
酵 素・成 長・癌

Enzymes・Growth and Cancer

Van R. Potter, Ph. D.

東京大学田坂内科教室

長 畑 一 正

織 田 敏 次

石 井 兼 央

鈴 木 宏 共 訳

医歯薬出版株式会社

酵素・成長・癌

定価 350 円

昭和30年3月20日印刷

昭和30年3月25日発行

著者 Van R. Potter

訳者 長畑 一 正・他

発行者 今 田 見 信

印刷者 浅 野 久 男

発行所 医歯薬出版株式会社

東京都文京区駒込片町32 東京本郷局私書函第8号
(振替東京 13816) 電話大塚(94) 3839, 5952, 6231

印刷所 法文社印刷所 製本所 桜本製本所

序

最近の医学に於て、注目すべきひとつの動向は、代謝に関する研究の急速な進歩である。生体内で絶え間なく運行している諸物質の分解合成の過程は驚くべき精緻な方法によつて究められつつある。ひと昔まえには、たとえば糖原からグルコースの分解は、きわめて簡単な式で表わされる過程にすぎなかつたが、今日ではその明かにされた全貌を、模型図に描くのには、ひろいスペースを必要とするであろう。

多くの病態は、このような種々の代謝の連鎖あるいはサイクルのうちの、どこかに起つた異常に基いて、昔とは全く異つた観点からの、明快な説明が与えられて来ている。不明の原因、あるいはいわゆる特発性の名で呼ばれる疾患のうちのいくつかは、既にこのような代謝異常をその出発点として解明されていることは、特に注目に値する進歩といわなくてはならない。われわれの前に、永遠の Enigma であつた痛の原因論にまで、今日ではこのような面からの追究が、徐々にではあるが力強く展開されている。

このような代謝異常の根底にあるものは、いうまでもなく酵素系の障碍に他ならない。近年酵素系への関心がとみに深まり、その研究と、一方には、追跡子その他による研究法の飛躍とがこれに伴つて、上述のような代謝研究の発展がもたらされ、この方面に多くの若い学徒の熱情が傾けられていることは実に喜ばしいことと思う。この時に當つて、Potter 教授の“Enzyme, Growth & Cancer”の訳業が、東大田坂内科の諸君によつて完成されたことを、私は甚だ意義あるものと感ずる。著者の Van R. Potter 氏は、すべての生命現象を酵素活性の上に立つて論じ、きわめて明快にこの研究の行く手を指向して

いる。この原著はわれわれにとつてなじみの深い数々の名著を生んだ American Lecture Series のうちのひとつで、その魅力のある内容は、短時間に読了し得る簡潔さを持つと同時に、いくたびかその紙面の上に、逍遙し深思すべきゆたかな示唆をふくんでいる好著であると信ずる。

これを訳出した人達は、私の永い年月に亘つての最も親しい協同研究者であり、すでにいくつかのすぐれた業績を、この代謝学の方面で公にしている熟達之士である。この諸君の手になる翻譯が、原著者のすぐれたイデーを多くの同好之士に伝え得るであろうことを、私は心から信じ、これが読者の人々の明日へのよき糧となることを冀念する次第である。

1955年1月

高 橋 忠 雄

目 次

序	
序 論	1
細胞の世界	2
酵素学の五大基本条件	5
第I講：酵素の役割	9
選択的代謝経路	11
觸媒としての酵素	16
第II講：酵素の測定	22
酵素の分子構造	22
酵素の定量	28
第III講：酵素の有機的連関	33
第IV講：酵素活性に影響する諸因子	45
温 度	46
基質濃度	46
補酵素の量	47
水素イオン濃度	47
反応生成物の量	48
反応阻害物質の量	49
酸化還元電位	49
イオン強度	50
結 論	50
第V講：酵素阻害と化学療法	52
文 献	61
訳者あとがき	64

序 論

生とは何か。人が病気で死ぬ。犬が自動車にはねられる。この瞬間、この世から何が消えてなくなるのだろうか。少年は車にはねられてあえぎながら如何にも苦しそうに死んでいつたボチをみつめて考えこんでしまう。もはや人間の力では何ともしてやるができない。どうしてこれが癒してやれないのだろうか。オモチャならこれくらいの故障はなんでもないのである。子供心には如何にも不思議でならない。しかし大人のわれわれといえども何ひとつわかつてはいるわけではないのでその子に何とも説明のしようがない。ただわかるのはこれを掘りさげてゆけば、必ず“細胞”という問題にぶつかるということである。その犬もその少年も体内の無数の細胞が互いに有機的な活動することによつて、ひとつの生物たり得ている。人間や動物が死ぬには、その生体のある種の細胞に先ず死がおとずれる。その細胞が死ねば、ほかの細胞もまた死をまぬがれ得なくなる。すべての細胞が健康であれば、その動物もまた健康である。動物が成長するのは細胞が成長するからである。動物が発育する場合、少なくともある部分の細胞は、その大きさかあるいはその数か、いずれにせよ増加しているにちがいない。しかし場所によつては大きさも数も増加しないで変化してゆく細胞もあることであろう。このように生とは、生物の小さな細胞という構成単位の有機的な活動と考えることができる。勿論、細胞は絶えず死んでいる。しかも細胞の分裂によつて、きれいに調節されながら新しい

細胞が逐次新生され、これにとつてかわる。脳や心臓のある種の細胞が機能を停止すると動物は死をまぬがれない。呼吸が止るか、心臓が搏動をやめるかしたその瞬間には、まだまだほかの大部分の細胞はなお正常の機能を営んでいる。なお数時間は通常大丈夫である。しかし細胞への酸素の供給は急速に使い果されてしまうので、細胞はその機能をへらしてエネルギーを保持しようと努める。それにしても酸素のないところに細胞が長く生き続けることは不可能である。こうして細胞の死が起きあがる。死ははじめ動物体内の僅かな細胞にのみ訪れ、次いで他の細胞に、最後にはすべての細胞にまでおよぶに至る。これがある点まで進んで細胞の死がかなりの数におよべば、もはやその生体を生き返らせようとしても無駄である。臨床的には心臓の搏動の停止をもつて死の症候としているが、多くの場合この不可逆的な限界点^{*}が、すでに心臓の搏動の停止するずっと以前に起つていることもあろう。^{*}逆に、不可逆的な段階が心臓の搏動を停止して数分たつてもなお起つてこない場合もあるだろう。また細胞が順次いわば進行性に死んでゆく場合もあろう。こゝでわれわれが考えてみたい問題の焦点も、窮極は細胞の生と死を区別している構造上の相違点にほかならない。

細胞の世界

われわれは細胞を生^{*}の窮極の単位として長い間考えてきた。しかるに生現象の研究に化学的な方法が加えられるにおよんで、細胞はさらに細かく多くの構成素材にわけられるようになり、現在では細胞の機

^{*} 例えば、臨床上“ショック”にみられる不可逆性の段階（不可逆性ショック）がその好例である。

酵 素・成 長・癌

能もその素材の働きとして考えられるようになった。これはちょうど生きている動物をその構成材である細胞の働きとして考えたのと同じ理くつである。今われわれがとりくもうとしているのは細胞内生理学である。この立場で細胞のなかの生現象を見ていくと、前面に浮び出すものはどうしても酵素である。この立場は従来の巨視的な動物生理学と比べるとまるで違っている。われわれが動物についてみる場合多くの問題はむしろ機械的といえる。たとえば血圧に影響をおよぼす因子を考えても、(1)心搏出量、(2)末梢血管の抵抗、(3)動脈の弾力性および(4)循環血流量を問題にしなければならない。そのほかにも生理学者が知っているように種々考慮しなければならない問題もあるが、すべて純然たる技術上の問題に属する。

動物生理学の世界でも、このように機械的な、あるいは物理学的な尺度の用いられる例は、もつとほかに幾つもあげられる。しかし細胞生理学の世界では、用いられる尺度が化学反応でなければならない場合が非常に多い。個々の細胞の生とか死とか考える場合、外観や機能の変化にもとづいて死の判定を物理学的にみることはできる。しかしこの細胞の死にさきだつて酵素系の“死”がおこることは決して見逃すことはできない。これはちょうど動物1個の死にさきたつて、ある種の細胞群にまず死がおこる現象とよく似ている。このように終局まで分析していくと、細胞の生は広汎なしかも複雑な化学反応によつて営まれていることが次第に明瞭となつてくる。

ある程度高等な生物になると、それらの化学反応のうち、あるものは細胞自体の生命の保持に必要なものであろうし、また1個の生体にとつて必要といつた反応もあろう。むしろ機械的な役割を演じている反応もあることだろう。したがつて細胞の死といつても、もろもろの

序 — — — — 論

化学反応が同時にすべて停止するものとはかぎらない。細胞の生命を維持するのに必要な化学反応が、その反応力を失つたといへば差支えはない。細胞の化学反応を進行せしめる力是一般に酵素によつて維持されるのであるから、酵素の“死”すなわち酵素の消失が細胞の死に先立つものといえる。このように比較的高等な生物になると、生はその体内の細胞という構成材の生に基づく。細胞の生はまた細胞内の酵素という構成材の働きに基づく。*

酵素が生きているといういい方はおそらく誤りであろうが、酵素は生現象で最も重要な基本的要素をなしていることは間違いない。したがつてこれが生体の健康に甚だ大きな役割を演じているものとかく信ずる。病気はすべてとはいえないまでも、その大多数は酵素の機能異常の結果である。では酵素とは何か、どんな働きをするのか。あるいはそのメカニズムは何か。また酵素の活動、ないしは無活動がどのようにして病気をひきおこすのか。いずれおとらぬ極めて重要な課題にちがいない。しかし酵素を強調するのあまり栄養学、遺伝学、内分泌学あるいはほかの学問の重要性を否定しようというのでは決してな

* 著者が細胞と酵素について“機能を有する”とか“特性を発揮する”とかいわないで“能力を有する”という言葉を使つていることを許していただきたい。本書のあちこちで著者は酵素が人間的な属性をもつものか、あるいは人間が化学的な特性をもつと考えているのか、読者を完全に迷わせるような言葉をしばしば用いているかもしれない。真実はおそらくこの両者の中間に位している。すなわち合目的な働きをする生物は酵素的な要素によつて初めて構成されるのだと信ずる。“合目的”に計算して組立てた機械はこれまで生物にのみ特異的なものと考えられてきた性質の多くを驚くほど再現しうるものだということは非常に興味ぶかい。(N. Winer, 55参照)

い。これらの科学もすべて酵素学と密接な関係にあつて、これを無視しての議論は何ら意味をなさないのだといいたい。

酵素学の五大基本条件

分化した“医学”あるいは“農学”の分野に入ると、自然視野の狭い専門家になつてしまうという危険性が常に存する。しかし科学的業績をのばすには、専門化することがどうしても必要であるという事実も否定できない。そこで必要なことは専門家の絶えざる協同研究と、しかもきびしい相互批判がなければならない。いわゆる純粹科学にひたりきつている研究室ではいきおい専門化せざるを得ない。他方、癌のような特殊な問題にとりくんでいる研究室では、自分の専門とその近接科学の溝に位する問題に常に気を配る必要がある。そうしてみると、“純粹”科学にはなくて、しかも“応用”科学の部面でも殆んど忘れられている問題があつて、どうしても専門家の協同研究が心要にならざるを得ないことがわかる。そうしてはじめて、幾多の難問題がその解決の糸口を見出すに至る。またその目的の達成を一段と早めることにもなる。

現在酵素学の分野はその関連的分野である遺伝学、細胞学および細胞生理学とのむすびつきをさらに拡大しながら、しかも立派に統制を失うことなく急速に模様変えしつゝある。酵素学はもはや酵素の化学に限定されてはいない。むしろ酵素が化学反応を觸媒することによつて、細胞機能の動的なありかたを云々するものと理解されている。このように酵素学は生化学や生理学という大きな分野のいずれにも含まれていない問題をもはらんではいらぬわけであるが、まずはそのいずれ

かの分野に属したものと考えてよからう。

癌に関する酵素学について講義を進め易くするために、酵素学の基本條件が以前からいくつかあげられてきた。^{*} これからの基本條件は決して著者がはじめてあげた概念ではないし、その形式や内容にはこれから著者が述べようとするものとは当然ながら、多少のくい違いのあることはやむを得ない。しかし何時とはなしに一般化され、現在の酵素学の多くの人々が暗々裡に認めていることである。また癌の問題も生の科学と密接に関連していることだし、健康と疾患に関する種々の問題もこの基本條件の概念を離れることは不可能である。このような基本條件もその内容を実験的に証明することによつて、それぞれ採りあげられてきた。それは現在われわれが知つている事実であつて、あくまでも現在の学問の段階をいいあらわしたものにすぎない。したがつて将来は当然書きかえられてゆくことであらうし、少なくとも現在までに得られた老大な経験の総括であることに決して異論はない。故にこゝにあげる各基本條件ならびに研究の方法も、過去のあらゆる見解や業績から抽象せられた現在の段階を表象したものといえる。のみならず現在および将来の研究の範疇をさえ指摘している。こゝではまず簡単にふれるにとどめ、逐次講を追つて詳細にわたつてゆきたいと考える。

酵素の基本條件

1. 酵素は生化学的反應にたいし
触媒的な作用を有す^{**}

実験の方法

1. 反應の同定と酵素の分離

^{*} 1947年3月著者が Louisville 大学の生化学の客員教授であつた当時、提唱された基本條件である。

^{**} 生きた細胞内における反應でも、酵素による触媒作用を必要としないで自働的に進行する反應もないわけではない。

酵 素・成 長・病

- | | |
|----------------------------------|---|
| 2. 酵素は化学的物質である | 2. 定量分析法の展開 |
| 3. 組織の機能は酵素因子の有機
的な活動の結果である | 3. 酵素的因子を決定して、それ
らを再編成する |
| 4. 酵素の活性は必ずしも酵素の
濃度と平行しない | 4. 支配因子 (Control factor)
の研究 |
| 5. 酵素は特異性を有すると同時
にまた特異的に阻害される | 5. 合理的な化学療法を案出する
ために酵素の阻害因子を追究
する |

また上の方法欄にあげた実験の方法はわれわれが実際にひとつの問題にぶつかつて順次解明してゆかなければならない手順を示したことにもなる。すなわち、

1. 先ずはじめに、研究の対象である生細胞に起りつゝある反応、およびその代謝経路を追究すること。その他の細胞についても同様である。

2. 次に問題は問題の酵素の種類を決める。それには定量的な分析方法を展開しなければならない。定量的に酵素を研究するには、その活性を支配する因子をまず見きわめる。そうすれば酵素の活性と酵素量との間に、ある一定の関係をもつ実験の条件を作り出すことができる。

3. 酵素の量を決める方法がわかつたなら、今度はこれを種々の組織や細胞に試みて、酵素の細胞内における分布の状態を知る。さらに酵素のこのような分布状態を決定する因子、例えば遺伝学的あるいは栄養学的な因子について検討する。

4. 次に、酵素活性の支配因子 (Control factor) を求める。さらにその作用機序にまでおよばねばならない。その因子が1個の動物全体に作用している場合、あるいはまたほかの因子が同時に加わつて酵素の働きを左右するといった場合もありうる。

序 論

5. 酵素活性を左右する種々の支配因子について、その作用機序までわかつてきたならば、今度はこれを外から授与してみる。もしもこれによつて、その反応を適当に左右することができたならば、すなわち治療的効果への第1歩ということになる。かくして、ひとつの有効な薬剤が案出されるのである。順を追つてさらに詳しく各項目について検討してゆきたい。

第 I 講 酵素の役割

酵素の最初の基本条件は、種々の生物学的な反応における酵素の觸媒作用にあつた。そこでまず問題となる実験は、反応の同定とそれに対応する酵素の分離についてである。生化学的な反応を同定することは勿論生化学における重要な仕事のひとつである。しかし生化学的な反応について、それぞれ対応する酵素を分離することは決して容易な業ではない。また必ずしも必要ともかぎらない。過去10年のうちに、数多くの生化学反応が一層詳しく分析せられた結果、今までひとつと考えられた反応もさらに幾つかの化学反応の連続として観察されるようになった。生化学的な反応過程を考える場合、ブドウ糖から乳酸への変化といった最初と終りだけをみたいわば総括的な反応として理解してゆくこともあろうが、またそれにあずかる反応の各過程がそれぞれの酵素によつて觸媒されるいくつかの過程の連続として考えなければならぬ場合もある。以前には単純な反応と考えたものが、実際には幾つかの部分反応の総和であつた。このような実例は、現在となれば、日常茶飯のことに属する。さらに詳細に検討すれば、その部分反応のひとつひとつがまた次から次へと幾つかの部分反応にわけられないとは限らない。われわれの考えている化学反応がその考え通りの簡単で進行しているとは決して保証できない。ブドウ糖が乳酸へ変化する場合に、終産物である乳酸ができあがるには、11個の化学変化を経ることである。正常組織と癌組織の相違を追究している研究者は、むし

第I講 酵素の役割

る特殊な疾患にはふれることのない、いわゆる基礎的な学問の研究者から多くの知識を得ている。Cori夫妻、Myerhof, Warburg, Krebsといった人々の業績は炭水化物の分解と合成に関して、その主経路を確定してくれた。また蛋白質、脂質、核酸およびいわゆる痕跡物質、(Trace Substance)についても確固たる学問の基礎をあたえてくれた。生化学的な反応では、それぞれの酵素が分離されてそのうちのあつたひとつの酵素によつて、ひとつの中間代謝物ができ、さらに第2の酵素によつてさらに変化が進むといった場合が通常である。

こゝで生細胞の化学反応の重要性を、はつきりと銘記しておきたい。生細胞内の化学反応こそ、生の核心をかたちづくるものにほかならない。それでこそ酵素の研究が生きてくるのであるし、生の本質なるもののすべてが細胞の化学変化にもとづかざるを得ないのである。*

したがつて生の本質的なメカニズムを化学反応で描写して、ひとつひとつの生現象をそれぞれ特異的な化学反応過程と結びつけてゆくことも決して不可能ではないはずである。われわれの生を生たらしめるものは、いわゆる生の現象である。実際の治療や農作の収穫をあげるのにもいわゆる症状的な治療方法が単に間に合わせに過ぎないことは明白である。もつと進んで問題の本質に立ち入る努力をしなければならぬ。**

* このことは生の重要性に形態を無視してよいというのでは決してない。形態が化学的基礎のうえにできあがつているものと解釈したい。

** 頭痛はアスピリン錠で治るがさらに頭痛の原因を根本的に除去しようと努力しなければならない。1エーカー当りの麦の収穫量をあげようとするならば、われわれは孫のためにも土壌をもとのよゝの肥沃にしておく義務がある。この2つの問題に充分な答えをするためには、生の本質について一層の知識を必要とせざるを得ない。

アミノ酸ビタミンあるいは鉱質などの化学物質を生体の細胞内にとり入れることによつて、生ははじめてその基礎的な活動を開始することができる。その材料をうるには食物を攝取しなければならない。食物は消化によつてさらに小さな分子へ分解してから、それぞれ細胞へ配分されることになる。この消化作用にも酵素はなくてはならない。このような酵素の役割もまた重要なものには違いない。しかしこれを誇張するあまり、生細胞内の酵素を忘れるようなことがあつては甚だこまる。

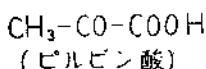
選 択 的 代 謝 径 路

先ずはじめに強調しておきたいことは、細胞に配分された化学物質の運命はその物質の性質によつてのみ決まるものではないということである。ひとつの化学物質でも、そのうける化学変化は決してひとつとおりではない。幾つかの可能性を殆んどが常にもつている。したがつて、細胞内に入つた化学物質は、条件に応じていずれかひとつの化学過程を選ばねばならないはめにたち至る。これをわれわれは選択的代謝経路 (Alternative Metabolic Pathways) と称する (Peters²⁸)。あるものはいくつもの代謝経路をもつているが、またあるものは僅か2～3の可能性をもつに過ぎない。例えばブドウ糖や血糖には、ただひとつの代謝経路しかない。ブドウ糖-6-リン酸への変化だけである。これ以外に道は全くない。*

* ブドウ糖-6-リン酸への道以外に、ブドウ糖に直接に働くブドウ糖脱水素酵素の存在が論ぜられている。しかし、一見ブドウ糖が関与しているに違いないと思われる反応、例えばグリコーゲンが合成されたり、乳酸や炭酸ガスが生ずるのも、すべてがこのブドウ糖-6-リン酸の形をへてからである。

第I講 酵素の役割

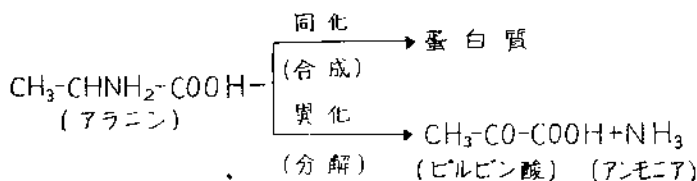
またブドウ糖の中間代謝にはピルビン酸が極めて重要な位置を占めているのであるが、これには幾とおりの径路がある。(Barron²⁾の強調しているとおりである)。ピルビン酸がどの径路をとるかは決してピルビン酸の構造に関することではない。いずれにせよ、ピルビン酸がほかの細胞構成物質と反応するには、どうしても酵素の存在が必要である。次にピルビン酸の代謝径路についてのべる。*



1. $+ 2\text{H} \rightarrow \text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$ (乳酸)
2. $+ \text{磷酸基} \rightarrow \text{CH}_2=\text{CH}(\text{OH}_2\text{PO}_3)\text{-COOH}$ (ホスホピルビン酸)
3. $+ \text{NH}_3 \rightarrow \text{CH}_3\text{-CHNH}_2\text{-COOH}$ (アラニン)
4. $+ \text{CO}_2 \rightarrow \text{COOH-CH}_2\text{-CO-COOH}$ (オキサール酢酸)
5. $- \text{CO}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{-CHO}$ (アセトアルデヒド)
6. $- 2\text{H} \rightarrow \text{CH}_3\text{-COOH} + \text{CO}_2$ (酢酸および炭酸ガス)

1例 ピルビン酸の代謝径路

アミノ酸も同じように幾つかの代謝径路をとる。他のアミノ酸と結合すれば蛋白質ができる。脱アミノ化すればアンモニアとケト酸になる。例えばアラニンは次のように示される。



* 実際にはまだまだいろんな反応があり得るものだろうが、ピルビン酸が直接に反応するのか、あるいは、ピルビン酸が先ずアセトアルデヒド、あるいは酢酸に変化するのか、あるいはそのいずれとも違う2-C化合物を経るのかはつきりわからない場合もある。