

에르릿히 복수암에 있어서 C¹⁴-초산염 대사

서울대학교 의과대학 생리학교실

정 원 근 · 이 상 돈

=Abstract=

Metabolism of C¹⁴-acetate in the Ehrlich ascites tumor

Won Kun Chun, and Sang Don Rhee

*Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University
Seoul, Korea*

Tissue homogenates of Ehrlich ascites tumor tissues and several normal tissue of mice were incubated separately in medium maintaining C¹⁴-acetate concentrations of 5, 10, 20, 30, 40, 50 and 60 mg%, in order to determine maximum oxidative rates of acetate. In every incubation experiments, respiratory CO₂ samples trapped by alkaline which was placed in the center well of the incubation blask were analyzed for total CO₂ production rates and their radioactivities.

The fractions of CO₂ from medium acetate to total CO₂ production rate were obtained with relative specific activities (RSA) which were calculated by ratio between specific activities (SA) of CO₂ and medium C¹⁴-acetate and CO₂ production rates from medium acetate were calculated from RSA and total CO₂ production rates.

Maximum plateau values of oxidative rates described above were determined at incubation experiments of various concentrations of medium acetate and compared the oxidative rates of acetate of tumor with those of normal tissues such as kidney, brain and liver.

Maximum platean values of total CO₂ production rates were obtained at acetate concentration of 20 mg% and represent 25.0±0.54 μM/hr/gm in the brain, 16.3±2.5 in the kidney, 9.1±1.78 in the liver and 11.5±3.2 μM/hr/gm in the ascites tumors. Substantial CO₂ yield was observed in the tumor tissues as in the normal tissues. On the other hand, plateau values of RSA were 25.7±1.04% in the brain, 9.1±0.72% in the kidney, 2.5±0.73% in the liver and 0.51±0.12% in the tumor tissues. CO₂ yields from the medium acetate, were 4.19 in the kidney, 2.28 in the brain, 0.228 in the liver and 0.059 μM/hr/gm in the tumor tissue. These show wide range even in the normal tissue but remarkable decrease in the tumor tissue. This fact means that further oxidation of acetate was inhibited remarkably in the tumor tissue.

서 론

일반적으로 종양조직의 합수탄소대사를 정상조직과 비교하면 현저한 차이점의 하나로서 젖산축적을 들 수 있다. 즉 유기성 환경하에서도 무기성 환경하에서와 같이 젖산생산이 정상조직과는 달리 증가 됨이 특징인 것이다. Greenstein¹⁾에 의하면 14종의 종양조직에서 유

기성환경하의 젖산생산율을 Warburg^{2,3,4,5)}등의 방법으로 측정한 바 Q_L⁰²(ul of co₂/mg of dry weight)는 6~24이며 그중 10종의 값은 10 이상이며 나머지 4종의 값도 6~9이라고 하였다. 한편 정상조직의 값은 모두 3 이하이며 비교적 무기적환경하에서 성장하는 태아조직에서도 평균 6이었다.

정상조직에서는 일반적으로 젖산이 에너지원으로 이

용됨으로 동맥젓산농도가 정맥농도보다 항상 높은 값을 보이나 종양조직에서는 관류정맥혈의 젓산농도가 동맥혈보다 높다는 점⁶⁾으로 보아 상당한 양의 젓산이 종양조직에서 생산됨을 볼 수 있었다. 이러한 현상은 조직학적조건 즉 종양조직에는 일반적으로 혈관분포가 적고 혈액순환이 느리다는 점^{2, 8)}으로 보아 순환장애로 인한 산소공급 결핍 때문에 초래되는 현상이라고 설명하였으나 차후 여러 실험을 통하여 당산화역제로 인한 생화학적 원인을 구명하게 되었다. 특히 Busch 등^{9, 10)}은 종양조직을 이식한 동물에 C¹⁴-포도당을 주입한후 TCA cycle의 중간대사물질을 chromatography로 분리하여 중간대사물질의 방사능을 측정함과 다른 정상조직의 값에 비하여 현저히 저하되었고 대부분의 방사능이 젓산에 함유됨을 발견하고 젓산 축적은 당산화역제로 인한 현상이라고 주장하였다.

본 교실에서는 이러한 암조직에 있어서의 당의 대사변조를 계통적으로 또는 산화경로를 분석하기 위하여 아래와 같은 실험을 통하여 당산화의 억제점을 구명하고자 노력하였다. 첫째 동물실험으로서 권등¹¹⁾이 관찰한 바와 같이 에르릿히 복수암 균등액을 C-1 및 C-6 포도당과 배양하였을 때 포도당에서 유래된 CO₂ 발생이 현저히 저하되었고 Bloom¹²⁾등의 원리에 따라 당산화경로를 분석한 바 포도당에서 유래된 대부분의 CO₂는 hexose monophosphate pathway (H.M.P)경로를 밟아 산화되고 기본적 당산화경로인 Embden Meyerhoff 및 TCA cycle(EMP-TCA)을 통한 CO₂ 발생은 포도당에서 유래된 CO₂ 발생의 7%에 불과 하였으므로 TCA와 같은 산화경로가 현저히 억제됨을 증명하였다. 들

제로 문등¹³⁾은 산화경로의 억제점을 구명하기 위하여 에르릿히 복수암 균등액을 C¹⁴-1, C¹⁴-2, 및 C¹⁴-3-젓산용매와 따로 배양하여 젓산 각탄소에서 유래되는 CO₂ 발생을 개별적으로 측정한 바 총 CO₂ 발생의 14%가 젓산의 C-1 탄소에서 유래되었으나 젓산의 C-2 및 C-3 탄소부터의 CO₂ 발생은 1% 이내로 현저히 억제됨을 보았다.

이상과 같은 실험성적은 Waker 255 세포암에서 구등¹⁴⁾이 관찰하였고 11종의 인체 암조직에서도 정도의 차이는 있었으나 암조직의 공통적인 특징으로서 관찰할 수 있었다. ^{15, 16)} 따라서 본교실에서는 이상과 같은 실험성적을 종합하여 다음과 같은 당의 산화경로를 예상케 하였다.

즉 그림 1에서 보는바와 같이 당은 암조직에서 쉽게 HMP 경로를 통하여 포도당의 C-1 탄소가 CO₂로 산화되고 일방 EMP의 열기성 대사경로를 통하여 3탄화합물로 분해된후 3탄화합물의 C-1 탄소는 oxydative decarboxylation을 받아 CO₂와 2탄화합물로 분해되지만 나머지 2탄화합물의 TCA cycle로의 incorporation이 억제됨을 예상케 하였다.

본 실험은 2탄화합물의 TCA cycle로의 incorporation의 억제현상을 직접 관찰하기 위하여 C¹⁴-acetate을 이용하여 에르릿히 복수암과 배양하였을때 C¹⁴O₂ 발생을 측정하여 정상조직과 비교함으로써 위 그림과 같은 암조직의 산화경로를 확고히 증명하고자 시도하였다.

실험 방법

1. 실험재료

에르릿히 복수종양 생쥐의 복수를 생쥐허리피부에 약 0.1 ml 주입한 후 1주내지 2주에 이식된 복수종양이 육안으로 직경 1cm 이상으로 성장된 생쥐를 선택하여 사용하였다.

매 실험에서 생쥐 10마리의 복수 종양조직을 같이 혼합하여(pooling)사용하였다. 동물을 단두로 희생시켜 종양조직을 적출하고 암조직중심부에 생긴 괴사조직은 제거하고 정확히 중량을 측정한 후에 10마리의 복수암조직을 같이 혼합하여 Krebs-Ringer-phosphate 완충용액(PH 7.4)을 첨가하여 glass homogenizer로 30ml의 조직균등액을 만들어 다시 5cc씩 6등분하여 C¹⁴-acetate 저장용액을 첨가 균등액내 C¹⁴-acetate 농도를 5, 10, 20, 30, 40, 50 mg%로 하여 배양하였다.

대조실험으로서 같은 생쥐에서 적출한 대뇌 뭉발 및 간 등 정상조직을 같은 방법으로 pooling하여 균등액

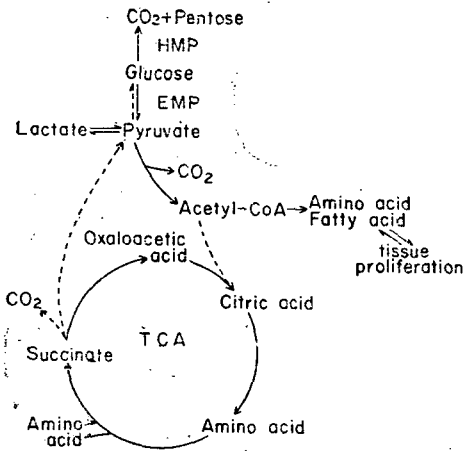


Fig. 1. Catabolic pathway of glucose in tumor tissue. —actual oxidative pathway inhibited pathway

을 만든 다음 6 등분하여 서로 다른 농도를 유지하는 C¹⁴-acetate 배지에 배양하였다.

2. C¹⁴-acetate 배지

C¹⁴-acetate 저장용액은 acetate-1-C¹⁴ 0.1 mc 에 비방 사성 초산염을 첨가 K-R-P 용액으로 희석하여 100 cc 로 만들어 C¹⁴-초산염농도를 100 mg % 가 되도록하여 사용하였다.

배실험마다 압조직 및 내조정상조직 균등액의 초산

제 1 표 각 조직균등액의 조성

배지초산염농도(mg%)	5	10	20	30	40	50
조직균등액용적(cc)	5	5	5	5	5	5
첨가 C ¹⁴ -acetate 저장 용액의 용적(cc)	0.5	1	2	3	4	5
K-R-P 용적 (cc)	4.5	4	3	2	1	0
최종조직균등액용적(cc)	10	10	10	10	10	10

염농도를 달리하여 배양하기 위하여 제 1 표와 같이 C¹⁴-acetate 저장용액을 6 등분한 조직균등액에 첨가하고 최종용적을 10 cc 로 만들어 배양하였다. 이때 배지 C¹⁴-acetate 의 specific activity(SA)는 저장용액의 값과 같고 30, 667 cpm/mc 이었다.

3. 일반실험조직

10 마리의 에르릿히 복수암생쥐의 압조직 및 정상조직을 약 5~10 gm 씩 적출한 직후 전기한 바와 같이 K-R-P 용액을 첨가 하면서 glass homogenizer 로 30 cc 의 조직균등액으로 만든 다음 5 cc 씩 6 등분하여 제 1 표에서 보는바와 같이 C¹⁴-acetate 저장용액을 넣어 균등액내 초산염농도를 조절하고 최후 균등액용적을 10 cc 로 만들어 따로 배양하였다.

균등액 배양실험에는 50 cc Erlenmeyer flask 밑면 중간에 직경 1 cc 높이 2 cm 의 유리관을 부착시킨 배양기를 사용하였다. 호흡 CO₂ 를 채취하기 위하여 배양기 중심관에 CO₂ free 2 N NaOH 1 ml 를 넣고 중심관 주위에 조직균등액을 넣어 고무마개로 밀봉하고 38° C 로 유지된 항온조(Dubnuff metabolic shaking incubator)에서 1 분에 60 회 정도의 좌우진탕을 하면서 3 시간 동안 양배하였다.

3 시간후 배양기를 항온조에서 꺼내어 냉장고에 하루밤 방치하여 조직에서 유리된 CO₂ 흡수를 완전히 한 다음 중심관으로 부터 CO₂ 를 흡수한 NaOH 용액 즉 Na₂CO₃ 시료를 될 수 있는한 공기와의 접촉을 적게하여 주사기로 빼내어 총 CO₂ 발생을 및 호흡 CO₂ 의 방

사를 측정하였다.

4. 화학조작 및 방사능 측정법

총 CO₂ 생산을 측정에는 배양기 중심관에서 채취한 Na₂CO₃ 시료를 0.3 N Ba₂Cl₂ 로서 Whatman No. 542 여과지 위에 BaCO₃ 로 정량적으로 침전시켜 건조시킨후 무게를 정확히 측정하고 이를 BaCO₃ 의 분자량으로 나누어 총 CO₂ 발생을을 계산하였다.

호흡 CO₂ 의 방사능측정에는 BaCO₃ 침전표본을 그대로 사용하여 endwindow-Geiger Müller counter 로 방사능을 측정하여 BaCO₃ 표본중의 탄소량으로 나누어 SA 를 계산하여 cpm/mgC 으로 표시하였다. 배지 acetate 의 SA 측정은 C¹⁴-acetate 저장용액 1 cc 을 Van Slyke-Folch²⁰⁾의 총 CO₂ 분해장치를 사용하여 모두 CO₂ 로 완전산화시켜 이를 다시 BaCO₃ 로 침전시킨 다음 Geiger Müller counter 로 총계수를 측정하고 BaCO₃ 의 탄소량으로 제하여 SA 를 cpm/mg C 로 표시하였다. BaCO₃ 을 이용한 방사능측정은 모두 자기흡수에 대한 보정을 하여 비교하였다.

5. 계산방법

총 CO₂ 발생을은 호흡 CO₂ 를 BaCO₃ 로 침전시킨 다음 BaCO₃ 을 정확히 평량하여 BaCO₃ 의 분자량, 배양 시간 및 균등액내 조직무게로 나누어 uM/hr/gm 로 표시하였다.

조직에서 발생한 CO₂ 의 SA 와 배지 acetate 의 SA 와의 비로 acetate 에서 유래된 CO₂ 발생의 총 CO₂ 발생에 대한 분률 즉 relative specific activity (RSA) 을 계산하였다.

Acetate 에서 유래된 CO₂ 발생을은 총 CO₂ 발생을에 RSA 값을 곱하여 산출하였다.

실험 성적

배지 C¹⁴-acetate 의 방사능을 일정하게 유지하고 acetate 농도를 5, 10, 20, 30, 40, 50 mg% 로 달리하여 에르릿히복수암 및 같은 생쥐에서 적출한 대뇌, 콩팥 및 간조직을 각각의 농도에서 3 시간 배양하였을때 총 CO₂ 생산을, RSA 및 acetate 에서 유래된 CO₂ 발생을을 측정하여 에르릿히복수암의 산화능을 정상 대조조직의 값과 비교한 바 다음과 같다.

첫째 총 CO₂ 생산을은 대뇌조직에서 5 mg% acetate 농도에서 18.1±1.55 uM/hr/gm 이며 10 mg% 에서 21.2±0.47, 20 mg% 에서 23.5±2.11, 30 mg% 에서 25.2±1.80, 40 mg% 에서 23.7±2.04, 50 mg% 에서

25.0±0.54 uM/hr/gm 로 10 mg% 이상의 acetate 농도에서는 배지 농도증가와 관계없이 비교적 일정한 값을

Table 2. Conversion of acetate into respiratory CO₂ in brain

Medium conce. of acetate (mg%)	Number of case	Total CO ₂ production rate (uM/hr/gm)	RSA (%)	CO ₂ from acetate (uM/hr/gm)
5	7	18.1±1.55	3.1±0.43	0.56
10	8	21.2±0.47	4.4±0.67	0.93
20	9	23.5±2.11	6.8±0.73	1.58
30	9	25.2±1.80	8.1±1.01	2.04
40	8	23.7±2.04	8.4±0.11	1.99
50	9	25.0±0.54	9.1±0.72	2.28

보였다(제 2 표). 콩팥에서는 5 mg% 초산염 농도에서 12.4±1.54, 10 mg%에서 11.5±0.92, 20 mg%에서 4.6±1.28, 30 mg%에서 14.0±0.46, 40 mg%에서 15.2±1.63, 50 mg%에서 16.3±2.50 uM/hr/gm 로 농도증가에 따라 총 CO₂ 생산율이 상승하고 20 mg% 이상의 acetate 농도에서는 비교적 일정한 평탄값을 보였다(제 3 표). 간조직에서는 5 mg% acetate 농도에서 5.0±1.21 이며 역시 배지농도 증가에 따라 CO₂ 생산

Table 3. Conversion of acetate into respiratory CO₂ in Kidney

Medium conce. of acetate (mg%)	Number of case	Total CO ₂ prod rate (uM/hr/gm)	RSA (%)	CO ₂ from acetate (uM/hr/gm)
5	8	12.4±1.54	9.2±1.86	1.14
10	9	11.5±0.92	13.3±0.36	1.53
20	10	14.6±1.28	23.3±2.44	2.40
30	9	14.0±0.46	27.3±4.63	3.82
40	9	15.2±1.63	28.3±2.07	4.30
50	8	16.3±2.50	25.7±1.04	4.19

율이 증가하고 20 mg% 이상의 농도에서 8 내지 9 uM/hr/gm 의 최대 평탄값을 보였다(제 4 표). 에프리트히복수암의 총 CO₂ 생산율은 5 mg% 초산염 농도에서 5.2±1.1 uM/hr/gm 이며 타조직에서와 같이 농도증가에 따라 급격히 증가하여 20 mg% 초산염 농도에 이르러 평탄값을 보이기 시작하고 최대평탄값은 11.5±3.2 uM/hr/gm 였다. 총 CO₂ 생산율을 각조직의 최대평탄값을 기준으로하여 비교하면 조직에 따라 차이가 있으나 현저한 차이는 볼수 없었고 특히 암조직에서 산화대사가 정상조직에 비하여 현저히 억제된 양상은 볼수 없었다.

Table 4. Conversion of acetate into respiratory CO₂ in liver

Medium conce. of acetate (mg%)	Number of case	Total CO ₂ Prod. rate (uM/hr/gm)	RSA (%)	CO ₂ from acetate (uM/hr/gm)
5	5	5.0±1.21	0.9±0.11	0.045
10	9	5.2±0.92	0.9±0.22	0.047
20	8	8.1±1.07	1.6±0.67	0.130
30	7	8.3±1.29	1.8±1.23	0.149
40	9	8.7±1.37	2.4±0.30	0.209
50	8	9.1±1.78	2.5±0.73	0.228

Table 5. Conversion of acetate into respiratory CO₂ in ascites tumor

Medium conce. of acetate (mg%)	Number of case	Total CO ₂ Prod. rate (uM/hr/gm)	RSA (%)	CO ₂ from acetate (uM/hr/gm)
5	9	5.2±1.1	0.29±0.08	0.015
10	11	8.1±2.1	0.35±0.07	0.028
20	7	11.5±2.3	0.38±0.05	0.044
30	8	10.8±2.7	0.47±0.08	0.050
40	10	11.7±2.9	0.48±0.10	0.056
50	10	11.5±3.2	0.51±0.12	0.059

초산염에서 유래된 CO₂ 발생의 총 CO₂ 생산율에 대한 분율 즉 RSA 값을 보면 총 CO₂ 발생율에서와 같이 배지초산염농도 증가에 따라 급격히 상승하고 30 mg%

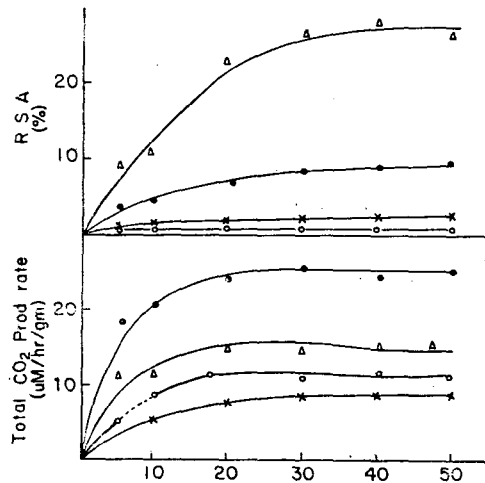


Fig. 2. Medium concentration of acetate (mg%) Conversion of acetate into CO₂ in various tissues
 ○—○: tumor, ×—×: liver,
 △—△: kidney, ⊙—⊙: brain

내외의 농도에서 최대 평탄값을 보였다(제 2 도 참조). 최대평탄값을 기준으로한 각조직의 RSA 값은 제 6 표에서 보는 바와같이 콩팥에서 25.7 ± 1.04 , 대뇌조직에서 9.1 ± 0.72 , 간에서 $2.5 \pm 0.73\%$ 인데 비하여 에르릿 허복수암에서는 현저히 저하되어 $0.51 \pm 0.12\%$ 에 불과하였다. 즉 복수암에서 호흡 CO_2 로의 산화과정에 초산염의 이용도가 현저히 억제됨을 볼수 있었다.

초산염에서 유래된 CO_2 발생율을 총 CO_2 생산율과 RSA 값으로부터 산출하여 비교한바 제 3 도에서 보는 바와 같이 각조직에서 배지 초산염농도 40 mg% 까지

분의 1, 대뇌값의 약 40 분의 1, 간의 약 4 분의 1 값에 불과하였다.

이상 성적을 종합하면 생체 각조직의 산화능력은 각 조직에 따라 차이가 있으나 암조직에서 현저히 저하된 증거는 없었다. 그러나 초산염의 호흡 CO_2 로의 산화과정에서 암조직의 RSA 값 및 초산염에서 유래된 CO_2 발생율이 정상조직에 비하여 월등히 저하된 것으로 보아 초산염의 산화가 암조직에서 현저히 억제됨을 증명할수 있었다.

고 찰

각조직의 호흡 CO_2 로의 산화과정은 총 CO_2 생산율에서 보는바와 같이 조직에 따라 현저한 차이가 있으며 대뇌, 콩팥, 간의 순으로 총 CO_2 발생이 저하 하였다. 이는 점으로 보아 조직활동율에 비례하여 총 CO_2 발생율이 증가하는 경향을 보였다. 에르릿 허복수암의 총 CO_2 발생율은 정상조직의 최저값을 보이는 간의 값과 비등한 점으로 보아 전체적인 산화대사는 정상조직에 비하여 큰차이가 없음을 지적할 수 있었다.

본 실험에 있어서 배지내 기질은 초산염 뿐이므로 이론적으로 호흡 CO_2 의 RSA 값은 100% 임을 예상하였으나 고농도의 초산염에서도 대뇌에서 9.1% 콩팥에서 25.7% 간에서 2.5%, 복수암에서 0.51% 의 최대 평탄값을 얻었을 뿐이다. 따라서 암조직뿐만 아니라 정상 조직에서도 초산염이외의 다른 기질이 산화대사에 크게 관여함을 보았다. 특히 복수암에 있어서 RSA 값이 1% 미만이라는 점은 정상조직에 비하여 초산염의 Krebs cycle 을 통한 CO_2 로의 산화분해가 현저히 억제됨을 의미한다. 특히 배지 초산염에서 유래된 CO_2 발생율은 정상조직에 비하여 현저히 저하되었고 호흡 CO_2 발생에 초산염이 전혀 이용되지 않은 인상을 주었다.

일반적으로 생체내 당의 산화경로는 포도당이 EMP 경로를 통하여 3 탄화합물로 분해한 다음 oxydative decarboxylation 을 입어 2 탄화합물 즉 acetate unit 가 되고 이는 다시 oxaloacetic acid 와 citric acid 를 형성하여 Krebs cycle 을 통하여 CO_2 로 완전 산화되는 경로와 당의 C-1 탄소가 우선적으로 CO_2 로 산화되는 HMP 경로를 들수 있는바, 서론에서 논의 한 바와 같이 암조직에서 공통적으로 당의 산화가 억제 된다는 사실을 계통적으로 분석하면

첫째 당에서 유래된 CO_2 의 대부분이 HMP 경로를 밟아 유래되고 EMP-TCA 경로를 통한 CO_2 발생은 당에서 유래된 총 CO_2 발생의 7% 에 불과하다는 권등¹⁴⁾ 의 실험성적으로 보아 HMP 경로의 억제작용을 볼수

Table 6. Maximum Oxidative rates of acetate in various tissues, CO_2 SA acetate

Tissue	Total CO_2 Prod rate ($\mu M/hr/gm$)	RSA (%)	CO_2 from acetate ($\mu M/hr/gm$)
Tumor	11.5 ± 3.2	0.51 ± 0.12	0.059
Liver	9.1 ± 1.78	2.5 ± 0.73	0.228
Brain	25.0 ± 0.54	9.1 ± 0.72	2.28
Kidney	16.3 ± 2.50	25.7 ± 1.04	4.19

는 농도 증가에 따라 상승하고 40 mg% 이상의 농도에서 평탄값을 이루게 되고 최고평탄값을 기준으로 하여 각조직 및 복수암의 초산염으로부터 유래된 CO_2 발생율을 보면 제 6 표에서 보는 바와 같이 콩팥에서 최고로 4.19, 대뇌에서 2.28, 간에서 $0.228 \mu M/hr/gm$ 이며 복수암에서는 $0.059 \mu M/hr/gm$ 로 콩팥값의 약 70

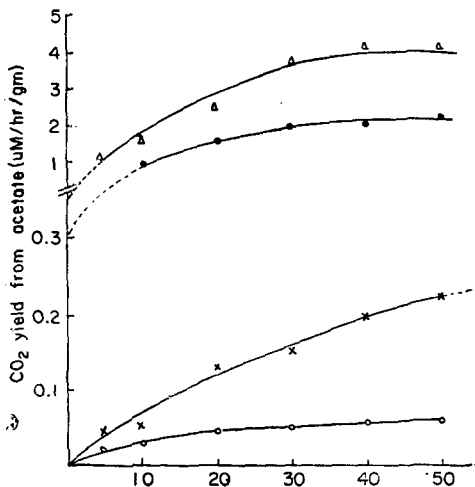


Fig. 3. Relation between CO_2 yield from acetate and medium concentration of acetate
 ○—○: tumor, ×—×: liver,
 △—△: kidney, ●—●: brain

없었다.

둘째로 EMP-TCA 경로를 보면 오래전에 Warburg 2,3,4 등이 발견 한 바와 같이 젖산축적이 암조직에서 증가 한다는 점으로 보아 혐기성해당경로 즉 EMP 경로는 쉽게 이루어져 당은 젖산과 같은 3 탄화합물로 분해 되고 다음 oxydative decarboxylation 을 입어 3 탄화합물의 C-1 탄소 즉 carboxyl 기 탄소는 쉽게 산화되어 CO₂ 로 분해된다는 사실을 문등¹⁶⁾에 의하여 밝힌바 있다. 따라서 암조직에 있어서 당이 2 탄화합물로 분해할때까지는 정상조직과 다름없이 이루어짐을 계통적인 실험에서 밝힐 수 있었다. 즉 암조직에 있어서의 당산화의 억제점은 2 탄화합물이하의 어느 단계에서 이루어짐은 의심할바 없으므로 제 1도와 같은 암조직의 당의 산화경로를 문등¹⁶⁾이 제창 하였다. 본실험은 이 모형을 재확인하기 위하여 2 탄화합물인 C¹⁴-초산염을 직접이용하여 각종 정상조직을 대조로 하여 초산염의 호흡 CO₂ 발생을 양적으로 측정 비교한 바 복수암에서 초산염에서 유래된 CO₂ 발생율은 대뇌의 약 70 분의 1, 콩팥값의 약 40 분의 1, 정상조직에서 가장 낮은 값을 보이는 간의 값의 약 4 분의 1로 현저히 저하됨을 보였으므로 암조직에 있어서 당의 산화는 제 1도와 같이 조직의 최종산화공통로인 Krebs cycle에서 현저히 억제됨을 재확인 할수 있었다.

총 괄

에르릿히 복수암 및 같은 생쥐에서 적출한 정상조직 즉 대뇌, 콩팥 및 간조직을 균등액으로 만들어 C¹⁴-초산염배지와 배양 하였을때 총 CO₂ 생산율, 배지 C¹⁴-초산염에서 유래된 CO₂ 발생율을 측정하여 암조직의 산화과정을 정상여러조직의 산화과정과 비교하였다. 각 조직에 있어서 초산염의 최대산화능력을 결정하기 위하여 여러 초산염농도에 같은 조직을 배양하고 최대평탄값을 얻은 다음 최대 평탄값을 기준으로하여 비교 관찰하였다.

첫째 총 CO₂ 발생율을 보면 각조직에서 최대평탄값은 배지초산염농도 20 mg% 내외에서 볼수 있었고 대뇌에서 최고로 25.0±0.54, 콩팥에서 16.3±2.5, 간에서 9.1±1.78, 복수암에서 11.5±3.2 uM/hr/gm 의 평탄값을 얻었다. 즉 암조직에서 간의 값과 비등한 점으로 보아 암조직에서 전체적인 산화대사는 억제된 증거를 볼수 없었다.

둘째로 초산염에서 유래된 CO₂ 발생의 총 CO₂ 생산율에 대한 비율 즉 RSA 값은 각조직에서 약 30~40 mg% 초산염배지에서 최대 평탄값을 보였고 콩팥에서 25.7

±1.04 대뇌에서 9.1±0.72, 간에서 2.5±0.73% 로 정상조직에서 상당한 양의 초산염이 호흡 CO₂ 로 이용되었으나 복수암에서 0.51±0.12% 로 초산염의 호흡 CO₂ 로의 이용율이 현저히 저하 되었다.

셋째로 초산염으로 부터의 CO₂ 발생율은 콩팥에서 4, 19, 대뇌에서 2.28, 간에서 0.228, 복수암에서 0.059 uM/hr/gm 로 역시 암조직에서 현저히 저하 되었다.

이상과 같은 실험성적으로 암조직에 있어서 당산화의 억제작용은 2 탄화합물의 TCA 경로로의 incorporation 이 억제되어 발생하는 현상임을 입증할수 있었다.

REFERENCES

- 1) Greestain, J.P.: "Biochemistry of Cancer" New York Academic press, 1954,
- 2) Warburg. O.: "Metabolism of Tumors" New York, Smith, 1931.
- 3) Warburg, O.: On the origin of cancer cells. Science 123:309, 1956.
- 4) Warburg, O., Pasener, K., and Negelein, E.: Uber den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Biochem. Z., 152:809, 1924.
- 5) Warburg, O., Wind, F., and Negelein E.: Uber den Stoffwechsel von Tomoren in Korper. Klin. Wochschr. 5:829, 1926.
- 6) Busch, H.: "Biochemistry of cancer cell" Acad., press, New York. London, pp. 318, 1962.
- 7) Algire, G.H., and Chalkley, H.W.: Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reactions of mice to wounds and normal and neoplastic transplants. J. Nat'l. Cancer Inst. 6:73, 1945,
- 8) Tannenbaum, A.: The cancer investigator, an evaluatio. Cancer Research, 17:547, 1957,
- 9) Busch, H., Fujiwara, E., and Leer, L.M.: Metabolic patterns for glucose-1-C¹⁴ in tissues of tumor bearing rats. Cancer Research, 20:50, 1960.
- 10) Busch, H., Hurlber., R.B., and Potter, V.R.: Anion exchange chromatography of acids of the citric acid cycle. J. Biol. Chem., 196-717, 1952.
- 11) Kwon C.R.: Metabolism of C¹⁴-1-glucose and C¹⁴-6-glucose by the Ehrlich Ascites tumor tissue Korean Journal of Physiology, 1:38, 1967.
- 12) Bloom, B., Stetten M.R. and Stetten, D.: evalu-

- ation of catabolic pathways of glucose in mammalia system. J. Biol. Chem* 204:681, 1953.
- 13) Moon, I.S., and Rhee, S.D.: *Catabolic pathway of oxidative metabolism of carbon atoms of lactate in the Ehrlich Ascites tumor. The Seoul J. of Med.* 7:93, 1966.
- 14) Ku, C. H. and S.D. Rhee.: *Oxidative metabolism of C¹⁴-glucose and C¹⁴-lactate in the Walker 256 tumor, Seoul J. Med.* 9:1, 1968.
- 15) Lee, B.K. and S.D. Rhee.: *Oxidative pathway of C¹⁴-glucose in various human cancer Korean J. physiol.* 2:23, 1968.
- 16) Lee, C.H., and S.D. Rhee.: *Oxidative metabolism of C¹⁴-lactate in various human cancer tissues, Korean J. Physiol.*, 3:11, 1968.