

癌に関する二三の作業仮説について

三 村 文 男

I) 癌組織の腺管構造に関する一つの疑義

1. 癌 と 粘 液

人類の胃癌、腸癌、乳癌等の組織にしばしば粘液が見出されることは周知の事実であって、その高度な場合は膠様癌あるいは粘液癌といわれ、巨大腫瘤を形成した癌組織が、殆んど無形粘液化してしまう場合さえみられる。従来の形態学的な癌腫の分類では、膠様癌が多くは特殊な項目にあてられており、その生成過程についても種々の見解が行われていて定説がない。例えば粘液の出現が癌細胞の粘液変性あるいは粘液分泌の昂進によるとなす二元論を主張するものに、それぞれ多少の差違はあるが Kaufmann¹⁾, Aschoff²⁾, Borst³⁾, Boyd⁴⁾, 今・武田^{5) 6)}があり、一元的に粘液分泌を強調するものに Rayford⁷⁾, Novak⁷⁾, Hamperl⁸⁾, 大野⁹⁾, 安田¹⁰⁾がある。これに対して森のように粘液変性のみを以て説明しようとするものがあり、二元論に近い説明をしながら明確な記述を避けている Anderson¹³⁾, Moore¹⁴⁾, Dietrich¹⁵⁾, Karsner¹⁶⁾ のような著者もあれば、Mac Callum¹⁷⁾ の著書のように純粋に形態学的に分類するのみで意見を加えない場合もある。

この様に可成りまちまちの見解が存在し得るのは、これらがすべて病理学者の形態学的方法による研究結果に基いた考察によるからであると思われる。即ち膠様癌の組織所見から、その形成せられて来た過程を逆に推測してゆくことは、標本上に固定され、顕微鏡を通じて認められた形態に、分泌とか変性とかの意味づけをするわけであるから、研究者の主観の入り込む余地が多く、実験的に否定せられない限り、既に知られた事実と矛盾しない説は仮説として存在し得るからである。而も現在それらの説を実験的に検討する決定的な方法が見出されていないのであるから、当然このような状態は続くであろう。

然し粘液の分泌あるいは細胞の粘液変性という現象が、生化学的に分析追求せられてゆくならば、この問題は上記のような多分に観念的な論議から脱却することが出来るにちがいない。膠様癌の生成過程に関する見解は、私が胃癌細胞の粘液化という現象の検討から入って行った1951年にくらべて、格別あらたまったわけではないが、生化学上の基礎的な知見がそろいつゝあるので、従

来の形態学的方法の弱点をおぎなう、というよりはむしろ現象を動的に把握して、その本質に近づくための実験方法がこの境界領域に見出されるときに近いことが、いまやひしひしと感ぜられるのである。

茲に私は癌組織の粘液に関する研究から得た結論のうち、最も興味をもってその解決を将来に委ねている問題について論じたいと思う。

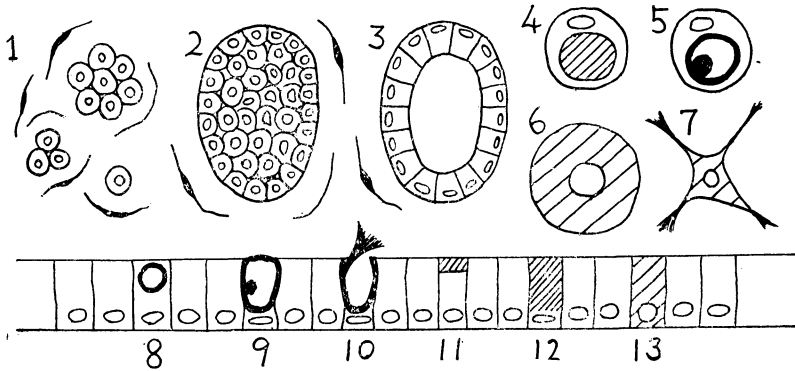
2. 癌組織の構造と粘液所見

胃癌細胞のいわゆる粘液化についての検索材料として、私は東京大学医学部、慶応大学医学部、京都府立医科大学の各病理学教室における剖検材料から得た胃癌14例、神戸医科大学藤田、石川両外科教室の胃切除標本から得た胃癌54例、計68例の胃癌標本を用いた。各例とも腫瘍中心部から周辺部にわたって数ヶ所から採取した組織片を、10% Formalin 水溶液で固定、Paraffin 包埋切片にして、まず Haematoxylin (Boehmer)—Eosin 染色、Muzikarmin 染色 (Mayer) を行い、夫々 148 枚の組織標本となし、形態学的検索を行った。ついで同一組織片から得た切片に、Karmin 染色 (Best)、コロイド鉄染色 (Rinehart)、PAS 染色 (Hotchkiss-Mc Manus)、Toluidinblau 染色 (pH=2.5, 4.1) を施して総計 636 枚の組織標本をつくり、組織化学的検索を行った。

その結果については、上記の検索にもとづく膠様癌生成過程の理論的考察と共に、^{18) 19) 20)} 逐次発表して来たのであるが、胃癌組織の粘液所見を検索した結果を記載し、検討してゆくための癌組織の分類法を決定するために、最も考慮を必要とした。先ず癌組織における粘液の存在がかなり普遍的な現象であり、それを膠様癌と名づけるか否かは量的な差違によるに過ぎないという結論から、膠様癌を癌腫分類の特殊な項目とすることが不合理であるということは明かであった。またこのことは、膠様癌の生成過程を、それ以外の癌腫との関連において検討してゆくための前提でなければならなかったのである。然し癌細胞の起原を示す腺細胞癌、円柱細胞癌の分類、細胞の形による円形細胞癌、紡錘細胞癌、多形細胞癌等の分類、癌胞巢の形態による単純癌、腺癌の分類等のいずれをとるかについては、これらを定義する病理学者によってその分類の基準が不明なこともあり、種々の記載を試みて検討を重ねてゆかねばならなかった。そして癌細胞の起原による分類は、起原の推定に主観的因子の介入するおそれがあり、異形性の強い癌組織では殊に判定が困難であるため採らないこととし、単に形態上の明かな区別によって分類し得る単純癌と腺癌という胞巢構造の分類を採ることにした (図 1:1~3)。なお形態のみによる分類であっても、細胞単位のもの、癌細胞の異形性と粘液所見記載の便宜上から適当とは考え

られなかった。円形細胞癌、多形細胞癌等のいずれをとわず、癌細胞が粘液をもつ状態になったものはすべて同じような形態学的特徴を示すことが多く（図1:4~13）、また各型に移行があってその判定に主観的因子が介入しやすいからである。

次に粘液を Muzikarmin で染めた場合、鮮紅色を呈するものと淡赤色（ピンク）を示すものが区別されることを知り、かつ後者は癌細胞の変性所見を伴っていることを認めた。更に組織化学的にもこの区別は確認せられた。そこで癌胞巣の構造による分類と、その胞巣に存在する粘液の分類、従って粘液細胞の分類とにより、一応胃癌組織標本上に見出されるあらゆる粘液所見を記載することが出来たのである。



〔図 1〕 癌胞巣と粘液細胞の分類。

〔図 1〕 癌胞巣と粘液細胞の分類

（1~3は標本上にみられる癌胞巣の断面で、これが蜂窩状に立体構造をとったものが癌組織である。）〔1〕胞巣のごく小さい単純癌。〔2〕単純癌のかなり大きい胞巣。〔3〕腺癌。（4~13は Muzikarmin 染色で赤く染った粘液をもつ癌細胞。太い線又はこまかい斜線で鮮紅色を、粗い斜線で淡赤色を表す。そのうち4~7は単純癌胞巣あるいは遊離状態における粘液細胞、8~13は腺癌の腺管細胞の粘液所見である。）〔4〕鮮紅色の粘液をもつ癌細胞。〔5〕定型的な印環細胞。胞体内に内腔があり、粘液の小塊をその中を含むことが多い。〔6〕粘液変性と考えられる淡赤色の粘液細胞。〔7〕淡赤色の粘液細胞が鮮紅色の粘液糸に移行すると推定される像。但し粘液糸が先に存在している場合を排除することはできない。〔8~10〕杯細胞。胞体内の鮮紅色の粘液小泡（8）が大きくなり、内に粘液小塊を含み（9）、排出像（10）の認められるものもある。〔11〕管腔側胞体内に鮮紅色の粘液をもつ分泌像。その高度なものは胞体全部に及び（12）、広義の杯細胞の一型と考え得る。〔13〕変性所見を伴う淡赤色の粘液細胞。（なお胞体内の粘液小塊は標本をつくる時の固定等による人工産物かもしれないが、粘液の存在を示す点で意義が認められる。）

3. 癌組織の増殖過程に於ける単純癌と腺癌の関係

ところが図1の模型図のように、一つの胞巣をとりあげた場合、それが単純癌であるか腺癌であるかを決定するのは簡単であるが、同一組織片、乃至は同一標本上に両型胞巣の共存する場合は実際には多いのである。このような場合のことを明確に記しているのは、Hamperl⁹⁾ であって、「未熟な癌腫は必ずしも上述の諸種に無造作に分類してしまうわけにはゆかない。多くの癌腫に於て癌細胞の形態と排列とは非常に広範囲を動揺している。たゞ一個所においてすら既に腺癌にみられるような腺管構造、充実癌の索状構造、また粘液化の所見等が証明されるのである。このような癌腫の形態の呼称は、場合々々によって多くを占める部分像に従って行うのである」と記し、簡にして要を尽している。

私は68例148枚の胃癌標本を、腺管構造形成の程度で分類し、a：高度の腺管構造を形成するもの、b：腺管構造が存在するもの、c：微細構造として腺管構造の所見がわずかでもみられるもの、d：腺管構造を全く認めないもの、としたが、a：38枚(25.7%)、b：26枚(17.6%)、c：16枚(10.8%)、d：68枚(45.8%)となった。そしてa + bの64枚(43.3%)を腺癌、c + dの84枚(56.7%)を単純癌とし、全症例を分類する場合、腺癌の標本をもつ症例を腺癌、腺癌の標本をもたない症例を単純癌としたところ、腺癌28例(41.2%)、単純癌40例(58.8%)となった。この最後の症例の分類は一般の腺癌、単純癌の分類と大差がないものであるが、逆に考えると、腺癌と単純癌との相互の境界が如何に不分明であり、互に入りこんでいるかがわかるのである。

もともと胃腺の上皮細胞から発生した胃癌組織である以上、いわゆる未熟度に差異はあっても本質的な二型の差があり得ないことは明かであるが、それにしても両者の関係が緊密で、同一標本上にさえ共存し得るということは、両者の生成過程が緊密であって、単純癌に腺管構造が生じ、或いは腺癌に単純癌胞巣が生ずることの可能性を示すものであると考えてよいであろう。同一症例、同一標本上の単純癌部と腺癌部とが、つねに各々別個の起原に由来する互に無関係な癌組織であるとは考え難いことであるし、また一方が殆んど大部分を占める場合でも、その間に点々と他方の部分が散在することがあって、これ等の起原をすべて別のものと考えすることは無理ではないかと考えられるからである。もちろん多発的に単純癌部と腺癌部とがいろいろで形成される可能性を否定することは出来ないが、癌組織の強い増殖力という実験的にも認められた事実から考えて、増殖過程に構造形態の変化する可能性は充分認められてよいのではなからうか。

我々が標本上でみる癌組織の形態を、その増殖過程における一部分の一瞬間の像と考える場合、本来未熟未分化な腫瘍細胞が単純癌を形成しつつあるとき、何等かの条件の変化によって分化の方向をとり、腺管構造を形成しはじめることが想像せられ、また腺管構造を形成しつつ發育していた腫瘍の一部が急激な細胞増殖のために管腔を形成することが出来ず、単純癌胞巣を形成して發育してゆくことも考えられるのである。後者の場合は未分化の方向と解することが出来よう。単純癌胞巣ばかりを形成した癌組織に高度の粘液出現をみた膠様癌 13 例のうち、9 例に胞巣内で癌細胞がつぎつぎと粘液化し消失して行ったあと、残存遊離した癌細胞群が微細腺管構造をとっているのがみられた(写真 6)ということは、分化への傾向の潜在——こういう語を用いることの可否は別として——を示すものにほかならないと私は考えたい。

4. 腺管内粘液の起原

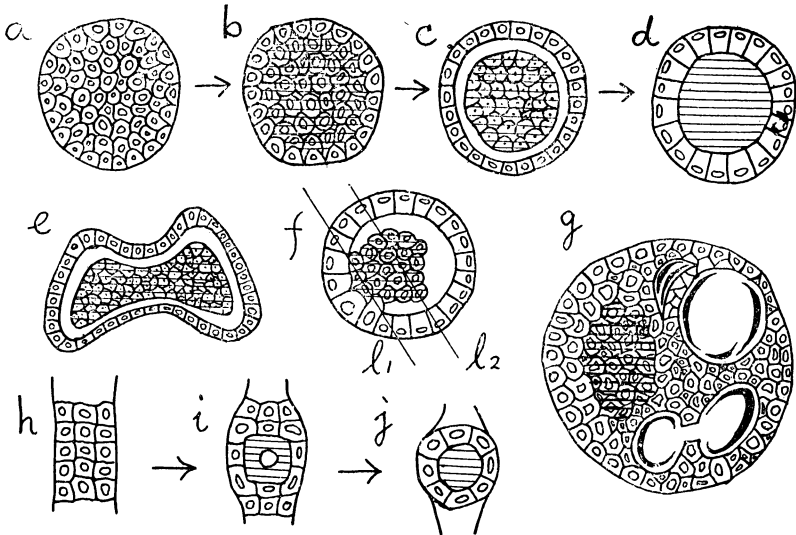
癌組織の腺癌部で腺管内にみられる粘液の起原に関して、前記の著者のうちこの問題をとりあげているものはすべて杯細胞(図 1: 8~10)による分泌としている。杯細胞は正常の腺組織で粘液分泌を行っているのであるから、腺管内に粘液が存在し、それをかこむ腺管細胞中に杯細胞が認められる場合(写真 2)、一応その考えは正しいとされるべきであろう。ところが杯細胞の数が貯溜粘液の量に比べて非常に少いとおもわれるとき、或いは全く認められないときはどう考えたらよいだろうか。これが単純癌部における印環細胞(図 1: 5, 写真 1)出現の意義とともに、標本を検索していたときの私の最も大きな疑問であった。

この様な場合、腺管細胞中に粘液が見出されないといっても、それはその腺管の、その切片上の部位においてそうなのであって、同一腺管でも他の部位には腺管細胞から粘液が分泌せられたことを証明する所見を見出し得るのではないかという可能性が残っている。つまりそれは他の部位で分泌された粘液の貯溜像ではないかという考え方である。連続切片の検索によってこれは直接に証明せられ得るほか、同一切片上の他の腺管の所見を参考として推論することも可能である。杯細胞の分布は同一腺管細胞中で一定しているわけではないから、このような場合の可能性を疑うことは出来ない。

ところがたまたま腺癌に粘液の貯溜した膠様癌の一例に、私はこれとは別の生成過程を推測する契機となった所見を見出したのである。それは私の標本中の第 23 例であって、腫瘍中心部 2 枚、周辺部 1 枚、計 3 枚の標本の所見では腺管を構成する癌細胞には粘液をもつものが殆んど見当らず、専ら管腔内のみ粘液がみられたのである(写真 3)。連続切片の検索をしていないので、他の

部位の腺管細胞からの分泌という可能性を排除することは出来ないが、管腔内に粘液変性した癌細胞の密集している像が随処に認められ、それらが無形の貯溜粘液に移行してゆく像が、**Muzikarmin** 染色のみならず組織化学的検索によっても認められた。即ち腔内粘液の起原は腺管細胞、ことにその中の杯細胞の分泌によるのではなく、腔内細胞の粘液変性によるものであって、その所見はみかけの分泌像を呈しているのみではないかと考えられたのである。

この例の所見から、腺癌の組織構造が形成せられるには、正常分泌腺のそれとは異なる生成過程をとり得るのではないかという疑問をもったので、腺癌部をもつ標本を再三検討した結果、私は図2に示す **a** → **b** → **c** → **d** の過程を考えるに至った。即ち先ず単純癌胞集 (**a**) が形成せられ、次にこの中央部が粘液化し (**b**)、粘液細胞と周囲の粘液化しない細胞との間に境界が生じて腺管細胞と腔内細胞との別を生じ (**c**)、終に腔内細胞が無形粘液となる (**d**) 過程である (写真 4)。このような過程の考えられる根拠は、**a**, **b**, **c**, **d** がいずれも標本上にしばしば見出される所見であるのみならず、**a**, **b**, **c** が同一標本上に共存する場合が多いということで、いわば図2は、しばしば共存する状態で見出される所見を矢印で結んでみたのにすぎないといふ得るのである。それ



〔図2〕 腺管腔内に粘液の貯溜する所見が形成せられてゆく仮説的な一つの過程。

らの共存する標本数は 63 枚、症例数は 32 例に達し、それぞれ腺癌部をもつ標本総数 80 枚の 78.8%、症例総数 39 例の 82.1%に当たっていた。また 図2, e のように複雑な形をした腺管の腔内細胞が、腺管の内側と相似の形をとった粘

液細胞の密集群として見出される所見のあること、形は単純でも管腔が巨大で、しかもその大きい管腔の内側に接して、粘液細胞がぎっしりつまって見出される場合のあることなども、それぞれ一つの根拠としてよいであろう。

茲に考えねばならないのは f の像であって、腺管壁から腔内に向って癌細胞が増殖してゆき、それらが粘液変性を起したものと考へ得る所見である。これもかなり多くみられ、55枚、28例、即ち腺癌部をもつものの夫々 68.8%、71.9% を占めていた。この場合、切片をつくるときの断面が l_1 になると f が b として、 l_2 の場合は c として認められるわけである。また a, b, c と f とが共存する所見もかなり多く、48枚 (60.0%)、24例 (61.6%) に達し、a, b, c 共存の場合の夫々 76.2%、75.0% にあたっているのである。然しながらこの事実は同時に肯定的な根拠ともなり得るのであって、f の状態を腺管壁の癌細胞の増殖と考へず、 $a \rightarrow b \rightarrow f \rightarrow c \rightarrow d$ という過程の一つの段階と考へることも不可能ではない。また若し b, c の所見が、それぞれ f の l_1, l_2 の切断面である場合のみに限って存在するものとすれば、同一標本上の腺管の大きさに比して著しく大きい b, c の像は見出され難い筈であるが、実際は b, c の非常に大きいものがしばしば見出されるのである。

単純癌の胞巣には、また $a \rightarrow d$ の過程を一つの胞巣内で示唆する所見すら見出された。図 2, g は第 48 例における所見 (写真 5) の模式図で、大胞巣の一部に b の像があり、他の部分には癌細胞が変性消失し、粘液糸 (太い線) をもつ管腔を残した像が数ヶ所に認められる。また相隣る二つの管腔がその境界の変性によって一部で交通しているところも認められる。これらの腔所は、合体して更に大きい腺管様構造を形成する前段階の状態を示しているかのようにおもわれるのである。

また図 2, $h \rightarrow i \rightarrow j$ に示す小腺管形成の過程も、上の見解を支持するに足るものであろう。これは単純癌における索状構造部 (h) の一細胞の胞体内に粘液が生じて、次第に膨化し (i)、ついで細胞の形を失って周囲に小腺管壁を残す (j) という過程である。この三相が同一標本上に共存する場合は 77 枚、39 例にみられ、全標本、全症例の夫々 52.1%、57.3% にあたっていた。これらが上記の a, b, c 共存の標本上に、それらと共存する場合は、46 枚 (31.1%)、22 例 (32.4%) となって全体の $\frac{1}{3}$ を占め、a, b, c 共存の場合の夫々 73.1%、68.7% に達しているのである。この過程は $a \rightarrow d$ の過程の最小単位の場合と考へてよいのではなからうか。

さらに前述した膠様癌の完全に粘液化した単純癌胞巣内に遊離浮遊する微細腺管構造 (写真 6) は、図 2, $h \rightarrow j$ のような粘液化が数個以上の細胞におこ

って内腔が形成せられたものと考えのほかはないであろう。変性所見の特につよい部分の所見であるから、癌細胞の増殖によつて腺管構造を形成したものは全く考えられないからである。しかもこの場合、固定標本で核が大抵外側に位置していることは、まことに興味ある事実といわねばならない。

以上私の論じて来たことは、癌組織腺癌部の腺管内腔に粘液の貯溜する所見が、必ずしも腺管細胞の分泌によるものではない場合があり得るということを示明らかにしたのであって、貯溜粘液のあらゆる場合の起原についての説明でないことはいうまでもない。前節にのべた癌組織増殖過程に於ける腺癌部と単純癌部との密接な関係とともに、単純癌を構成する癌細胞に、腺癌へ分化移行してゆく傾向がいわば潜在することを、私は甚だ興味深く考えているものである。

5. 癌細胞による腺管構造の形成

海野、武田 (1952)²¹⁾ は腺癌が腺様構造をとるのに二つの条件が必要であるとして、それは腫瘍細胞が同一方向に分裂して一定方向に配列するという事と、その腫瘍細胞に分泌能が残っているということであつて、換言すれば腺様構造を示す癌腫はある程度の分化を持っているといえる、としているが、前節に私の詳論した組織像、殊に最後の例の膠様癌の場合などの説明にはなり得ない。またこれは同一方向に癌細胞が分裂してゆく具体的な像が要求せられねばならない仮説である。

前節の私の見解を作業仮説とするならば、本来単純癌を構成すべき癌細胞による腺癌の実験的生成が考えられないでもないだろう。単純癌胞巢内部の癌細胞の粘液化が、癌細胞そのものに潜在する不分明な要素に基くものであるならば、当分我々の知見が及び難いことではあるが、その物理化学的条件が明らかにされるならば、実験を試みることも不可能ではない。単純癌から腺癌を得る実験は、単純癌を粘液化する実験と平行してなされ得るのではないだろうか。この場合実験的に発生させる動物癌を用いて、その発生過程あるいは発生後に何等かの物質を作用させる方法と、動物の移植癌を用いて、担癌動物に物質を作用させる方法とが考えられるのであるが、方法としては後者がはるかに簡単である。

可移植性の腹水癌、たとえばラッテ腹水肝癌、マウス Ehrlich-腹水癌の癌細胞に、*in vitro* (試験管内) で粘液性物質である多糖類の Chondroitin-硫酸を作用させ、癌細胞を粘液化する実験は、すでに多くの知見をおさめつゝあるが、*in vivo* (生体内) で癌細胞を粘液化し、さらに単純癌から腺癌をつくり出す実験は未だ成功していない。しかし私は何等かの生化学的条件が明かに

癌に関する二三の作業仮説について

なればそれが可能であると考え、引続き追求中である。また人体にみられる膠様癌の程度までに粘液化した癌を実験的に作ってみたいとも考えている。癌患者の臨床経過が癌組織の粘液化とともに延長されるという事実は、癌細胞の粘液化が癌をもつ生体にとって有利な、癌にとっては不利な現象ではないかということを示唆し、一般癌患者の血清中に粘液多糖類が増量するという現象²⁸⁾に目的論的意義を考えさせるものである。Chondroitin-硫酸が癌患者に用いられた例もあるが、^{29) 30)}あるいはこのような面から人類癌解決への路が拓かれることも、決してあり得ないことではないと私は考えている。

【文 献】

- 1) Kaufmann, E. : Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin u. Leipzig. 1922.
- 2) Aschoff, L. : Pathologische Anatomie. Jena. 1936.
- 3) Borst, M. : Pathologische Histologie. Muenchen. 1950.
- 4) Boyd, W. : A Text-book of Pathology. Philadelphia. 1943.
- 5) 今 裕, 武田勝男 : 近世病理学総論. 南山堂. 1953.
- 6) 今 裕, 武田勝男 : 近世病理解剖学. 南山堂. 1952.
- 7) Novak, E. : Gynecologic and Obstetric Pathology. Philadelphia. 1949.
- 8) Hamperl, H. : Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Marburg. 1950.
- 9) 大野章三 : 病理学提要. 南江堂. 1948.
- 10) 安田龍夫 : 臨床病理学. 永井書店. 1951.
- 11) 森 茂樹 : 病理学総論. 日本医書出版. 1952.
- 12) 森 茂樹 : 病理学各論. 日本医書出版. 1950.
- 13) Anderson, W. A. D. : Pathology. St. Louis. 1948.
- 14) Moore, R. A. : A Text-book of Pathology. 1948.
- 15) Dietrich, A. : Allgemeine Pathologie u. Pathologische Anatomie. I. Band. Leipzig. 1948.
- 16) Karsner, H. T. : Human Pathology. Cleveland. 1943.
- 17) Mac Callum : Text-book of Pathology. Baltimore. 1937.
- 18) 三村 : 癌. 43 (2, 3) : 370. 1952.
- 19) 三村 : 日本病理学会会誌. 41 (地方会号) : 128. 1952.
- 20) 三村 : 京都府立医科大学雑誌. 60 (3). 1956. (予定)
- 21) 海野, 武田 : 癌. 43 (2, 3) : 181. 1952.
- 22) 三村 : 日本病理学会会誌. 43 (地方会号) : 103. 1954.
- 23) 羽野, 三村 : 日本薬理学雑誌. 51 (1) : 48 § 1955.
- 24) 羽野, 三村 : 癌. 46 (2, 3) : 329. 1955.
- 25) 羽野, 三村, 宮崎, 西山 : 日本薬理学雑誌. 52 (2) : 118 § 1956.
- 26) 羽野, 三村, 西山, 宮崎 : 日本薬理学雑誌. 52 (5) : 200 § 1956.

- 27) 羽野, 三村, 西山, 奥, 可児: 日本薬理学雑誌. 53. 1957. (予定)
 28) Winzler, R. J. et al: J. Clin. Invest. 27: 609. 1948.
 29) Ostereich, R.: Berliner klin. Wochenschrift. 37: 1698. 1910.
 30) Ostereich, R.: Z. f. Krebsforschung. 11: 44. 1912.

〔写真説明〕

人胃癌組織の Haematoxylin-Muzikarmin 染色。写真3のみ弱拡大で、他は強拡大。

〔写真1〕(第27例)単純癌の大きい胞巣(図1:2)が三つみられる。左下方扇形部は間質の結合組織であって、此処にも胞巣末端らしい癌細胞が数個みられる。胞巣内の癌細胞は悉く印環細胞(図1:5)で、黒点は青く染った核、胞体の輪郭は紅染した内腔壁で、浮き上がったように見える。癌細胞と共に胞巣内には鮮紅色の無形粘液も多量に認められる。膠様癌中心部の所見である。

〔写真2〕(第22例)腺癌(図1:3)の杯細胞(図1:8~12)。左下部の鮮紅色に染った8個の泡状のものがそれで、輪郭は特に濃染している。右側中央部やや上よりも1個みられ、その左対側に胞体が鮮紅色に染った細胞(図1:12)が一つ認められる。腔内には分泌された粘液がわずかに見られる。

〔写真3〕(第23例)腺癌から成る膠様癌。図2, c, dに相当する所見である。腺管構造の断面が上から四列をなしてみられる。最上列の3個と、第三列5個のうちの中央3個とは、粘液糸と共に貯溜粘液の充満がみられ、第四列の腔内にも粘液および粘液糸がみられる。第二列の腔内には淡赤色に染った癌細胞の集団がみられ、粘液変性を示している。第三列左端の腺管腔内には、左に粘液変性した細胞群、右に貯溜粘液があって、両者の密接な関係が考えられ、同様の所見は他の腺管にも認められる。貯溜粘液中に気泡状に白くみえるのは、遊離状に存在する粘液変性した癌細胞である。

〔写真4〕(第43例)腺癌。図2, a→dの移行の可能性を考えさせる所見の一つ。腔内細胞はすべて淡赤色に染った粘液変性細胞で、腺管細胞から連続的に変化している。

〔写真5〕(第48例)図2, g. 単純癌で上の胞巣の左の部分には粘液変性した細胞と、貯溜粘液とがみられ、他の部分にみられる腺管様構造の内壁は鮮紅色に染る粘液で覆われている。粘液糸も多い。標本をやゝ厚くして摺鉢状の立体感をもたせてあるので、管腔内壁の奥行がよくわかる。このような構造が管壁の癌細胞の増殖によるものであるとは誰にも考えられないだろう。

〔写真6〕(第67例)単純癌から成る膠様癌の完全に粘液化した胞巣内に残存浮遊する癌細胞群。間質のようにみえるのはすべて赤く染った貯溜粘液で、周辺部には太い粘液糸もみられる。癌細胞は悉く胞体が淡赤色に染って粘液変性を示し、ところどころに杯細胞(図1:8~10)様に胞体内に粘液腔をもつ粘液細胞もみられる。明かに癌胞巣の変性過程に生じた腺管様構造であって、この一視野のみでも種々の移行が考えられる。この場合も癌細胞の増殖によって生じた構造とは考えられない。なお核が外側に並ぶ傾向を示しているのは実に興味深いことである。

癌に関する二三の作業仮説について

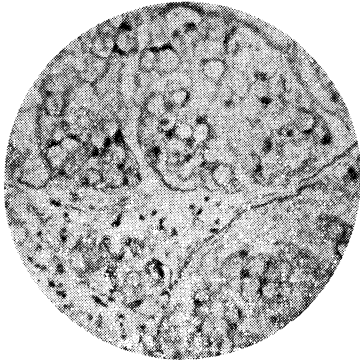


写真 1

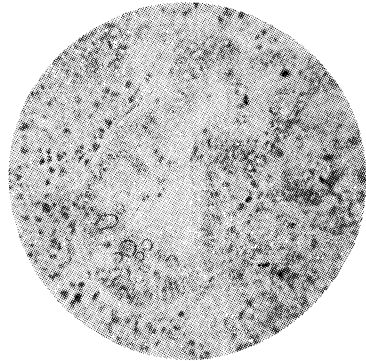


写真 2

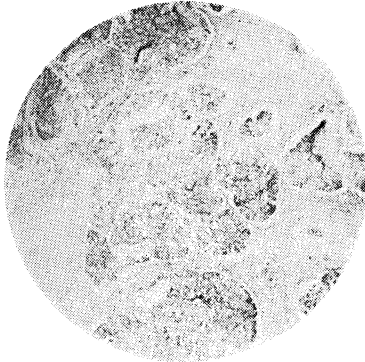


写真 3

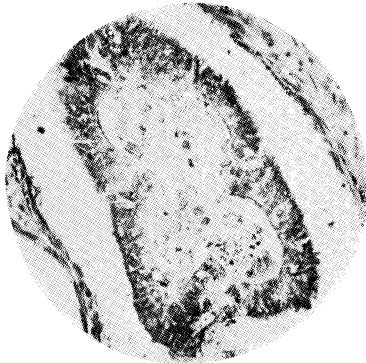


写真 4



写真 5



写真 6

Ⅱ) 癌化学療法研究の一方向

1. 癌の化学療法

癌の化学療法は現代医学の一課題である。病理学的に癌と名づけられるものは上皮性の悪性腫瘍に限られていて、前章でもそれに従って来たのであるが、化学療法の研究にあたっては、癌腫以外の腫瘍性疾患、ことに非上皮性の悪性腫瘍である肉腫、血液疾患の白血病等をも含めて癌という語を用いることが、世界的な慣行となって来ているので、私もそれに従って上の標題をかまげることとした。

従来の癌治療の原則は、原発巣、転移巣をあわせた病巣の外科的方法による排除と、放射線のエネルギーによる癌細胞の破壊とであって、その永久治癒率をたかめるためには早期発見の診断技術の向上が要求されて来た。然しながら直腸癌や食道癌の様に、比較的早期に発見された場合でも完全な手術の困難な部位に生じたもの、或は胃癌の様にありふれた癌腫であって、いわゆる根治手術が多く行われ得るにもかかわらず、術後再発のために案外遠隔成績の悪いものなど、依然として多くの癌は不治の疾患である。白血病にいたっては根治手術による外科的方法の可能性すらありえない。茲に化学療法が将来の癌治療法として囑望される所以が見出されるのである。即ち体内に浸潤性に發育増殖してゆく癌細胞は、これを悉く外科的に剔出することも、放射線で死滅させてしまうことも不可能な場合が多い。無理にそういうことを試みるならば、そのこと自体が患者の生命をうばい去る可能性の方が大きいのである。

化学療法ということばは本来体内に侵入した病原微生物を攻撃することを意味して来たので、病原体が未だ検出されず、従って学説としても微生物病原説の認められていない人類癌の場合には用いられない時代があった。然し戦後抗生物質という大きい分野が開拓されて化学療法概念も拡大される傾向を生じ、薬物を人体に投与したときその正常組織をおかすことなく、癌組織のみを選択的に攻撃するという意味で癌の化学療法という語が用いられるようになった。そしておびただしい数の合成薬品や抗生物質が現在までに試みられ、充分な効果が期待出来ないまでも数種の薬物はいまや我々の周囲で臨床に供せられつゝある。これらは未だ癌治療の補助的な手段としての意義しか与えられていないが、従来の原則的な治療法をおしのけて、化学療法が第一の順位に立つ日が来るならば、人類の疾患から不治の領域がまた一つ消え去ることになるであろう。私はそういう日の近からんことを念願する一人として、未開拓の一分野に対する考えを述べてみたいと思う。

2. 癌毒素トキソホルモン

細菌に対する化学療法研究の初期には **at random** に多くの物質が試みられていたが、現在でも癌に対してそのような態度をとっている研究者もみられる。抗生物質という一つの分野の研究も、本質的には **at random** の方法を棄てたわけではない。然し費用の点の問題は除くとしても、無秩序に多くの物質を試みるという方法は、我々の学問的興味を満足させる魅力に頗る乏しいといわねばならない。従来のデータに単に一つの新しいデータをつけ加えるというのではなく、従来の知見から何等かの作業仮説をうちたてて、それに基く実験計画によってスタートすることが、多くの我が国の研究者の持っている態度ではないかと私はおもふ。そしてその方向を定めるため、私の場合は次のように考えていったのである。

上に化学療法の定義として紹介したように癌組織のみを選択的に攻撃するためには、癌組織と正常組織との代謝の差違を知らなければならない。それも量的な差違よりも質的な差違がのぞましい。こういう考えから癌の特異的な代謝に関心をもっていたとき、最も私の興味をひいたのは 1954 年春、名古屋大学で行われた日本癌学会総会で、癌研究所長中原和郎氏の発表した **Toxohormone** 生合成の実験であった。

末期の癌患者が悪液質とよばれる重篤な中毒状態に陥り、そのため屢々さほど腫瘍が発育していなくても死に到る場合のあることは古くから知られていて、癌毒素といったものが追求せられて来た。一方動物実験でアゾ色素によってラットやマウスに肝癌を発生させるとき、肝の含有する酵素のうち、**Catalase** の量が著明に低下することが知られ、更にその癌を皮下に移植された動物の肝は、肝そのものに癌がないのにもかかわらず、**Catalase**-量が低下することが認められた。¹⁾ **Greenstein** はこの現象を「悪性腫瘍をもつ動物の肝は“悪性腫瘍的”である」と表現している。そして彼は癌組織から排出された毒素によって肝が障害されるのであろうと考えたが、毒素そのものの抽出には成功しなかった。^{2) 3)} 中原、福岡 (1948) は癌組織からその活性物質を抽出することに成功し、毒素 (**Toxin**) であって、人体組織に起原をもつ癌組織から排出された一種の **Hormone** という意味で、**Toxohormone** と名づけた。動物の実験癌からも人癌からも、同様な活性物質が得られ、それを正常動物に注射すると肝-**Catalase**-量が低下し、さらに肝以外にも中毒性の変化を生じたのである。^{4) 5)} これによって癌組織の排出するすべての毒素が解明されたのでないにしても、悪液質の一つの成因が明かにされたということが出来よう。

さらに中原、福岡 (1954)^{6) 7)} は、種々の点から **Toxohormone** が **Polypeptide**

であろうという作業仮説から出発し、癌をもつ動物、すなわち担癌動物へのアミノ酸投与と Toxohormone-生成量との関係を検討し、ついで可移植性腫瘍である NF 株マウス肉腫の切片に種々のアミノ酸と ATP とを加えて in vitro で Toxohormone を生合成する実験によって、Toxohormone 生成のための必須アミノ酸が、Leucine, Phenylalanine, Arginine の三つであると結論した。Polypeptide とはアミノ酸相互の結合物であって、その大きいものが分子量数万以上に達する蛋白質として、原形質の主成分をなしているのである。

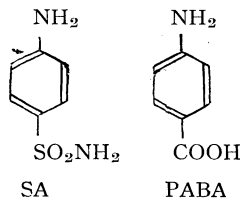
先ず私は Toxohormone と拮抗する物質の制癌効果を漠然と考えてみたが、これは末期癌患者に肝機能を昂進させる治療を施し、解毒をうながすと一般症状が好転するという臨床的事実から考えて、不合理ではないと思われた。その物質を何処に求めるかということから、私は次のように考えを進めて来たのである。なおこれに関する動物実験の成績は、すべて大阪大学薬学部薬物学教室（主任 羽野 寿教授）のものである。

3. アミノ酸の制癌効果

未知の問題について目的論的考察を加えることは興味深いことが多いので、私は Toxohormone の場合も、何故癌組織がこのようなものを排出するのか？と考えてみた。固より毒性を目的として生成せられるわけではないのであるから、Toxohormone は癌細胞が原形質蛋白を生合成してゆく代謝過程中に自然に生ずるもので、その Polypeptide 鎖の一部分にあたるのではないかと、という仮説をたててみた。そして若しそうであるならば、Toxohormone の生成過程を阻害すれば原形質蛋白の生合成過程が阻害せられ、癌細胞の發育増殖が阻止せられるのではないかと、また若し直接そのようなことがなくても、Toxohormone 生成過程を阻害することによって、それと共軛する癌組織の代謝系を阻害し、間接的に重要な代謝系を阻害して制癌効果が得られはしないだろうか、と考えた。Toxohormone が癌組織特有のものである限り、その生成過程を阻害することが、正常組織の代謝を阻害することなく行われ得る可能性があるといつてよいからである。

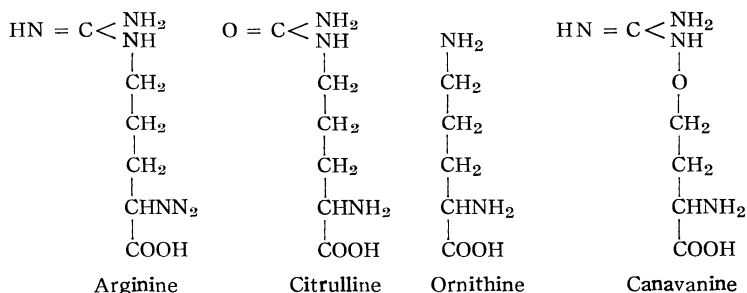
そこで若し Leucine, Phenylalanine, Arginine が Toxohormone 生合成の必須アミノ酸であるならば、そのいずれかと拮抗する物質を投与した場合、Toxohormone の生成が阻害されるのではないかとということが先ず考えられる。茲に当然考慮されなければならないことは、at random な化学療法剤の研究から、明確な方法論的基礎の上立った研究への転換を導いた代謝拮抗という概念の導入である。Fildes (1940) の作業仮説に基く Woods (1940) の実験で、溶連菌に対する Sulfanil amide (SA ——初期サルファ剤、局方

名スルファミン)の作用が、化学構造の類似した p-Amino 安息香酸 (PABA) によって、而も SA の 1/5,000~1/25,000 の濃度の PABA によって拮抗的に阻害されることが明かにせられて以来、新しい化学療法剤の発見には、阻



害しようとする病原体の代謝に必須な物質を見出し、それと化学構造の類似した物質を追求してゆけばよいとまで考えられるようになった。抗生物質等の新しい分野が拓かれて来ても、化学療法研究上に占めるこの考え方の重要性はいさゝかもかわるところがない。事実癌の場合にも、葉酸やプリン体に拮抗する構造類似物質がすでに臨床的にも用いられ、後者の一つとして我が国でアザンが市販されたことはよく知られている通りである。

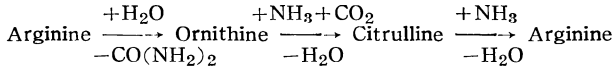
さて癌組織が **Toxohormone** を生合成するための上記三種の必須アミノ酸のうち、前二者は人体その他にも必須なものであるため、その拮抗物質を投与した場合、担癌動物乃至癌患者に甚しい代謝障害を及ぼすことが予想される。之に反して **Arginine** は、人体にとって重要なアミノ酸ではあるが、准必須というべきもので、拮抗物質による代謝障害はあるいは前二者よりも少いかもしいと考へ、**Arginine** 拮抗物質をその構造類似化合物のなかから選択することにした。勿論その効果は動物実験によって確かめるのであるから、担癌動物に与える影響については人体と比較考慮しなければならないわけである。



Arginine に化学構造の類似した物質には、アミノ酸に **Citrulline**, **Ornithine**, **Canavanine** 等が知られており、細菌学や酵素学の領域で **Arginine** との拮抗が認められている。そこで先ず **Citrulline**, **Ornithine** の DL 体を *in vitro* でラット腹水肝癌の癌腹水に加えてみると癌細胞の変性が認められたので、*in vivo* の実験にうつり、DL-Citrulline を腹水肝癌移植ラットの腹腔内に投与したところ、適当な用量の実験群に可成り顕著な延命効果がみられ、他の場合にも抑制効果が認められた。茲に抑制効果としたのは、腹水所見

に癌の治癒傾向が証明せられた場合を意味するものとし、延命効果は治療を施さない腹水肝癌ラットの移植後生存日数に比較した実験動物の生存日数を以て判定するものとする。

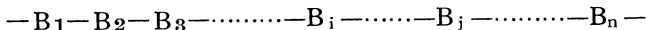
然し多くの場合に抑制効果がみられても延命効果がこれに伴わなかったことは、DL-Citrulline の作用が期待されたほどでなかったのか、それとも Krebs のサイクルとして知られている肝で尿素を生成する反応、



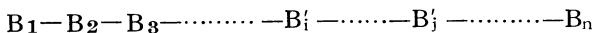
のため、投与した Citrulline が一部はそのまゝ癌細胞に作用し、一部が Arginine にかえられたのではないか、という疑いを抱かせたのであった。そこで Krebs のサイクルにのらない Canavanine の使用が次に期待されることになった。これは日本で発見された刃豆（なたまめ）のアミノ酸で、先ず抽出粗製 Canavanine を用いたところ、in vitro, in vivo とともに著明な抑制効果がみられた⁹⁾。然しこの粗製 Canavanine は多糖類を多く含有していたので、あるいはその方に有効因子が存在するのではないかという疑いを今なお残している。精製結晶 Canavanine については、米国の研究者の報告に制癌効果を認めていないものがあるが、引きつゞき実験を続行中である。

4. 生合成ペプチドの制癌効果

Arginine 拮抗体を制癌実験に試みたのは、癌細胞が Toxohormone を生合成する際、酵素蛋白の表面に Arginine が位置を占めて隣接アミノ酸とペプチド結合すべきときに、Arginine 拮抗体はその類似構造の故に Arginine の位置すべきところにうまくはまりこみ、ペプチド結合の進行をさまざまに期待したからであった。即ち A, B, C, D, ……を個々のアミノ酸とすると、A—B—C—D—……というペプチド結合の生成する反応では、まず酵素蛋白の表面に A, B, C, D, ……の順にアミノ酸が排列するものと考えられているが、B の代りにそれとよく似た B' が入った場合、A—B'—C という結合が出来ないならばそれ以後の反応は抑制されるだろう、という考え方によつたのである。では B の代りに B' を用いるよりも、B—C の代りに B'—C' を、B—C—D の代りに B'—C'—D' を用いたらどうだろうか。すなわち Toxohormone の Polypeptide 鎖の一部分に非常に類似した Polypeptide を用いて、Toxohormone 代謝を抑制できないだろうか。



という Polypeptide 鎖を形成する反応に対して、



というような、構成アミノ酸の種類と排列とがごくわずかしか異らない **Poly-peptide** を用いたならば、単にアミノ酸の拮抗物質を用いるよりも遙に強力な代謝拮抗作用を発揮するのではないだろうか。アミノ酸の実験を行いながら、この考えがしばらく私の念頭をはなれなかった。

Polypeptide に私の関心が向いて行ったのは以上の動機からであったが、しらべてみると、**Hormone**-活性の **Polypeptide** が有機合成されている以外、蛇毒や茸毒の多くが **Polypeptide** に属し、また抗生物質の非常に多くが **Poly-peptide** で、而も *in vitro* で有効であっても毒性のために *in vivo* に用い得ないことを知った。人体、実験動物あるいは病原微生物に対して強い毒性を持つということは、換言すればその生物学的活性が強いということに他ならない。それ故 **Polypeptide** のなかには人体にも癌組織にも毒性の強いものがあり得るだろうし、選択的に癌組織のみに毒性を発揮するものがあってよいと私は考えた。

ところが此の場合、**Toxohormone** に類似のアミノ酸排列構造をもつ **Poly-peptide** を得るといっても、**Toxohormone** の構造自体が明かでなく、また **Polypeptide** を人工的に合成することは、数個のアミノ酸から成る小さい **Polypeptide** の場合すら必ずしも容易ではない。まして構造の複雑なものは現在の有機合成化学の能力からすると不可能に近いのである。そこで前述の癌組織の **Toxohormone** 生合成実験の結果にかんがみ、同一条件下で癌切片の代りに肝切片を用いて **Polypeptide** 生合成を行ったらどうだろうかと考えてみた。*in vitro* で肝切片にアミノ酸と **ATP** (エネルギー供与体) とを加えて **Polypeptide** を生合成した Bloch¹⁰⁾ らの実験からヒントを得て、中原、福岡はその肝切片の代りに癌切片をおきかえたのであるといわれているが、私はその逆を行こうとしたわけである。

実験に用いた腹水肝癌は、アヅ色素の経口投与でラッテ肝に原発した癌の可移植腹水型である。従っていくつかのアミノ酸と **ATP** をその癌組織に与えて生合成される **Toxohormone** と、正常肝にそれと同一のアミノ酸と **ATP** を与えて生合成される **Polypeptide** とは、かなり構造が類似するのではないかと考え、**Toxohormone** 生合成のための必須アミノ酸といわれる **Leucine**, **Phenylalanine**, **Arginine** 及び **ATP** を、*in vitro* でラッテ肝切片に加え、生じた物質を *in vitro* でラッテ腹水肝癌に作用させてみた (1955)。

結果としては著しい制癌効果を認めなかったのであるが、目的物質の分離の困難さと、次に述べる新しい研究方向への興味とから、最初の実験のみで未だ追試をしていない。しかし私はこれによって制癌作用をもつ物質が得られないまでも、**Toxohormone** と拮抗する物質が得られるのではないかと、またそう

すれば少くとも癌による中毒症状である患者の悪液質を救う一つの道となり得るのではないかという考えを未だ捨ててはいない。近い将来に再び実験条件を整えて追試したいと考えている。

抗生物質を得るには、我々は *in vitro* で微生物を培養し、目的とする物質を生合成させ、排出させているのである。同様に生きた体細胞が生合成するものを制癌剤として用いることは、必ずしも考えられないことではあるまい。さらに将来は化学合成 **Polypeptide** を次々に **Screening Test** して、有効な物質をさがすことも行われ得るのではないだろうか。

5. 蛋白水解物の制癌効果

生合成 **Polypeptide** を用いる実験を計画しているとき、たえず私を悩ませた問題は、それが人類癌に応用される場合の困難さであった。もちろん動物実験で成果をおさめ得た後におこるべき問題ではあるが、若し同様のことを人類癌の治療に応用しようとしても、生きた肝切片を生合成の材料に用いるためには、牛や馬のような人類にとって異種の動物に材料を求めねばならない。その場合異種蛋白の起す血清学的な現象、即ち **Allergie**, **Anaphylaxie** 等の問題に直面せざるを得ないのである。それはそれで解決法を考慮するとして、何か別の方法があり得ないだろうかと考えているうち、思いついたのは合成とは逆に蛋白質を分解して **Polypeptide** にする方法であった。癌組織の蛋白構造の一部である **Polypeptide** に構造が類似した **Polypeptide** を、正常組織の加水分解によって得られはしないだろうか。この様に、アミノ酸から生合成 **Polypeptide** への思考過程を、逆に分解の方向に考え直してみたのが、研究生活に時々おとずれる転機であった。

先ずラッテ腹水肝癌を、ラッテ肝の加水分解物が抑制しないだろうかという考えで実験を行った。蛋白質の加水分解には酸分解、アルカリ分解、酵素分解が行われているが、人体に応用する場合を考えると酵素分解では使用した酵素の処置が問題となり、また酵素の種類によってペプチッド結合のきれ方がちがうので、はじめには採らないこととした。**Polypeptide** を得るための蛋白質の加水分解は部分水解といわれている段階のもので、普通塩酸によって行われている。この方法はアミノ酸の **Tryptophane** を得るためには不適當であるが、我々の目的にとってそれは問題にはならなかった。もちろん時が来れば種々な方法で加水分解したものを比較検討してみたいが、未だその時期には到っていない。

ラッテ肝を **homogenize** して塩酸加水分解し、苛性ソーダで中和して遠心分離した上清の水溶性物質を、*in vitro* でラッテ腹水肝癌に作用させてみる

と、微量で癌細胞が変性破壊されるのをみた。この実験の際、肝を得るためラッテを殺さねばならないので、同時に血液を採取し、血清を分離して同様塩酸分解し、同様の実験を行ったところ、肝水解物ほどではないがやはり癌細胞の変性破壊がみられた。

しかし試みに肝水解物を腹水肝癌ラッテの腹腔内に投与してみると、数十分で死亡した。用量や投与時期の問題もあり、わずか一二例で肝水解物の毒性を云々することは出来ない——事実ラッテ肝水解物をマウス Ehrlich-腹水癌の治療に用いたときは、それほどの毒性はみられなかった——ので、詳細は今後の検討にゆずりたいが、肝組織には生体内で最も多様の物質が存在し、その水解物中に毒性物質の存在する可能性は固より、たとえ無毒で有効であるとしても有効因子の検索の困難が想像せられ、また人体に应用する場合、牛、馬等の異種動物の肝を用いねばならないことの血清学的障害が考えられるので、その後の実験には血清水解物の方をとることにした。いうまでもなく血清あるいは血漿は人体材料から自由に得られ、癌という不治の疾患を治療するのが目的であれば人道上許されることと考えられるからである。また肝癌の治療に肝水解物を用いなければならないならば、胃癌には胃水解物を、乳癌には乳腺水解物をとということになって、ここにも困難を生ずることが考えられた。腹水肝癌に対して肝水解物より効果がやや劣っていたとはいえ、有効因子の存在する可能性がある以上、その精製に成功すれば、あらゆる癌に用い得ることも決して単なる夢ではないと考えられる点が、血清水解物の有利な点である。

先づラッテ血清水解物を *in vivo* でラッテ腹水肝癌に用いた実験では、抑制効果、延命効果ともに顕著なものがあつた。殊に腹腔内注射ラッテのみでなく、皮下注射したものにも顕著な効果がみられ、また血清中の **Pseudoglobulin, Albumin** 各分割¹¹⁾の水解物にも同様の制癌効果がみられたことは、甚だ興味ある事実である。

次に、マウス及びラッテの肝と血清、並に人血漿の夫々水解物を、マウス Ehrlich-腹水癌に *in vitro* 及び *in vivo* で用いたが、統計的に有効な場合がみられた^{12) 13) 14)}。いかなる場合にも必ず有効であるという成績が得られていないのは試験物質に一定した規格が定められていないためであつて、主として水解前の材料に原因があるのではないかと思われるが、また腹水肝癌と Ehrlich-腹水癌との相違にも関係するかもしれない。なお異種血清の制癌効果についてはすでに報告があり、我々もそれをこの実験と同時に追試確認しているが、別個の問題であるのでここには省略する。

現在我々は主として人血漿水解物を中心に実験を進め、有効因子の分離精製に努めている。小野等¹⁵⁾(1956)は **Toxohormone** の分子量を 4,000 と推定し

ているので、人血漿水解物中の4,000前後(1,000~10,000)の物質をとり出して実験したいとも考えているが、設備等の関係から未だ実行が阻まれている。

人血漿水解物に関する臨床的知見は専ら今後の問題であるが、現在までのところでは有望とおもわれる。またこれは本態的高血圧症などの老人性疾患、胃潰瘍、慢性胃炎、肝疾患、さらに凍傷、痤瘡、湿疣、脱毛症、痔疾等に作用するらしいが、若しそれが事実であったとしても、この物質の本体から考えて不合理ではあるまい。これらについては経験的試行の段階から実証的検討の段階に入りつつあるので、いずれ明確な報告が出来るとおもう。なお理論的にこれが酵素蛋白や胞体蛋白の前駆体(Precursor)ではないかという考えや、血清学的、微生物学的方面への問題の展開について論じたいこともあるが、実験成績を追加した上で報告したい。

自然科学の研究上、しばしば信念は偏見とシノニムになって方向を誤らせることが多い。安易な信念よりも慎重な懷疑の方がはるかに有用である。しかし舵は船の方向を左右する力があっても前進のエネルギーを供給するものではない。私は自己の実験成績の批判においてあくまで懐疑的であることを努めて来たつもりであるが、現在までの成績から、人血漿あるいは実験動物血清の水解物中に制癌因子の存在する可能性を否定することが出来ない。これらの水解物中には、例えば遊離アミノ酸——透析で除き得るが——のような癌の発育促進因子をも含んでいるので、我々の目的にとって不利な因子を出来るだけ除き、有利な因子を出来るだけ抽出する方法を見出すことが出来れば、あるいは癌化学療法の新しい分野が拓かれてゆくのではないかと考え、私はその成否を自分の眼で見極めたいとおもっている。

【文 献】

- 1) Greenstein, J. P. : Biochemistry of Cancer. New York. 1954.
- 2) 中原, 福岡 : 癌. 40 (1) : 70. 1949.
- 3) 中原, 福岡 : 癌. 41 (1) : 47. 1950.
- 4) 福岡, 中原 : 癌. 43 (1) : 55. 1952.
- 5) 中原 : 総合医学. 10 (10) : 517. 1953.
- 6) 福岡, 中原 : 癌. 44 (1) : 1. 1953.
- 7) 中原, 福岡 : 癌. 45 (1) : 77. 1954.
- 8) 羽野, 三村 : 日本薬理学雑誌. 51 (5) : 149 § 1955.
- 9) 羽野, 三村, 宮崎, 西山 : 日本薬理学雑誌. 52 (5) : 201 § 1956.
- 10) Hanes, C. : Brit. Med. Bull. 9 (2) : 131. 1953.
- 11) 羽野, 三村, 西山, 宮崎 : 日本薬理学雑誌. 52 (5) : 200 § 1956.
- 12) 羽野, 三村, 宮崎, 西山 : 癌. 47 (3, 4) : 420. 1956.
- 13) 羽野, 三村, 宮崎, 西山, 奥, 萩原 : 日本薬理学雑誌. 53. 1957. (予定)
- 14) 羽野, 三村, 宮崎, 西山, 岡村 : 日本薬理学雑誌. 53. 1957. (予定)
- 15) 小野, 梅田, 杉村 : 癌. 47 (3, 4) : 302. 1956.