

3) 植木 寛, 恒見 忍, 田中正比古, (故) 山下節男, 久保田幸穂, 薬誌, 94, 143 (1974).

4) 金井 泉, "臨床生化学提要," 改訂増補 24 版, 金原出版, 東京, 1941, p. IV-14.

血液塗抹標本を作り、鏡検下白血球 200 個を数え、リンパ球 (L) および好中球 (N) について % を算出し、結果は N/L 比で表わした。

細網内皮系活性の測定^{5a-d)} Colloidal carbon の血中消失速度を測定する方法を参考として次の通り行なった、1 群 4 匹の体重 20 g の dd-K 雄マウスを用い、F-3 投与 24 hr 後に尾静脈より 0.2 ml の colloidal carbon 溶液 (ペリカンインキ, Günther Wagner, Germany; 1% セラチン溶液で 4 倍に希釈したもの) を注入した。4 min および 20 min 後に尾静脈より 0.05 ml の血液を採取し、3 ml の 0.1M Na₂CO₃ 溶液に溶解した。1 夜放置後、650 mμ で吸光度を測定し、これから次式により活性係数 (Phagocytic index) *K* を算出した。

$$K = \frac{\log A_{4 \text{ min}} - \log A_{20 \text{ min}}}{16}$$

A: 吸光度

細網内皮系活性の阻害剤および賦活剤による前処置 F-3 のアルブミン低下作用と RES 賦活作用の相関性を検討するため、RES 阻害剤である colloidal carbon および methyl palmitate (東京化成, 東京) また賦活剤である triolein (東京化成, 東京) を前もって投与後、F-3 を投与した。

1) Colloidal Carbon⁶⁾——ペリカンインキを 1% セラチンで 4 倍に希釈した溶液を作製し、これを 15 ml/kg の用量で F-3 の投与 24 hr 前にマウス尾静脈に注射した。

2) Methyl Palmitate⁷⁾——0.1% Tween 20 を含む 5% グルコース溶液に溶解したものを 2 g/kg の用量で F-3 投与 24 hr 前にマウス尾静脈に注射した。

3) Triolein⁸⁾——1 ml を 0.04 ml の Tween 20 を含む 4 ml の 5% グルコース溶液に溶かし、575 mg/kg の用量で、F-3 の投与 24 hr 前にマウス尾静脈に注射した。

Assay はいずれも F-3 投与 24 hr 後に行なった。

タンパク質合成阻害剤による前処置 F-3 のタンパク質合成系に対する影響をしらべるため、タンパク質合成阻害剤で前処置後、F-3 を投与し、アルブミンおよび総タンパク質量の変化を検討した。

1) Cycloheximide (和光純薬, 大阪)⁹⁾——20 mg/kg をマウス尾静脈に注射し、2 hr 後に F-3 50 mg/kg を腹腔内投与した。

2) Ethionine (半井化学薬品, 京都)^{10a-c)}——1 g/kg をマウス腹腔内に注射し、3 hr 後に F-3 50 mg/kg を腹腔内に投与した。

採血はいずれの場合も F-3 投与 24 hr 後に行なった。

実 験 結 果

F-3 の細網内皮系賦活作用

Table I は、F-3 6.25—100 mg/kg を腹腔内投与 24 hr 後の RES 活性を示す。6.25 mg/kg では活性の変化は認められないが、12.5 mg/kg 以上では投与量の増加と共に RES 活性は上昇し、25 mg/kg 以上の投与量で F-3 の RES 賦活作用は control に比して有意であった。F-3 の比活性 ($(K_{\text{処理群}} - K_{\text{control 群}}) / \text{mg} \times 10^2$ の平均値) は 0.043 であり、F-1 1000—2000 mg/kg を投与した場合、その比活性は 0.0002 であった。RES 賦活作用に関して、F-1 から F-3 への活性の上昇は 215 倍である。

Table II は F-3 50 mg/kg 投与後、3—96 hr にわたって RES 活性の変化をしらべた結果を示す。投与後 3 hr で RES 活性は一時的な上昇を示し、6 および 12 hr では control 値とほぼ同じレベルまで低下した。24 hr 後には再び上昇してもっとも高い活性を示した。以後活性は時間の経過とともに徐々に低下したが、96 hr 後においても control 値に比して高い値を示した。

- 5) a) G. Biozzi, B.N. Halpern, *British J. Exp. Path.*, **34**, 441 (1953); b) D. Mizuno, O. Yoshioka, M. Akamatsu, T. Kataoka, *Cancer Res.*, **28**, 1531 (1958); c) L.J. Old, *Cancer*, **21**, 1281 (1961); d) M. Suzuki, F. Chaki, S. Suzuki, *Gann*, **62**, 553 (1971).
- 6) B.W. Zweifach, B. Benacerraf, *J. Exp. Med.*, **106**, 403 (1957); S. Fisher, *Immunology*, **11**, 127 (1966).
- 7) D. Luzio, *Journal of the Reticuloendothelial Society*, **3**, 250 (1966).
- 8) G.N. Cooper, A.E. Stuart, *J. Path. Bact.*, **83**, 227 (1962); A.E. Stuart, G.N. Cooper, *ibid.*, **83**, 245 (1962).
- 9) C.W. Young, P.F. Robinson, B. Sacktor, *Biochem. Pharmacol.*, **12**, 855 (1963); J.L. Farber, *Am. J. Med.*, **39**, 722 (1965); P. Ove, M.L. Coetzee, *Cancer Res.*, **32**, 2510 (1972); T. Peters Jr., J.C. Peters, *J. Biol. Chem.*, **247**, 3858 (1972); J.L. Farber, R. Farfar, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **51**, 626 (1973).
- 10) a) E. Farber, M.S. Corban, *J. Biol. Chem.*, **233**, 625 (1958); b) S. Villa-Trevino, K.H. Shull, E. Farber, *ibid.*, **238**, 1757 (1963); c) S. Villa-Trevino, E. Farber, T. Staehelin, F.O. Wettstein, H. Noll, *ibid.*, **239**, 3826 (1964).

TABLE I. Stimulation of RES Activity by Different Doses of F-3 in Mice

Dose of F-3 (mg/kg)	Phagocytic index ($K \times 10^2$)
6.25	3.1 ± 0.4
12.5	3.7 ± 0.7
25	4.8 ± 0.4^a
50	5.3 ± 0.3^a
75	5.4 ± 0.1^b
100	5.5 ± 0.2^b
Control	3.1 ± 0.2

Assays were carried out 24 hr after the intraperitoneal injection of F-3.

four mice in each group

control: physiological saline, 10 ml/kg

a) $p < 0.05$ and b) $p < 0.01$, relative to controls

TABLE II. RES Activity in Mice at Different Times after Injection of F-3

Time after injection of F-3 (hr)	Phagocytic index ($K \times 10^2$)	
	F-3	Control
3	4.0 ± 0.6	2.9 ± 0.5
6	3.4 ± 0.6	3.5 ± 0.9
12	3.4 ± 0.7	3.3 ± 0.6
24	5.3 ± 0.3	3.1 ± 0.2
48	4.9 ± 0.3	3.5 ± 0.6
72	4.5 ± 0.4	3.3 ± 0.5
96	4.3 ± 0.5	3.1 ± 0.1

F-3: 50 mg/kg, intraperitoneal injection

control: physiological saline, 10 ml/kg

four mice in each group

F-3 の作用によぼす Colloidal Carbon, Methyl Palmitate および Triolein の影響

F-3 の RES 賦活, アルブミンおよび総タンパク質量低下作用によぼす上記物質による前処置の影響を Table III に示す.

RES 活性に関して, 単独投与の場合 colloidal carbon および methyl palmitate は control に比して, 活性を 63% および 42% 阻害したが, triolein は 57%, F-3 は 52—70% 賦活した. これらのもので前処置後, F-3 を投与した場合, F-3 の単独投与に比して RES 活性は colloidal carbon によって 87%, methyl palmitate によって 38% 抑制された. 一方 triolein の場合は 43% の賦活があり, それぞれの単独投与の場合の相加的効果が認められた. アルブミンおよび総タンパク質量におよぼす影響については, 単独投与で F-3 および methyl palmitate は低下作用を示したが, colloidal carbon および triolein はほとんど影響を与えなかった. これらのもので前処置後, F-3 を投与した場合, RES 活性の場合と異なりいずれも F-3 の効果に対して一定の影響を与えなかった.

TABLE III. Effects of Pretreatments with Colloidal Carbon, Methyl Palmitate, and Triolein on Stimulation of RES Activity by F-3 and on Hypoalbuminemic and Hypoproteinemic Activities of F-3

	Dose (mg/kg)	Phagocytic index ($K \times 10^2$)	Serum albumin level (mg/ml)	Serum total protein level (mg/ml)
F-3	50	5.4 ± 0.1^a	37.5 ± 1.8^a	64.4 ± 0.6^a
CC	15 ^c	1.3 ± 0.3^a	43.2 ± 1.9	77.1 ± 0.7
F-3+CC	50+15	0.9 ± 0.1^b	32.9 ± 1.2^b	63.9 ± 4.3^a
Control	10 ^d	3.5 ± 0.1	45.8 ± 1.5	71.0 ± 2.5
F-3	50	4.7 ± 0.6^a	32.1 ± 1.6^b	59.4 ± 2.3^b
MP	2000	1.8 ± 0.4^b	33.7 ± 0.5^b	59.4 ± 3.5^b
F-3+MP	50+2000	2.9 ± 0.9	34.1 ± 1.0^b	65.0 ± 0.9
Control	10	3.1 ± 0.4	43.7 ± 1.1	70.9 ± 2.8
F-3	50	5.1 ± 0.2^b	34.9 ± 0.3^b	63.4 ± 2.4^a
Triolein	575	4.7 ± 0.6^a	46.2 ± 1.1	70.6 ± 0.8
F-3+Triolein	50+575	7.3 ± 0.1^b	39.0 ± 0.4	65.3 ± 1.5
Control	10	3.0 ± 0.1	44.3 ± 0.3	69.9 ± 1.5

Assays were carried out 24 hr after the intraperitoneal injection of F-3.

CC: colloidal carbon MP: methyl palmitate four mice in each group

a) $p < 0.05$ and b) $p < 0.01$, relative to controls

c) ml/kg

d) physiological saline, ml/kg

TABLE IV. Effects of Pretreatments with Cycloheximide and Ethionine on Hypoalbuminemic and Hypoproteinemic Activities of F-3

	Dose (mg/kg)	Serum albumin level (mg/ml)	Serum total protein level (mg/ml)
F-3	50	32.7 ± 1.3 ^{a)}	62.3 ± 1.4 ^{a)}
Cycloheximide	20	38.9 ± 1.4 ^{a)}	63.3 ± 0.7 ^{a)}
F-3 + Cycloheximide	50 + 20	27.6 ± 0.9 ^{a)}	52.5 ± 2.0 ^{a)}
Control	10 ^{c)}	44.2 ± 0.4	69.5 ± 0.9
F-3	50	34.1 ± 0.8 ^{a)}	60.8 ± 2.1 ^{b)}
Ethionine	1000	39.5 ± 0.2	59.1 ± 1.5 ^{b)}
F-3 + Ethionine	50 + 1000	34.7 ± 1.4 ^{a)}	56.4 ± 3.6 ^{a)}
Control	10	42.3 ± 0.5	65.6 ± 0.9

Assays were carried out 24 hr after the intraperitoneal injection of F-3.
four mice in each group

a) $p < 0.01$ and b) $p < 0.05$, relative to control

c) physiological saline, ml/kg

F-3 の作用におよぼすタンパク質合成阻害剤の影響

F-3 のアルブミンおよび総タンパク質量低下作用におよぼすタンパク質合成阻害剤による前処置の影響を Table IV に示す。Cycloheximide 20 mg/kg 単独投与では control に比して有意 ($p < 0.01$) のアルブミンおよび総タンパク質量低下が認められた。これと同一条件で前処置後、F-3 を投与した場合、それぞれの単独投与に比して、アルブミンに対しては相加的な、また総タンパク質に対しては相乗的な低下効果が認められた。一方 ethionine 1 g/kg 単独投与では総タンパク質量は control に比して有意 ($p < 0.05$) の低下を示したが、アルブミンの低下は僅かであり、また ethionine による前処置後、F-3 を投与した場合、総タンパク質量に対しては相加的低下効果が認められたが、アルブミンに対しては何ら効果が認められなかった。

白血球数および白血球比に対する F-3 の効果

F-3 50 mg/kg 投与後、3—96 hr の白血球数の変動および N/L 比を Fig. 1 に示す。白血球数は F-3 投与後 3 hr で 1/3 以下に減少し、以後漸次回復して 96 hr で完全に control と同じレベルにもどった。N/L 比は 12 hr 後でもっとも高い値 2.4 ± 0.5 を示し、この値は control の 6 倍であった。48 hr 後には control に近い値にもどった。

Fig. 1. Effects of F-3 on Leukocyte Count and Ratio of N/L in Mice

a: leukocyte count

b: ratio of N/L

●, F-3, 50 mg/kg; ○, control, physiological saline, 10 ml/kg

four mice in each group

TABLE V. Effects of F-3 and Other Substances on Leukocyte Count and Ratio of N/L in Mice

	Dose (mg/kg)	Leukocyte count ($\times 10^{-3}$)	Ratio of N/L
F-3	50	4.4 ± 0.4	1.7 ± 0.5
Triolein	575	4.8 ± 0.5	0.3 ± 0.0
Cycloheximide	20	7.5 ± 0.9	0.2 ± 0.1
Ethionine	1000	8.3 ± 0.9	0.2 ± 0.1
Control	10 ^{a)}	7.6 ± 0.6	0.4 ± 0.1

Assays were carried out at the following time after the intraperitoneal injection: F-3, 24 hr; triolein, 72 hr; cycloheximide, 26 hr; ethionine, 27 hr; control, 24 hr.

four mice in each group

a) physiological saline, ml/kg

Table V は RES 賦活剤およびタンパク質合成阻害剤の白血球数および N/L 比に対する影響を F-3 のそれと比較した結果を示す。Triolein は F-3 とほぼ同程度の白血球数減少作用を示したが、N/L 比は F-3 と逆にわずかに低下させた。Cycloheximide および ethionine は白血球数にはほとんど影響を与えなかったが、N/L 比は約 50% 低下させた。F-3 は上記のいずれの化合物とも異なり著しい白血球数の減少、N/L 比の上昇作用を示す。これらのことは F-3 がきわめて特異的な生理作用を有する物質であることを示唆する。

TABLE VI. Changes of Serum Protein Level, RES Activity, and Leukocyte Response in Tumor-bearing and F-3-treated Mice

	Treated/Control (%)				
	Days after implantation or number of injections				
	1	3	5	10	15
Serum albumin					
EC-bearing	95	92	85	68	62
F-3-treated	86	71	84	86	—
Serum total protein					
EC-bearing	98	97	92	73	69
F-3-treated	92	88	95	94	—
RES activity					
EC-bearing	100	124	122	46	40
F-3-treated	153	216	220	203	—
Leukocyte count					
EC-bearing	103	100	93	118	375
F-3-treated	45	106	138	133	—
Ratio of N/L					
EC-bearing	100	128	139	288	648
F-3-treated	177	179	271	221	—

EC-bearing: mice implanted intraperitoneally Ehrlich ascites carcinoma cells, 2×10^6 cells/mouse

F-3-treated: mice injected intraperitoneally 25 mg/kg/day of F-3

control: physiological saline —: not tested six mice in each group

Table VI はアルブミン、総タンパク質量、RES 活性、白血球数および N/L 比の変動について、担癌マウスと F-3 を繰返し投与したマウスの間で行なった比較を示す。1 群 6 匹の腹水癌マウスは癌細胞移植後、15 日目までは全例生存した。体重は 15 日目で 10 g 以上増加し、著明な腹水の貯溜と癌細胞の増殖が認められた。アルブミンおよび総タンパク質量は担癌マウスでは癌の発育とともに次第に減少し、移植 10 日後には、control (41.9 ± 0.6 mg/ml および 69.5 ± 1.6 mg/ml) に対して、それぞれ 68% (28.6 ± 1.2 mg/ml, $p < 0.05$) および 72% (51.0 ± 1.8 mg/ml, $p < 0.01$) となり、15 日後にはさらに減少した。F-3 25 mg/kg/day を 1, 3, 5 および 10 回繰返し投与した場合、アルブミンおよび総タンパク質量は 3 回投与で 71% (30.1 ± 0.4 mg/ml) および 88% (60.7 ± 2.2 mg/ml) ともっとも減少し、10 回投与では 86 および 94% であった。

RES 活性は担癌マウスの場合、移植 3—5 日後に若干上昇が認められたが、10 日後にはその活性は 46% に減少した。各グループの平均活性を $K \times 10^2$ 値で表わすと control (3.9 ± 0.6) に対して、担癌マウス (1.8 ± 0.5) は $p < 0.01$ で有意の減少が認められた。一方 F-3 投与では、1 回投与で 153% に活性は上昇し、5 回投与で 220% (7.2 ± 0.2) ともっとも高い活性を示したが、10 回投与では 203% となり若干低下した。

白血球数は、担癌マウスでは 10 日目までは control と大差なく、ほとんど変動は認められなかったが、15 日目で 375% (30910 個/mm³) と急激に増加した。一方 F-3 投与群では 1 回投与で 45% に減少したが、5 および 10 回投与で 138% (11300 個/mm³) および 133% (10810 個/mm³) と若干増加した。

N/L 比は担癌マウスでは癌の発育とともに高くなり、10 日目では control に比して 288% (1.7 ± 0.3) とな

り、15 日目には 648% (3.6 ± 1.0) と極端に高い値を示した。一方 F-3 投与の場合は 1 回投与で 177% となり、さらに 5 回投与で 271% (1.1 ± 0.3) と増大したが、10 回投与ではやや減少した。

考 察

Mizuno ら^{5b)} は *Pr. vulgaris* から抽出した lipopolysaccharide (以下 LPS) をマウスに投与すると 24—48 hr にかけて著明な RES 活性の上昇が認められ、1 日おき 3 回反復投与により最終投与 24 hr 後まで賦活状態が保たれると報告している。また Cooper ら⁸⁾ は *E. coli* より得た LPS の RES 賦活作用が ethyl stearate との併用投与で抑制され、一方 triolein の前処置により賦活された RES が、1—3 日後の *E. coli* の LPS の投与でさらに活性が上昇することを報告した。その他、glucan の RES 賦活作用が methyl palmitate で阻害されることなどが報告されている。⁷⁾ F-3 の場合、投与 24 hr 後で最も強い RES 賦活作用を示し、また上記 RES 活性抑制剤および賦活剤によって影響を受けたことなどは、LPS と類似性を持つと考えられる。RES 賦活作用に関して F-1 から F-3 への活性の上昇は 215 倍であったが、一方アルブミン低下作用の上昇は前報³⁾ で述べたごとく、52 倍であった。後者は ED₂₀ の値から算出されているので両者を厳密には比較出来ないが、少なくとも RES 賦活作用を有する物質が F-3 画分に濃縮されていることは充分考えられる。F-3 は同一投与条件で RES 賦活作用とアルブミンおよび総タンパク質量低下作用を示し、かつ投与 24 hr 後においてそれぞれもっとも高い効果が見られた点で両作用の間には何らかの相関性が想定された。しかしながら、colloidal carbon, methyl palmitate および triolein による前処置により、F-3 の RES 賦活作用が阻害または増強されたのに対してアルブミンおよび総タンパク質量低下作用は必ずしも上記の場合と同じ傾向の影響をうけず、F-3 の RES 賦活作用とアルブミンおよび総タンパク質量低下作用との間には直接的な因果関係が存在するとは認め難い。

タンパク質合成阻害剤である cycloheximide⁹⁾ はリボゾームに作用してペプチド鎖の伸張過程を阻害し、ethionine は、肝において ATP 濃度を減少させ、その結果タンパク合成を阻害すること、^{10b)} また mRNA 合成の阻害を通じてタンパク合成を阻害すること^{10a)} などが考えられている。これらの差異が、両化合物での前処置による F-3 の作用に対する影響の違いとして現われたと考えられる。LPS 投与などによる白血球数の減少は一般に認められているが、F-3 および triolein 投与で明らかな減少が認められた。また N/L 比の上昇は担癌動物の末期に出現する現象であるが、¹¹⁾ テストされた RES 賦活剤、タンパク質合成阻害剤ではこの現象は認められず、F-3 のみに著明に認められた。F-3 と比較対照のため本研究で用いられた化合物には、アルブミンおよび、総タンパク質量低下作用、RES 賦活作用、白血球数減少作用、N/L 比上昇作用をすべて有するものは見出されず、F-3 は極めて特異的な生理作用をもつと考えられる。上記の現象のうちのいくつかは担癌動物で見出される症状であり、F-3 と癌悪液質との関連性を示唆するものであろう。癌悪液質症状を再現するため F-3 の繰返し投与を行ないそれとの比較に腹水癌マウスを用いたが、これは腹水癌マウスが比較的短期間に癌症状の初期から末期にわたる変化を示すので観察に有利である。血清タンパク質量は担癌マウス群では癌の成長と共に顕著に減少したが、F-3 投与群では投与回数に比例する減少は認められなかった。投与量を増加して再検討する必要がある。

担癌マウスの RES 活性に関してはすでにいくつかの報告があり、癌成長過程の中期に活性が著明に上昇する、¹²⁾ 初期および末期に活性は減少する、^{5b)} ほとんど変化が認められない^{5d)} など腫瘍およびマウスの種類、実験条件などによって結果は異なっている。本実験では、担癌マウスの RES 活性は初期に上昇し、末期には著明な低下が認められた。F-3 投与によって RES 活性の顕著な上昇が認められたので癌の成長過程のある時期には RES 活性が上昇すると考えられる。

白血球数の変動については担癌マウスの末期に類白血病反応即ち著明な白血球数増加、幼芽白血球の出現が知られている。¹³⁾ 一般に末梢白血球数が 5 万個/mm³ 以上で血中に芽球が出現する場合類白血病反応といわれているが、¹⁴⁾ エールリッヒ腹水癌マウスでは移植後 15 日目で 3 万個/mm³ 以上であった。F-3 投与の場合の白血球数の変動パターンは担癌マウスの場合と異なっていた。この原因に関しては現在まだ不明である。N/L 比が担癌

11) S. Hayashi, H. Ueki, Y. Ueki, *Gann*, **54**, 381 (1963).

12) L.J. Old, D.A. Clarke, B. Benacerraf, M. Goldsmith, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **88**, 264 (1966).

13) E.J. Lappat, M. Cawein, *Cancer Res.*, **24**, 302 (1964); F. Senda, T. Kodama, H. Kobayashi, *Gann*, **64**, 297 (1973).

14) 小玉孝郎, 医学のあゆみ, **90**, 138 (1974).

マウスおよび F-3 投与マウスともに高い値を示すことはリンパ球に比して好中球の増加が著しいことによると考えられるが、これは類白血病型はすべて骨髓性であること¹⁴⁾ とよく一致している。現在までに得られた結果から血清アルブミン低下作用が直接的に RES 賦活作用と関連性をもつことは否定されたが、上に述べた種々の生理作用が別々の物質によって惹起されるのか、また同一物質の多面的作用によるかは、F-3 さらに精製した段階で検討しなければ明確な結論は下し得ない。担癌動物で認められる生理学的変化いわゆる悪液質症状が再現できる可能性が示唆されたが、種々の生理作用の発現が、単一物質によるかあるいは数種の物質の合併作用によるかが、明らかにされた段階でその詳細な解析がなさるべきであろう。