

肝臟精胺酸酶 對細胞增殖之抑制作用

吳宗也

精胺酸酶 (Arginase) 為尿素環 (Urea Cycle) 中之一種酶 (Enzyme)。只存在於肝臟之中。此酶之作用乃在促進精胺酸 (Arginine) 分解成尿素 (Urea)；及鳥胺酸 (Ornithine)。

癌細胞與正常細胞不同之處之一乃在癌細胞具有不受控制之增殖能力。自從 1936 年 Kinosita 氏發現 N, N-Dimethyl-4-aminoazobenzene (酪黃素)，即俗稱 Butter Yellow 之色素能夠導致老鼠發生肝癌以來，學者們對此類化學起癌劑 (Chemical Carcinogens) 起癌機構 (Mechanism) 之研究報告真有如雨後春筍，俯拾即是。酪黃素常被簡寫成 D A B。本文之目的乃在介紹有關此類化學起癌劑引起細胞癌化 (Neoplastic Transformation) 之機構 (Mechanism) 之一種假設。

根據威斯康欣大學 Miller 氏之假設，化學起癌劑在起癌過程中，首先必需先和正常細胞增殖之因子結合。而此種控制因子，Miller 氏認為是細胞內之一種蛋白質。

1966 年 Sorof 氏等，從正常之鼠肝中分離出一種具有控制細胞增殖能力之可溶性巨分子 (Soluble Macromolecule)，此種巨分子已被證明是一種蛋白質。如將此可溶性蛋白質加入 L-929 mouse fibroblasts 之 Cell Culture 中可以抑制此種 Cell 之增殖。另以含胺基啞啞色素 (Aminoazodye) 之飼料飼養老鼠，可從此類老鼠之肝臟中分離出色素和鼠肝蛋白之結合物，這類蛋白質我們稱其為啞啞蛋白 (Azoprotein)。如將啞啞蛋白和 Sorof 氏所分離之可溶性蛋白質做電泳 (Electrophoresis) 之比較，可發現兩者在電泳時所跑之位置一致。在進一步的研究中，Sorof 氏指出，此種具有控制細胞增殖能力之可溶性蛋白質且具有精胺酸酶之活性 (Arginase activity)。

從電泳之圖樣 (Electrophoretic profile) 中，此種蛋白質乃位於 h_2 帶 (h_2 region)。因此 Sorof 氏稱其為 h_2 蛋白質 (h_2 protein)。Sorof 氏又將 h_2 峰 (h_2 peak) 分成三帶，即 fast h_2 ；middle h_2 ；及 Slow h_2 。而此種可溶性蛋白質乃集中於 Slow h_2 帶。又此 Slow h_2 帶亦即啞啞蛋白在電泳中之位置。

Slow h_2 蛋白質佔全部鼠肝蛋白質之 0.5 至 1%。或佔全部鼠肝可溶性蛋白質之 1 至 2%。如將全鼠肝之可溶性蛋白質以 Sephadex G-200 做 Gel filtration 時，依各 fraction 之沉澱速率 (Sedimentation rate) 可分成八個不同之 Classes。此種具有控制正常細胞增殖能力之蛋白質乃集中於 65 Class。(圖一)。又此蛋白質之分子量約為 90,000。

又將各種不同濃度之 h_2 蛋白質加入 L-Cells 之 Cultures 時，顯示出在 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ h_2 之濃度以上可抑制 Cells 之生長。如於實驗開始後之第九天，更換培養基以洗去所加入之 h_2 蛋白質，則於含有 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下之各組細胞均可以恢復生長。因此，更可證明 h_2 protein 具有可逆性 (Reversible) 控制細胞增殖之能力。(圖二)。

h_2 protein 對熱相當安定，但在 90°C 加熱 3 至 4 分鐘則失去其活性。此性質和精胺酸酶相似。據筆者之實驗數據顯示精胺酸酶最適當之活化溫度 (Maximum activation temperature) 為 60°C，但當溫度提高到 90°C 時則失去活性。

又從下表可知，Aminoazodye 和 N-2-fluorenylacamide (FAA) 在引起肝癌之過程中

均可從肝中分離出起癌物和肝蛋白之結合物 (Carcinogen-protein Conjugate)。又以碳氫化合物起癌劑 (Hydrocarbon Carcinogens) 引發 Mouse 之皮膚癌 (Skin cancer) 時亦可分離到類 h_2 蛋白質 (h_2 -like protein)。此類蛋白質在電泳圖樣上之位置均和正常鼠肝所分離之 h_2 protein 一致。

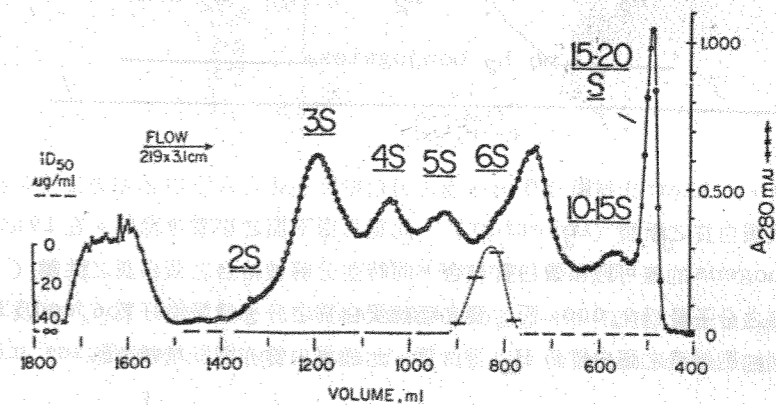


Fig.1 Localization of inhibitory activity in the size of soluble macromolecules of normal rat liver.

*The ID_{50} is the concentration of added protein required to reduce the multiplication rate to one-half the control value.

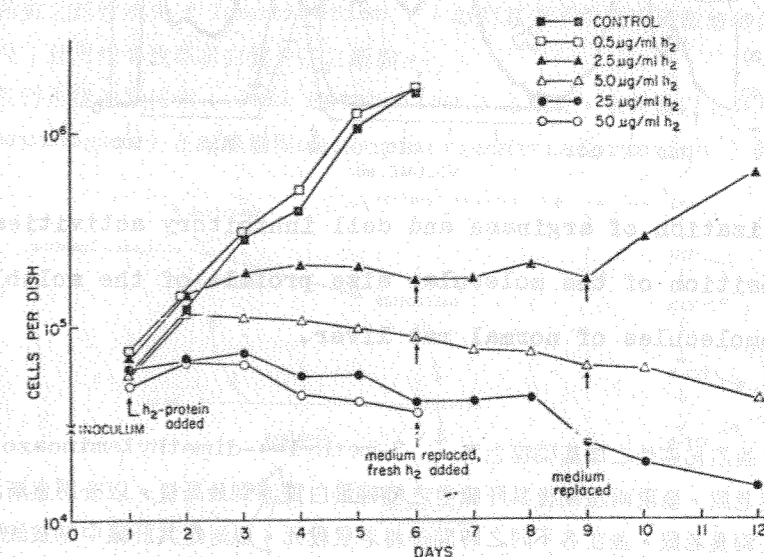


Fig 2 Growth curves of monolayer cultures of L cells in the presence of varying concentration of h_2 liver protein.

Principal carcinogen-protein conjugates			
	Azo Dyes	FAA	Hydrocarbons
Organs	liver	liver	skin
Preneoplasia	h ₂	h ₂	h ₂ -like
Tumors	no h ₂ conjugates		

從上述之種種事實，Miller 氏推斷化學起癌物在引起細胞癌化之過程中必需先和控制細胞增殖之蛋白質結合，進而導致該蛋白質之斷裂 (Deletion)。此點可由下面之事實來說明。在 1966 年 Lotlikar 已證明了 Carcinogens 的確可以和蛋白質結合，同時並分解被結合之蛋白質之肽鍵 (Peptide bond)。另精胺酸之分子量為 9,000。而主要之啞啞蛋白質之分子量又恰好為 6,000 及 3,000。因此 Sorof 氏更認為控制細胞增殖之蛋白質為 H₂ 蛋白質，此種蛋白質亦即肝精胺酸酶。

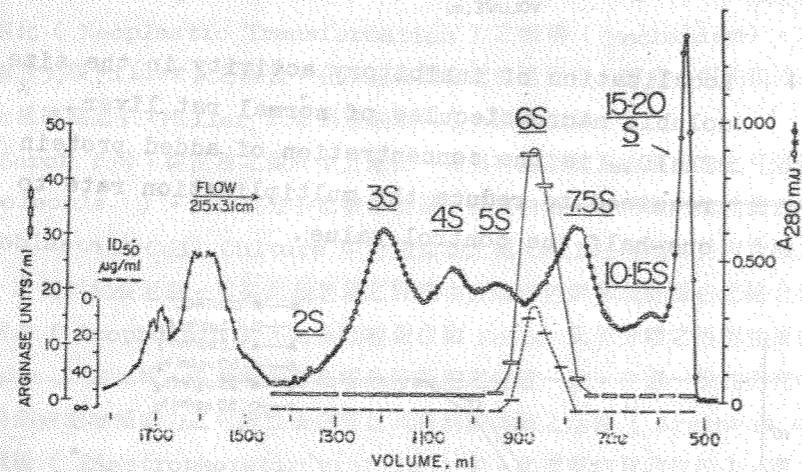


Fig 3 Localization of arginase and cell inhibitory activities at the 6S position of the molecular size profile of the soluble liver macromolecules of normal rat liver.

Miller 氏以具有強烈起癌性之胺基啞啞色素— 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'-Me-DAB) 飼養老鼠，發現兩星期後其肝臟中之啞啞蛋白質達到最高量。以後則逐漸減少。又 Mclean 等以相同之方法飼養老鼠，並在各不同之時間後將老鼠殺死，以測定其肝臟中精胺酸酶之活性。結果發現在實驗開始之一至二星期後該酶之活性達到最高。其值達對照組 (Control group) 之 110%。而後依飼養時間之加長其活性逐漸下降。當肝細胞完全癌化後則完全失去精胺酸酶之活性。筆者亦曾以 DAB 飼養 Long-evans 之鼠種，其精胺酸酶活性之變化亦和上述之結果相同。(圖四)。

雖然由上述之種種事實似乎可以解釋該控制細胞增殖之蛋白質和 H₂ protein 及精胺酸酶之關係。且學者們亦可在癌化之細胞中找出和 H₂ protein 性質相似之啞啞蛋白質。但有件使學者們感到迷惑的事實是當細胞完全癌化後，並不能從癌細胞中找到原先引起細胞癌化物質。到底那些起癌物質在細胞完全癌化後如何地從癌細胞中消失呢？此問題迄今學者們並不能提出令人滿意之答案。

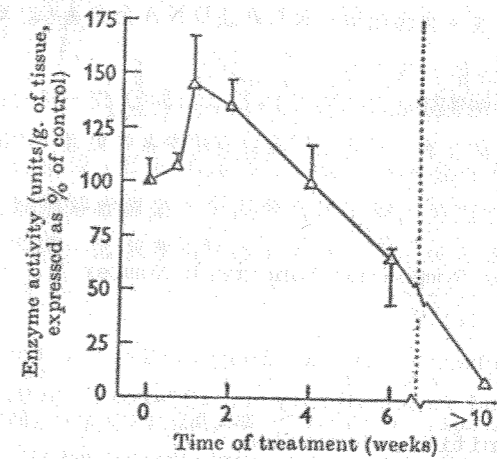


Fig4 Effect of feeding the carcinogen, 3-Me-DAB, on arginase activity in rat liver. Azo dye was fed at the standard level of 600 mg/Kg

至於以胺基啞啞色素飼養老鼠後，此類色素如何和蛋白結合呢？關於此問題在 1968 ~ 1969 年間 Lin 和 Miller 氏已從飼以胺基啞啞色素之鼠肝啞啞蛋白中分離出三種色素和氨基酸之結合物。即 3-(Homocystein-s-yl)-N-methyl-4-aminoazobenzene ; N-(3-Tyrosyl)-MAB 和 3-(3-Tyrosyl)-MAB。由此可知啞啞色素在起癌過程中必需先和目標蛋白 (Target protein) 之甲硫胺酸 (Methionine) 和酪胺酸 (Tyrosine) 結合。依據 Miller 氏實驗之結論，我們可推斷如啞啞色素和控制細胞增殖之蛋白質 (依 Sorof 氏為精胺酸酶) 中之酪胺酸結合，則可能導致此種蛋白質之活性消失 (Inactivation)。如和其分子中之甲硫胺酸結合，則不但會引起該蛋白質活性之消失；且可能導致該蛋白質分子之斷裂。

最後，讓我們再從細胞代謝 (Cell Metabolism) 之觀點，來討論以上有關化學起癌物質 (Chemical Carcinogens) 在起癌過程 (Neoplastic Transformation) 諸種假設之可能性。

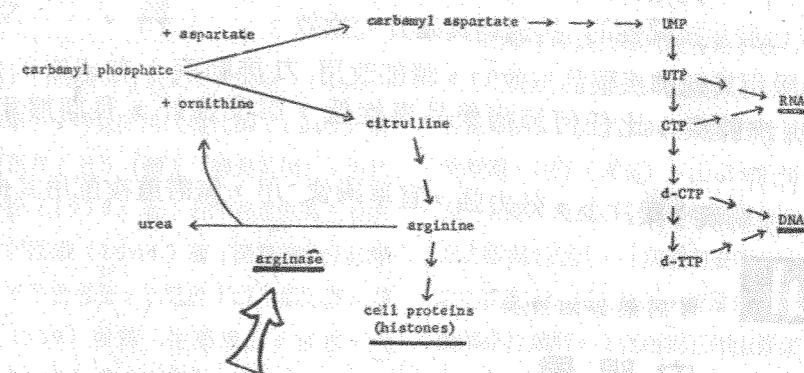


Fig5 Metabolic interrelations of the urea cycle and synthesis of pyrimidine nucleotides in mammalian liver.

由上圖，當細胞中之精胺酸酶因起癌劑之影響而失去其活性時，細胞中之精胺酸 (Arginine) 就趨向於蛋白質之合成 (Protein Biosynthesis)，此種合成亦包括和 DNA 結合之組蛋白 (Histone)。且由於精胺酸酶活性之降低，鳥胺酸 (Ornithine) 之生成也隨之降低。因此尿素環 (Urea Cycle) 之進行亦趨於遲緩。Carbamyl Phosphate 因為不能進入尿素環代謝，而趨向

Carbamyl Aspartate 之生成。也因此導致RNA及DNA合成速率之增加。因此可能導致細胞之癌化。

當然，此時對此類色素引起細胞癌化之機構（Mechanism）做一肯定性之結論為時尚早。且精胺酸酶迄今尚未能完全純化，因此，許多有待證實之問題更有賴學者們更進一步的研討。

參考文獻

1. The Wistar Institute Symposium Monograph Number 7. 15-34.
2. J.A Miller and E.C. Miller
Physico-Chemical Mechanism of Carcinogenesis The Terusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry I: 237-261. 1969. The Israel Academy of Science and Humanities, Jerusalem.
3. 林仁混、吳宗也私立中國醫藥學院年報，第二期
65 - 113 (1971)。
(作者：本學院生理化學講師)

承P 126

2. 藥學會理監事，會同各班幹部，請魏主任舉行檢討會，討論課程問題，以便改進或增求開新課。
3. 向院方請求增加補助經費，使系刊有充裕的經費。
4. 有關藥學會費繳款問題，維持原有數目收款，請院方於註冊通知單內書明。遲繳的同學於公佈欄公布名單，以催補繳。

Dipasic 最新肺結核治療藥

力排肺疾 臨床證明不論新症、舊症、成人、兒童、輕型、中型、重型或已發生抗藥性的 病例均具確實的療效。

凡服用其他肺疾藥品無效的，請即改用 力排肺疾）有絕對的療效。
（力排肺疾）比任何肺病藥品毒性低，耐受性好，長期服用絕不會引起任何副作用。

（力排肺疾）藥片小，效力強，宜單獨使用，無需重複配用其他肺疾藥品

Antul 胃病最新治療藥

安腸胃

適應症：

胃酸過多症，胃酸過少症，急性及慢性胃炎，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，消化不良，神經性的胃腸病，胃痛，妊娠嘔吐，合併胃酸過多，胃下垂，胃擴張。

Geistlich

瑞士吉士德大藥廠良藥



阿里山產 山薺菜之調查 甘偉松

山薺菜，即日本通稱之山葵，其根莖可入藥稱山葵根，為防腐殺菌藥，引赤發泡藥，解魚鳥肉中毒，外用治神經痛。因氣香而味辣，主供食用，現日本東京每日消費鮮品達一千公斤，可見日本人是如何酷嗜的了！

一、緣 起

客歲12月16日我國駐日本大使館經濟參事處來函經濟部商業司稱：「日本東京富士洋行株式會社來函并派人來處洽稱：該公司專門自外國進口食品，茲查我國阿里山產山薺菜品質優良，曾進口樣品并鑑定結果。甚合日人需要。目前鮮品每公斤價一千至五千日元。如在該地實施有計劃的收穫與栽培，每年可銷山薺菜粉五百至八百公噸，約合三、四百萬美元，惟該地屬國有林區，請主管機關核准益勝企業公司能進入該地區收穫栽培，以便將產品輸往日本等語。」經濟部曾將此寄送農復會徵詢意見，該會森林組楊組長志偉、戴技正廣耀4月10日乃函邀筆者於20日前往阿里山實地考察，爰將此行調查結果報告如後，以為計劃推廣栽培之參考。

二、名 稱

（種名）山薺菜，首見於明代朱橚（1406）著「救荒本草」，再見於清代吳其濬（1848）著「植物名實圖考」卷5（圖1 據吳其濬），近代則見於林崇智（1953）著「台灣省通志稿土地志生物篇」、胡昌熾（1964）著「園藝植物分類學」；至於日本學者專著，初見於下山、朝比奈、藤田三博士（1939）增補「生藥學」、宮本、大川二博士（1942）著「家畜有毒植物學」、牧野富太郎博士（1968）著「牧野新日本植物圖鑑」。

（學名）*Wasabia japonica* (Miquel) Matsum.

（異名）*Cochlearia Wasabi* Siebold;
Eutrema Wasabi (Siebold)

Maxim; *Alliaria Wasabi* (Siebold) Prantl; *Wasabia Pungens* Matsum.; *Lunaria japonica* Miquel; *Eutrema japonica* (Maxim.) Koidz.; *Wasabia Wasabi* (Siebold) Makino

（別名）山葵（日本學者通稱），甚至包括牧野富太郎博士（1958）於「增補牧野日本植物圖鑑」一書中，他并認為山薺菜係誤用；因此，筆者（1958）于「台灣藥用植物誌」，以及（1969）於「藥用植物學」，許鴻源博士（1970）於「藥用植物分類學」中均誤以山葵為種名。另外尚有山葵菜、山姜、蔞菜諸名，山東省呼萬年姜（本學院趙登庭先生語筆者）。

（日名）ワサビ (Wasabi)。

（英名）Japanese Horseradish。

三、產 地

山薺菜原產我國大陸各地；在日本之本州、九州、四國等地自生於深山溪旁，自古即供食用，因產量稀少，日人於280年前即行大量栽培至今。主產靜岡、長野（穗高）、山口、島根（三瓶）、奈良（吉野）及東京。其中靜岡縣伊豆半島天城山，自古即為名產地，今與駿河安倍川上游地帶為今日之主要產地，歷史悠久，產量亦多，近年信州南安曇郡亦行栽培，在關西稱石州山薺菜。

查台灣之引進栽培，始於民國三年，由東京大學演習林阿里山辦公處佐藤昌氏自日本宮城縣引進青山葵品種試種於阿里山。現本省之太平山、新八仙山、鞍馬山、花蓮、新竹、谷關、溪頭均有栽培。

按山薺菜為水生植物，普通之山薺菜稱「澤山薺菜」或「水山薺菜」，戴技正廣耀所稱：溪頭之