

婦人科悪性腫瘍における胎盤型 Leucine Aminopeptidase (P-LAP) の測定意義

浜松医科大学産婦人科

小 林 浩

静岡県西部浜松医療センター産婦人科

佐 倉 東 武

名古屋大学医学部産婦人科

倉 内 修 水 谷 栄 彦

The Significance of Serum Leucine Aminopeptidase (P-LAP) Determination in the Gynecological Malignancies

Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

Harutake SAKURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu

Osamu KURAUCHI and Sigeiko MIZUTANI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

概要 婦人科領域悪性腫瘍患者血清および組織中にて、腫瘍胎児性蛋白の一つと考えられる胎盤由来 Leucine Aminopeptidase (P-LAP) を測定し、腫瘍マーカーとしての意義を検討した。

(1) 良性腫瘍患者血清中の P-LAP 活性：非妊健常人、子宮筋腫および良性卵巣腫瘍血清中の P-LAP 活性はそれぞれ、 6.0 ± 2.4 , 6.9 ± 1.0 および $6.8 \pm 1.4 \text{ mg/dl/h}$ で、良性腫瘍患者と非妊健常人との間には有意差が認められなかった。

(2) 悪性腫瘍患者血清中の P-LAP 活性：子宮頸癌 I 期 6.7 ± 0.4 , II 期 9.0 ± 1.5 , III 期 10.4 ± 2.0 , IV 期 11.4 ± 1.9 および再発例 $13.9 \pm 4.3 \text{ mg/dl/h}$ で、卵巣悪性腫瘍 I 期 7.7 ± 0.6 , II 期 8.2 ± 1.5 , III 期 9.9 ± 1.6 , IV 期 13.2 ± 2.0 および再発例 $18.6 \pm 3.2 \text{ mg/dl/h}$ であった。したがって、子宮頸癌および卵巣悪性腫瘍では、III 期、IV 期と再発例で非妊健常人とくらべて統計的に有意な高値を示した。

(3) 血清 AFP, CEA および Ferritin との相関：血清 AFP とは相関係数 $r=0.084$, CEA とは $r=0.102$ で P-LAP とは相関関係が認められなかったが、Ferritin とは $r=0.613$ と相関関係が認められた。

(4) P-LAP 長期測定症例：悪性腫瘍患者 8 例の血清中 P-LAP 活性の連続測定を行ったところ、化学療法や放射線療法に反応し臨床症状が改善するときは P-LAP 値の下降傾向、臨床症状が増悪さらには死亡の直前には P-LAP 値の上昇傾向が認められた。

(5) 卵巣悪性腫瘍 6 組織型の腫瘍組織中 P-LAP 活性を測定したところ、Krukenberg 腫瘍 (3 例) を除く 5 組織型では、正常卵巣組織 ($4.9 \text{ nmol/min/mg protein}$) の約 2 倍の高値を示した。

以上より、胎盤由来 LAP (P-LAP) は婦人科領域悪性腫瘍の経過観察や予後判定に応用可能な臨床検査であることが示唆された。

Synopsis We determined Placental-Leucine Aminopeptidase (P-LAP) activity, one of the oncodevelopmental antigens, in sera and in tissues of patients with gynecological cancers. The incidence of P-LAP activity and clinical usefulness of the determination of serum P-LAP activity were studied.

1) The mean level in healthy non-pregnant sera used as controls was $6.0 \pm 2.4 \text{ mg/dl/h}$. The mean level of P-LAP activity in patients with benign tumors such as myoma uteri and benign ovarian tumor did not increase in comparison with the controls.

2) The mean level of P-LAP activity in patients with malignant tumor increased with advancing stages, and especially in advanced cervical and ovarian cancer, serum P-LAP levels were significantly higher than

in the controls.

3) Serum P-LAP activity correlated with the serum ferritin concentration ($r=0.613$), but not with the serum α -fetoprotein and serum carcinoembryonic antigen concentration.

4) Serial measurements of serum P-LAP activities in patients with gynecological cancer showed that serum P-LAP activity might reflect the progress of cervical and ovarian cancer.

5) Tissue P-LAP activities in 29 ovarian cancers were compared with those in normal tissues. Tissue P-LAP activities in 26 cases out of 29 increased to twice as high as the mean activities in 10 normal ovaries.

Our present results suggest the possibility of using P-LAP activity as one of tumor markers for gynecological malignant tumors.

Key words: Aminoamidase • Malignancy • Oncodevelopmental proteins • Tumor marker

結 言

1958年 Goldbarg et al. が人工基質 L-Leucyl- β -Naphthylamide を使用し, leucine aminopeptidase (LAP, arylamidase) を測定し, 膵癌患者血清にその活性上昇を報告¹⁹⁾して以来, LAP は各種の悪性腫瘍患者血清³⁴⁾および尿中にその上昇が報告されている⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾. しかしながら, LAP は健常人血清にも存在するし, 他の良性疾患のときにも血清中に上昇するため, 腫瘍患者血清中に上昇する LAP との区別は困難である⁸⁾¹⁰⁾.

LAP は妊婦血清中にも著増する⁴⁾. 我々はこの妊婦血清中に新たに出現する LAP (胎盤性 LAP, P-LAP) と非妊健常人血清中に存在する LAP の酵素化学的諸性質を検討し, その分別測定法を見出した³³⁾. すなわち, 妊婦血清中に新たに出現する P-LAP はメチオニン非感受性酵素であり, 胎盤のライソゾーム由来 (分泌顆粒) である. 一方, 肝由来と考えられ, 非妊健常人血清中に存在する LAP はメチオニン感受性である. したがって, 両者のメチオニンに対する態度の差を利用して, すなわちメチオニン添加により健常人血清中に存在する LAP を阻害除去することによつて, 妊婦血清中の P-LAP (メチオニン非感受性 LAP) を測定することが可能である. 我々は妊娠中の胎盤機能のマーカーとしての P-LAP 測定の有用性につき報告した³⁾²⁶⁾²⁷⁾.

腫瘍の生化学的表現形質の大きな特徴の一つは, 腫瘍胎児性蛋白 (onco-developmental proteins, carcino-embryonic proteins) の発現であり, 近年腫瘍発生機構の理解や解明の手がかりとして重要視されているばかりでなく, 腫瘍のマーカーとして, その生化学的, 免疫学的診断にも活用されている⁶⁾¹³⁾²⁰⁾. 胎盤型アルカリフォス

ファターゼ³¹⁾³⁸⁾, α -フェトプロテイン (AFP)²²⁾, carcinoembryonic antigen (CEA)¹²⁾²⁵⁾, human Chorionic Gonadotropin (hCG)¹¹⁾²³⁾がよく知られており, 最近ではフェリチン¹⁾²⁹⁾もその一つに数えられている. このような観点からも, P-LAP と腫瘍との関連性に興味を持たれる. 我々は婦人科悪性腫瘍組織における胎盤型 LAP の酵素化学的性質につき報告した²⁾. 今回, 婦人科悪性腫瘍患者血清および組織中の P-LAP 活性を測定し, 腫瘍マーカーとしての有用性につき検討した.

研究対象および方法

1974年 7 月より 1983年 12 月までの 9 年間に静岡済生会病院, 浜松医療センターおよび浜松医大産婦人科に入院加療し, 病理組織学的診断を行つた症例を対象とした. 対象患者は子宮筋腫 29 例, 卵巣腫瘍 (良性卵巣腫瘍 28 例, 悪性卵巣腫瘍 66 例) 94 例, 子宮頸部扁平上皮癌 68 例, 子宮体部腺癌 7 例, 外陰扁平上皮癌 3 例, 子宮平滑筋肉腫 2 例の計 233 例である. 子宮頸癌の臨床進行期分類は日本産科婦人科学会分類, 卵巣腫瘍および子宮体癌は FIGO 分類によつた. P-LAP 測定は, 人工基質 L-Leucyl-p-diethylanilide を使用し測定した. AFP は栄研 AFP キット, CEA はダイナボット社製 CEA-RIA キット, フェリチンは第 1 ラジオアイソトープ社製 SPAC-FERRITIN キットを使用した.

腫瘍組織中の P-LAP 活性は, 組織を生理的食塩水にて洗浄し, 可及的赤血球を取り除き, 2 倍量の生理的食塩水を加えホモジナイズし, 10,000 \times g 上清を粗酵素として測定した. なお, 開腹手術時あるいは剖検時摘出卵巣腫瘍組織中の P-LAP 活性は, 測定各部位により多少値に差を生じたため, 各組織とも異なつた場所 3 カ所より抽

出した上清の活性を測定し、その平均値を正常卵巢組織10検体30カ所より抽出したP-LAP活性と比較した。

成 績

(I) 良性腫瘍患者血清中のP-LAP活性

非妊健常人血清中のP-LAPは 6.0 ± 2.4 mg/dl/hである。子宮筋腫および良性卵巢腫瘍患者血清中のP-LAPはそれぞれ 6.9 ± 1.0 および 6.8 ± 1.4 mg/dl/hであり非妊健常人の値とくらべて有意差は認められなかった。

(II) 悪性腫瘍患者血清中のP-LAP活性

全例とも治療前の測定値を比較したものであるが、子宮頸癌各期の測定値はI期 6.7 ± 0.4 、II期 9.0 ± 1.5 、III期 10.4 ± 2.0 、IV期 11.4 ± 1.9 および再発例 13.9 ± 4.3 mg/dl/hであつた(図1)。また、卵巢癌各期におけるP-LAP値は、I期 7.7 ± 0.6 、II期 8.2 ± 1.5 、III期 9.9 ± 1.6 、IV期 13.2 ± 2.0 および再発例 18.6 ± 3.2 mg/dl/hであり(図2)、子宮頸癌・卵巢癌とも臨床進期が進むにつれてP-LAP値は漸増した。子宮頸癌では非妊健常人と比較して、III期、IV期($p < 0.01$)および再発例($p <$

0.005)で、また、卵巢癌ではIII期($p < 0.01$)、IV期および再発例($p < 0.005$)で統計的に有意な上昇が認められた。なお、症例数は7例と少ないが、子宮体部癌I期 8.2 ± 1.0 mg/dl/h、II期 7.7 ± 0.8 mg/dl/hであり、非妊健常人と比較して有意差を認めなかった。外陰癌3例でも 7.4 ± 0.3 mg/dl/hと有意差を認めなかった。一方、子宮平滑筋肉腫2例において 16.3 ± 2.4 mg/dl/h($p < 0.01$)と高値を示した。

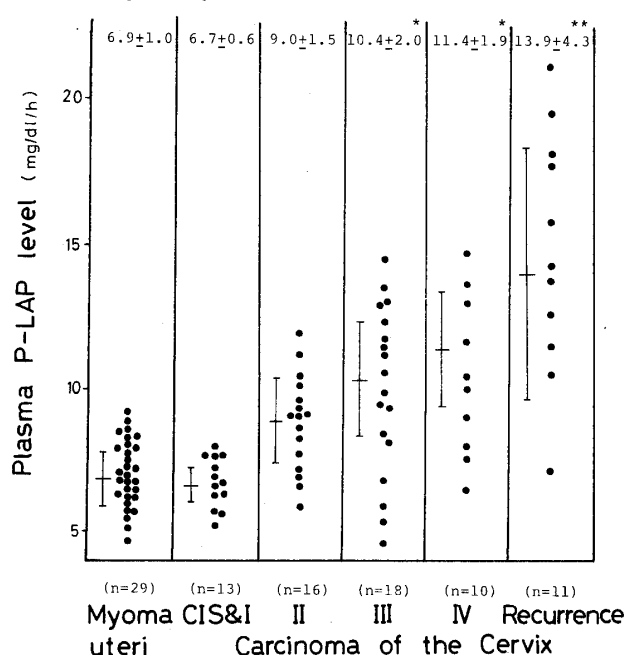
(III) 他の腫瘍マーカーとの相関

血清AFP値とは相関係数 $r = 0.084$ 、血清CEA値とは $r = 0.102$ とともに血清P-LAP活性とは相関関係は認められなかった。しかしながら血清フェリチン値とは $r = 0.613$ と相関関係が認められた(図3)。

(IV) P-LAP長期測定症例(表1、図4)

III期以上の卵巢癌4例、子宮頸癌再発2例、Krukenberg腫瘍1例および子宮肉腫1例についてP-LAPの長期連続測定を行つた結果を図4に示す。いずれも化学療法や放射線療法に反応し、臨床症状が改善するときにはP-LAPの下降傾向

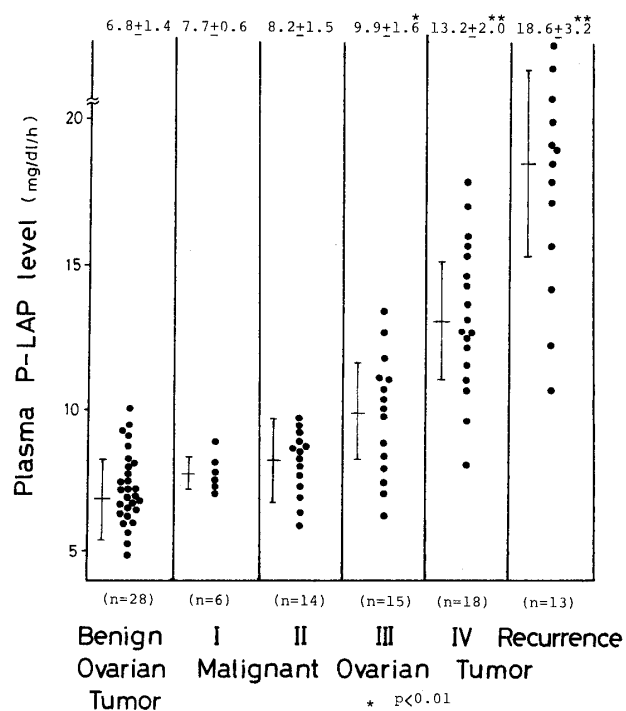
図1 Placental Leucine Aminopeptidase (P-LAP) activity in myoma uteri and cervical cancer



* $p < 0.01$

** $p < 0.005$

図2 Placental Leucine Aminopeptidase (P-LAP) activity in benign and malignant ovarian cancer



* $p < 0.01$

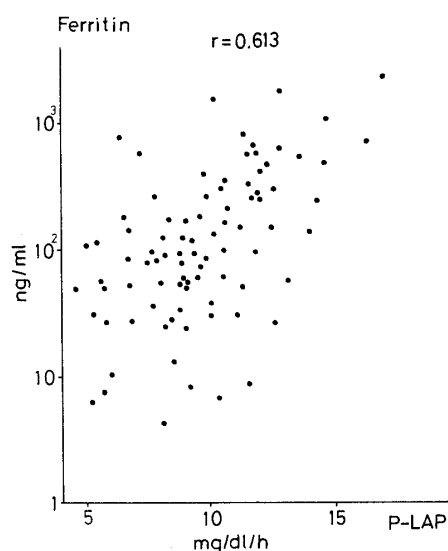
** $p < 0.005$

表 1 P-LAP 長期測定症例

case	age	diagnosis	histology	prognosis	therapy
1. M. F.	22	Primary gastric cancer Krukenberg's tumor	Borrman type IV adeno ca.	5month death	STH+BSO Chemotherapy METVFC(10)
2. M. S.	40	Cervical ca.(IIb)	Squamous cell ca.	8month death	Radiation 5400rads Chemotherapy METVFC(10)
3. A. T.	68	Ovarian ca.(IV) metastasis to mediastinum	Serouscyst adeno ca.	12month death	STH+BSO Chemotherapy METVFC(10) MANF(3) PAC(8)
4. S. N.	55	Ovarian ca.(IIIc)	Pseudomucinouscyst adeno ca.	8month death	Chemotherapy PAC(5) METVFC(7)
5. N. M.	56	Ovarian ca.(IV) virchow meta.	Pseudomucinouscyst adeno ca.	23month survival	STH+BSO Chemotherapy PAC(3) Radiation 4000rads
6. F. F.	33	Ovarian ca.(IIIc)	Papillary adeno ca.	11month death	SVH+BSO Chemotherapy MVC(10) picibanil
7. S. S.	65	Cervical ca.(II)	Squamous cell ca.	10month death	Panhysterectomy Radiation 5400rads bleomycin
8. M. Y.	47	Leiomyosarcoma of the uterus	Leiomyosarcoma	7month death	picibanil

STH: simple total hysterectomy, SVH: supravaginal hysterectomy, BSO: bilateral salpingo oophorectomy, METVFC: MMC 2mg. Endoxan 100mg. Toyomycin 0.5mg. Vincristin 1mg. 5-FU 250mg. and cylocide 40mg., MANF: MMC 4mg. Adriamycin 30mg. Neocarzinostatin 2000u. and 5-FU 250mg., PAC: Cisplatin 50mg. Adriamycin 50mg. Endoxan 500mg., MVC: MMC 2mg. Vincristin 2mg. and Endoxan 100mg.

図 3 Relationship between serum Ferritin and P-LAP in the malignant diseases



が認められるが、臨床症状が増悪するときや死亡の直前には P-LAP の上昇傾向が観察された。

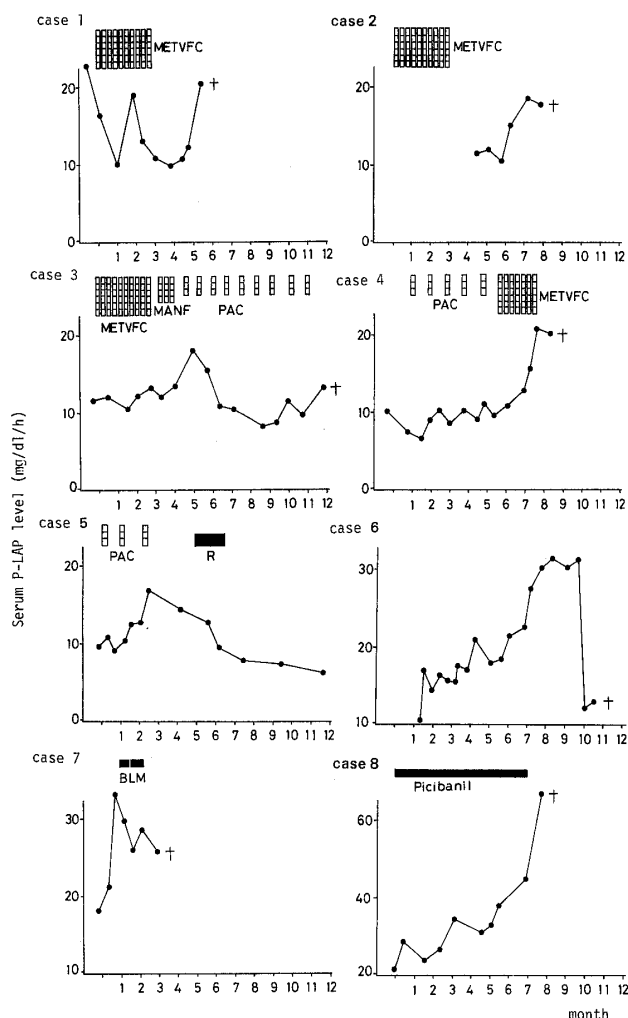
(V) 腫瘍組織内 P-LAP 活性 (表 2)

表 2 Tissue P-LAP concentration in the normal ovary and malignant ovarian tumors

tissue type	N	range (n mol/min/mg protein)	mean±S.D.
Normal ovary	10	3.4— 6.7	4.9±1.4
Serouscyst- adeno ca.	6	5.9—14.7	11.0±2.3
Pseudomucinous- cyst adeno ca.	11	4.2—18.1	11.4±3.1
Embryonal ca.	3	7.2— 9.5	8.5±0.7
Chorio ca.	3	6.9—15.8	11.7±3.6
Dysgerminoma	3	9.6—18.9	12.9±4.5
Krukenberg's tumor	3	3.5— 9.3	6.0±1.4

正常卵巢組織内 P-LAP 活性は 4.9 ± 1.4 nmol/min/mg protein であるのに対し、卵巢悪性腫瘍組織内 P-LAP 活性は各組織型別に測定すると、漿液性嚢胞腺癌では 11.0 ± 2.3 、粘液性嚢胞腺癌 11.4 ± 3.1 、卵巢胎児性癌 8.5 ± 0.7 、絨毛癌 11.7 ± 3.6 および Krukenberg 腫瘍 6.0 ± 1.4 nmol/min/

図4 Relationship between serum P-LAP level and clinical course



mg protein を示した。Krukenberg 腫瘍を除くと悪性腫瘍内 P-LAP 活性は正常卵巢組織内活性にくらべ1.7~2.6倍の高値を示した。卵巢悪性腫瘍の組織型別による組織中の P-LAP 活性の差違は明白ではなく、また、組織中 P-LAP 活性と血清 P-LAP 活性は相関しない場合が多かった。

考 案

婦人科悪性腫瘍患者血清および組織中の P-LAP 活性を検討した今回の成績から、①婦人科悪性腫瘍患者血清中の P-LAP 活性測定は、早期発見のためにはあまり有意義とは考えられないが、その臨床進行期と血清 P-LAP 活性との間に関連性が認められた。②悪性腫瘍患者血清中 P-LAP 活性の連続測定により、その病態のモニタリングに役立つことが示唆された。

Blum et al.⁹⁾, Kalinkov et al.²¹⁾は最近 LAP と同系酵素と考えられる cystine aminopeptidase (CAP) を卵巢癌や子宮体部癌患者血清中で測定し、その早期診断や second look operation の適否の決定に有用であると報告している。我々は、P-LAP と CAP の酵素化学的諸性質を比較検討した結果から、P-LAP と CAP とは同一のものであることを証明している⁵⁾³⁶⁾。したがって、P-LAP 測定による悪性腫瘍の早期発見の点では、我々の成績と Blum et al.や Kalinkov et al.とは異なつたものとなつた。

LAP は Goldbarg 以来、各種の悪性腫瘍、とくに転移性肝癌、胃癌などの血清および尿中にその活性上昇が報告されている。しかしながら、これらの報告は総 LAP 活性を測定したにとどまる。岸野は胃癌の肝転移患者血清中に著明な CAP 活性の上昇を報告している。したがって、各種の悪性腫瘍患者血清中の総 LAP と P-LAP 活性の比較検討は興味ある問題であり、今後の検討が待たれる。

P-LAP は胎盤のライソゾーム酵素である。正常細胞の再生や悪性腫瘍細胞の増殖過程にライソゾームは重要な働きをすることが知られている¹⁷⁾³⁰⁾³⁹⁾。また、悪性腫瘍の浸潤や転移におけるライソゾーム酵素の意義を強調する考えもある¹⁸⁾²⁴⁾³⁵⁾。また、腫瘍組織中のライソゾーム酵素活性はその正常組織中の活性より一般的に高値を示すことが知られている¹⁴⁾¹⁵⁾²⁸⁾³⁷⁾。事実、我々の今回の成績からも腫瘍組織中の P-LAP 活性は健常卵巢組織中の P-LAP 活性のほぼ 2 倍の値を示した。しかし、血清中 P-LAP 活性と腫瘍組織中 P-LAP 活性は相関しない場合が多かった。

動物実験ではあるが、腫瘍組織中に上昇したライソゾーム酵素がその血中へ逸脱する現象が観察されている³²⁾。今回の成績から臨床進行期と P-LAP 活性上昇との間に関連が認められたことは、本酵素が胎盤ライソゾーム酵素であることを考え併せると興味深い事実である。

今回検討した腫瘍マーカーの中で P-LAP はフェリチンとのみ相関性が認められた。

Fishman et al.¹⁶⁾はこれらの癌胎児性蛋白を、①

carcinofoetal, ② carcinofoetoplacental および, ③ carcino-placental の 3 群に分類している。この分類を本酵素に適用するならば、胎盤型アルカリフォスファターゼなどと同様に③に含まれるものと推定される。

腫瘍マーカーの条件の一つとして絨毛性腫瘍における絨毛性ゴナドトロピンや肝癌における AFP の如くその癌特異性の高いことがあげられる。確かに P-LAP 活性の測定は、その癌特異性の点では腫瘍のスクリーニングテストとしては不十分である。しかしながら、他の腫瘍マーカーとの組み合わせにより癌の診断率を向上し得ることは期待できる。この意味において、P-LAP にしろ CAP にしろ、腫瘍患者血清中におけるこれら胎盤性アミノペプチダーゼ測定の意義を強調したい。さらに本酵素の測定は簡便かつ迅速に行えることもあり、腫瘍患者に長期連続測定を行い、その経過観察や予後判定に有用な臨床検査であると考えられる。

稿を終るに臨み、種々御援助ならびに御指導頂いた浜松医大産婦人科川島吉良教授ならびに名古屋大学医学部産婦人科友田 豊教授に深謝致します。

文 献

1. 小林 浩, 佐倉東武, 水谷栄彦: 婦人科悪性腫瘍(卵巣癌, 子宮頸癌)とフェリチン, 胎児・胎盤組織フェリチンレベルとの関連より. 日産婦誌, 35: 47, 1983.
2. 水谷栄彦, 大矢正算, 吉野昌孝, 能登裕志, 稲本裕, 佐倉東武, 須藤 満, 早川 秀, 川島吉良: Placental Leucine Aminopeptidase (P-LAP) の生理的意義. 産婦の世界, 30: 1181, 1978.
3. 水谷栄彦, 吉野昌孝, 大矢正算, 平田文雄, 小林敦子, 服部秀樹: 熱安定性および L-Methionine 阻害による胎盤性 LAP と非胎盤性 LAP の区別. 臨床病理, 24: 931, 1976.
4. 能登裕志, 稲本 裕, 佐倉東武, 水谷栄彦, 川島吉良: 胎盤由来ロイシンアミノペプチダーゼの精製とアンジオテンシン分解活性. 日本臨床代謝学会雑誌, 16: 219, 1979.
5. 佐倉東武, 小林 浩, 林 賛育, 水谷栄彦, 山本達海, 川島吉良: 癌, 胎盤特異的蛋白質としての oxytocinase. 産婦の世界, 33: 901, 1981.
6. Abelev, G., Perova, S., Khramkova, N., Postnikova, Z. and Irlin, Y.: Production of embryonal globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation, 1: 174, 1963.
7. Arst, H.E., Manning, R.T. and Mahlox, D.: Serum leucine aminopeptidase activity: Findings in carcinoma of the pancreas, pregnancy and other disorders. Am. J. Med. Sci., 236: 598, 1959.
8. Banks, B.M., Pineda, E.P., Goldberg, J.A. and Rutenburg, A.M.: Clinical value of serum leucine aminopeptidase determinations. The New Engl. J. Med., 263: 1277, 1960.
9. Blum, M. and Sirota, P.: Serum cystineaminopeptidase and leucine-aminopeptidase activity in women with benign and malignant uterine and ovarian tumor. Isurael. J. Med. Sci., 13: 875, 1977.
10. Brunner, G., Sommer, J. and Katterman, R.: Uber das Verkalten der sog. Leucineaminopeptidase (LAP) im Serum unter Verwendung verschiedener substrate. Klin. Wschr., 46: 541, 1968.
11. Campbell, K.L., Byrne, P.B., Jonassen, J.A., Landefeld, Y.D., Quasney, M.W., Sanders, M.M. and Midgley, A.R.: Differential processing of the two subunits of human chorionic-gonadotropin by Granulosa cells. II. in Vitro Studies. Endocrinology, 109: 1858, 1981.
12. Couch, W.D.: Combined effusion fluid tumor marker assay, carcinoembryonic antigen (CEA) and human chorionic gonadotropin (hCG), in the detection of malignant tumors. Cancer, 48: 2475, 1981.
13. Dobryszczyka, W., Warwas, M., Gerber, J. and Ujec, M.: Serum enzymes in ovarian carcinoma. Neoplasma, 26: 737, 1979.
14. Dzialoszynski, L.M., Frohlich, A. and Kroll, J.: Cancer and arylsulphatase activity. Nature, 212: 733, 1966.
15. Fishman, W.H. and Bigelow, R.: A comparative study of the morphology and glucuronidase activity in 44 gastrointestinal neoplasms. J. Natl. Cancer Invest., 10: 1115, 1950.
16. Fishman, W.H., Sasaki, M. and Singer, R.M.: Carcinoplacental isoenzyme: Ultrastructural studies in ovarian cancer and regan and non-regan isoenzyme producing HeLa cell lines. Tumor. Res., 8: 135, 1975.
17. Fortak, W.: The histochemical investigation of the liver regeneration after its partial resection. Folia Morphol., 1: 59, 1959.
18. Giralddi, T., Nisi, C. and Sava, G.: Lysosomal enzyme inhibitors and antimetastatic activity in the mouse. Eur. J. Cancer, 13: 1321, 1977.
19. Goldberg, J.A. and Rutenburg, A.M.: The

- colorimetric determination of leucine aminopeptidase in urine and serum of normal subjects and patients with cancer and other diseases. *Cancer*, 11 : 283, 1958.
20. Gold, P. and Freedman, S.O. : Demonstration of tumor specific antigen in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. *J. Exp. Med.*, 121 : 439, 1965.
 21. Kalinkov, D. and Buchholz, R. : Early primary diagnosis of ovarian cancer and detection of recurrence by serum cystine aminopeptidase assay. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138 : 1148, 1980.
 22. Kodama, T., Kameya, T., Hirota, T., Shimosato, Y., Ohkura, H., Mukojima, T. and Kitaoka, H. : Production of alpha-fetoprotein, normal serum protein, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer. *Cancer*, 48 : 1647, 1981.
 23. Landefeld, T.D., Byrne, M.D., Campbell, K.L. and Midgley, A.R. : Differential processing of the two subunits of human choriogonadotropin (hCG) by granulosa cells. I. Preparation and characterization of selectively labelled hCG. *Endocrinology*, 109 : 1851, 1981.
 24. Latner, A.L., Longstaff, E. and Turner, G.A. : Anti-tumor activity of aprotinin. *Br. J. Cancer*, 30 : 60, 1974.
 25. Malkin, A., Kellen, J.A., Lickrich, G.M. and Bush, R.S. : Carcinoembryonic antigen (CEA) and other tumor markers in ovarian and cervical cancer. *Cancer*, 42 : 1452, 1978.
 26. Mizutani, S., Inamoto, Y., Sakura, H. and Kawashima, Y. : Estimation of placental leucine aminopeptidase in abnormal pregnant sera. *Acta Obstet. Gynaec. Jpn.*, 31 : 493, 1979.
 27. Mizutani, S., Yoshino, M., Oya, M., Noto, H., Inamoto, Y., Sakura, H. and Kawashima, Y. : A comparison of angiotensinase and placental leucine aminopeptidase during normal pregnancy. *Clin. Biochem.*, 12 : 50, 1979.
 28. Monis, B., Banks, B. and Rutenburg, A.M. : α -D-Glucuronidase activity in malignant neoplasms of man. A histochemical study. *Cancer*, 13 : 386, 1960.
 29. Mori, W., Asakawa, H. and Taguchi, T. : Antiserum against leukemia cell ferritin as a diagnostic tool for malignant neoplasma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 55 : 513, 1975.
 30. Nagatsu, N., Inokuchi, K., Iwaki, A., Yukaya, H. and Kobayashi, M. : Lysosomal enzyme β -glucuronidase. Release from regenerating liver after partial hepatectomy. *Arch. Surg.*, 11 : 919, 1976.
 31. Nathanson, L. and Fishman, W.H. : New observation on the regan isoenzyme of alkaline phosphatase in cancer patients. *Cancer*, 27 : 1388, 1971.
 32. Ottoson, R. and Sylven, B. : Changes in the dipeptidase and acid proteinase activities in blood plasma of mice carrying ascites tumors. *Arch. Biochem. Biophys.*, 87 : 41, 1960.
 33. Oya, M., Yoshino, M. and Mizutani, S. : Molecular heterogeneity of human placental aminopeptidase isozymes. *Experientia*, 31 : 1019, 1975.
 34. Phillips, R.W. and Manildi, E.R. : Abnormal serum isoenzyme of leucine aminopeptidase (LAP) in malignant neoplastic disease. *Cancer*, 34 : 350, 1974.
 35. Poole, A.R. : Tumor lysosomal enzymes and invasive growth. In *Lysosomes in Biology and Pathology*, Vol. 3, (ed., J.T. Dingle), 303. Amsterdam, North-Holland, 1973.
 36. Sakura, H., Lin, T.Y., Doi, M., Mizutani, S. and Kawashima, Y. : Purification and properties of oxytocinase. A metalloenzyme. *Biochem. Int.*, 2 : 173, 1981.
 37. Shamberger, R.J. and Rudolph, G. : Increase of lysosomal enzymes in skin cancer. *Nature*, 213 : 619, 1967.
 38. Sussman, H.H., Weintraub, B.D. and Rosen, S.W. : Relationship of ectopic placental alkaline phosphatase to ectopic chorionic gonadotropin and placental lactogen. *Cancer*, 33 : 820, 1974.
 39. Yokoyama, H.O., Tsuboi, K.K., Wilson, M.E. and Stowell, R.E. : Histochemical studies on regenerating mouse liver. *Lab. Invest.*, 2 : 91, 1953.

(No. 5540 昭59・6・15受付)