

# 家兎骨髓体外液体培養に関する研究

## 第二編

### 家兎骨髓体外液体培養に及ぼす各種アミノ酸の影響

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木 潔教授）

岩 崎 一 郎

〔昭和31年5月3日受稿〕

#### 目 次

- |  |  |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 序 論</li> <li>2. 実験材料並に実験方法             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 実験材料</li> <li>2) 実験方法                 <ol style="list-style-type: none"> <li>A) 細胞浮游液の作成</li> <li>B) 各種アミノ酸溶液の作成</li> <li>C) 培養方法</li> <li>D) 赤血球, 有核細胞, 網状赤血球及び Hb 量の測定</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>3. 実験成績             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) フェニールアラニンの添加</li> </ol> </li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>2) トリプトファーンの添加</li> <li>3) ヒスチチンの添加</li> <li>4) L-メチオニンの添加</li> <li>5) チステインの添加</li> <li>6) dl-ヴァリンの添加</li> <li>7) ロイチンの添加</li> <li>8) イソロイチンの添加</li> <li>9) パニールチンの添加</li> <li>10) ミノファーゲンCの添加</li> <li>4. 総括並に考按</li> <li>5. 結 論</li> </ol> |
|--|--|

#### 1. 序 論

トリプトファーンを初めとして2, 3のアミノ酸が血液形成, 就中血色素形成に関与している事は明らかであり, これを実証する幾多の実験が行われている。即ち, トリプトファーンが血色素形成に関係のある事は古武教授門下の種々の研究により明らかとされている所で, 貧血に陥つた動物にトリプトファーンを注射すれば, その恢復の著しく促進される事を, 平沢<sup>14)</sup>が成熟家兎について, 岡川<sup>28)</sup>が犬について, 辰井<sup>37)</sup>が海猿について夫々実験を行い確認している。辰井<sup>37)</sup>は更にトリプトファーンが成熟海猿の血毒性貧血時に増加した赤血球網織状物質の恢復を促進せしめる事を認めており, 玉田<sup>34)</sup>はトリプトファーンのカフェニールヒドラチン貧血家兎の赤血球網織状物質及び血色素の恢復に及ぼす影響を, 浜田<sup>8)9)10)</sup>は白鼠について, トリプトファー

ン投与の貧血恢復に及ぼす影響を夫々観察している。又尾河<sup>27)</sup>は家兎についてトリプトファーン製剤の網状赤血球及び Hb 量に対する影響を観察し, 鎌田<sup>18)</sup>は同じく家兎について, トリプトファーンの瀉血貧血時の Hb 量, 血中鉄量の回復に及ぼす影響を観察している。トリプトファーン以外のアミノ酸についても, 田村<sup>36)</sup>が各種アミノ酸を家兎に対して皮下注射を行い, その赤血球数に及ぼす影響をみており, 本間<sup>15)</sup>はアミノ酸溶液の静注により血毒性並に瀉血貧血家兎の血球数, Hb 量に及ぼす影響を, 井上<sup>17)</sup>は各種アミノ酸溶液の家兎の血中鉄量に及ぼす影響を夫々観察している。血中鉄量の増減は Hb の合成に関係が深いと考えられるから, これらアミノ酸の血中鉄量に対する影響は一考に価するものであろう。榊原<sup>31)</sup>はチスチン, チステインの白血球増加に及ぼす影響をみており, 福井<sup>16)</sup>は各種アミノ酸の白血球機能, 即ち, 遊走速度及び

貪喰能に及ぼす影響を観察している。更に原、斧田<sup>11)</sup>はレ線による白血球減少に対するチステチン製剤の白血球の再生能促進作用を認めている。

各種アミノ酸の造血作用に及ぼす影響以外に、組織生長に及ぼす影響に関する実験も多数みられる。即ち、宮尾<sup>24)</sup>は鼠癌の生長について、牧野<sup>22)</sup>は白鼠に発癌させた腫瘍の発育について、夫々各種アミノ酸の影響をみている。前田等<sup>21)</sup>は動物飼育試験によつてトリプトファン、ヒスチチン等の生長促進作用を観察している。

外国に於ても、Sebrell<sup>32)</sup>が出血性貧血を惹起した幼若白鼠に対して蛋白欠乏食を与えておき、次で之に必須アミノ酸を添加投与して、その添加の貧血恢復状態に対する影響を観察しており、Hall等<sup>7)</sup>は天竺鼠について実験を行い或種のアミノ酸の欠乏が網状赤血球数の減少を惹起せしめることを認めている。更にBorsook<sup>3)</sup>等は放射性アミノ酸を利用して、グロビン生成に利用されるアミノ酸の状態を観察しており、更に家兎の網状赤血球は媒質より種々のアミノ酸を摂取して蛋白質に incorporate する事を証明している。Nizet等<sup>26)</sup>は出血性貧血及び蛋白欠乏食の投与によつて貧血に陥つた犬に就て流血中の網状赤血球の成熟に対するアミノ酸の影響を *in vitro* で実験を行つている。

以上の諸家の実験より、アミノ酸が組織生長に関与する所大であり、造血機能に対しては、特に重要な影響を与える事がわかる。然しながら之等の実験は動物に対するアミノ酸投与の方法が、経口或は注射によるものであり、又その影響の判定は流血中の赤血球数、白血球数、網状赤血球数或はHb量の変化の測定によるものが殆んどである。造血機能に対する影響は、一大造血臓器である骨髓に於て著しいものがみられるであろう事は明らかであるから、直接骨髓にアミノ酸を与えてその影響を観察する事は実に有意義な事であろう。かかる観点より Hays<sup>13)</sup> は特殊の遠沈用試験管を用いて骨髓の体外培養を行い、網状赤血

球の消長に及ぼすトリプトファンの影響を観察しており、本邦でも、小池<sup>19)</sup>がアミノ酸を欠如させた媒質の中で家兎骨髓の液体培養を行い、Hbの消長に及ぼすアミノ酸の影響をみており、又骨髓生体外培養(被覆培養)により直接骨髓機能に及ぼすアミノ酸の影響を観察しているのは、教室田村<sup>25)</sup>、亘理<sup>38)</sup>、角南<sup>33)</sup>による実験のみである。然し乍ら、三者の実験は白血球に対する影響の観察であり、Hays<sup>13)</sup>は網状赤血球のみに関する実験であり、小池<sup>19)</sup>も又Hbの消長のみを観察しており、赤血球系細胞の消長と、Hbの消長とを同時に観察している実験は之をみない。従つて私は家兎骨髓体外液体培養を行い、小池の実験とは逆に各種アミノ酸を直接骨髓浮游液に添加して、その赤血球数、有核細胞数、網状赤血球数、Hb量の消長に対する影響を観察して、次の如き成績を得たので諸賢の批判を仰ぐものである。

## 2. 実験材料並に実験方法

1) 実験材料 体重1.5kg内外の幼若家兎の大腿骨、脛骨及び上腕骨骨髓を用いる。

### 2) 実験方法

#### A) 細胞浮游液の作成

骨髓を取り出し、之をGey氏第一液に投入してホモゲナイズして骨髓細胞浮游液を作り、之を遠心沈澱し、上澄を棄ててGey氏第一液をもつて猶数回洗滌遠沈を繰返し、出来た沈澱を葡萄糖を含みぬタイロード液に入れて細胞浮游液を作る。

#### B) 各種アミノ酸溶液の作成

小池氏の行つた全卵に準じた全アミノ酸の混合割合(第1表参照)に従つて、添加する各アミノ酸の量を決定した。即ち、細胞浮游液の100cc中に、上記割合で全アミノ酸を混合したものの20%、2%、0.2%の溶液100cc中に当然含まれるべき各アミノ酸個々の量が存在する様にした。例えば全卵のトリプトファンは混合割合が23%であるからその20%溶液中(100cc)に含まれるべき量は $2.3g \times \frac{20}{100} = 0.46g$ である。従つて、細胞浮游液2cc

第 1 表

	馬Hbの組成	Nizetの混合割合	小池の混合割合
Arginine	3.65	4.0 (L)	11.6(DL)
Methionine	1.00	3.1(DL)	6.2 (L)
Phenylalanine	7.70	6.1(DL)	9.5(DL)
Lysine	8.51	6.1 (L)	13.5 (L)
Histidine	8.71	4.1 (L)	4.0 (L)
Tryptophane	1.70	2.5(DL)	2.3 (L)
Isoleucine	0	5.6(DL)	12.0 (L)
Leucine	15.40	11.2 (L)	13.8 (L)
Valine	9.10	10.1(DL)	11.0(DL)
Threonine	4.36	7.6(DL)	7.4(DL)
Glycine	5.60	5.1	3.8
Alanine	7.40	5.1(DL)	—
Serine	5.80	7.6(DL)	—
Asparagine 酸	10.60	6.1(DL)	—
Glutamin 酸	8.50	7.6(DL)	—
Tyrosine	3.03	4.0 (L)	6.8 (L)
Proline	3.90	3.1	—
Cystine	0.45	1.0	3.6
Cysteine	0.56	—	—

中には  $0.46g \times \frac{2}{100} = 9.2mg$  を添加すればよい訳である。細胞浮游液 1.8cc に対してアミノ酸溶液 0.2cc を添加する様にしたので、トリプトファン溶液はタイロード液 20cc に 0.92g を溶解したものを作り、順次それを 10 倍、100 倍に稀釈し、その各溶液 0.2cc を細胞浮游液に添加した。以下他の各アミノ酸もこの例にならつて溶液を作成した。但し、チスチンは溶解し難いのでチスチン製剤であるパニールチンを使用した。又グリチルリチン、チスチン及びグリシンを含むミノファーゲンCを用いてその影響をも観察した。

C) 培養方法

ワールブルグ検圧計用の特殊 boottle に細胞浮游液 1.8cc と各濃度の各種アミノ酸溶液 0.2cc を加えたものを入れ、之をワールブルグ検圧計にかけて振盪培養を行う。

D) 赤血球、有核細胞、網状赤血球及び Hb 量の測定

何れも培養開始前及び培養開始後 3 時間毎に 9 時間目迄測定を行う。測定方法は第一編血清添加の際に行つたと同様の方法によつた。

以上の実験操作はすべて無菌的に行うことを必要とすることはさうまでもない。

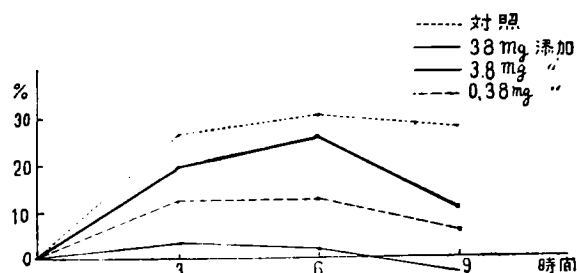
3. 実験成績

1) フェニールアラニンの添加  
(実験番号 Nr. 3, 4, 5, 6) (第 2 表及び第 1 図参照)

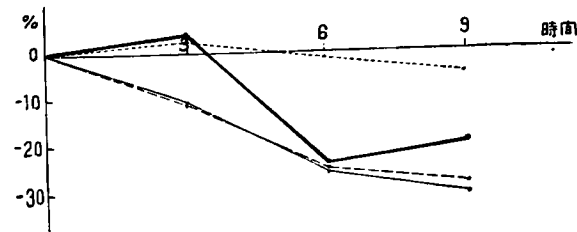
Nr. 3:

フェニールアラニン 38mg を添加する場合には、赤血球数は培養開始前の 187000 より培養 3 時間後に 192000 とやや増加の傾向をみせるが、6 時間後には 189000 と減少を示し、9

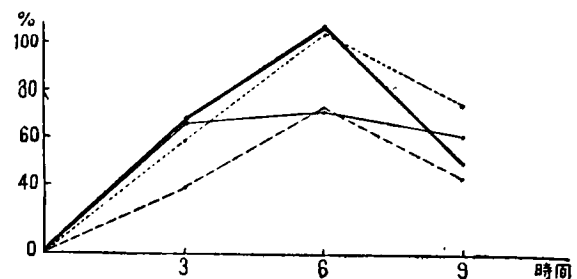
第 1 図 フェニールアラニン添加赤血球増加率



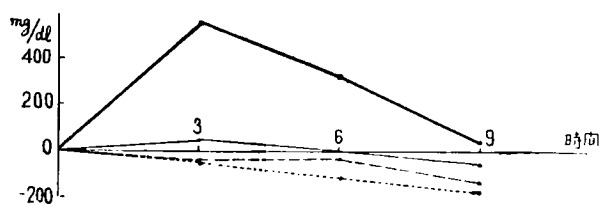
有核細胞増加率



網状赤血球増加率



Hb 増加量



第2表 フェニールアラニン添加

	Nr.3	赤血球数	有核細胞数	網状赤血球	Hb量	Nr.5	赤血球数	有核細胞数	網状赤血球	Hb量
		×10 <sup>9</sup>	×10 <sup>2</sup>	%	mg/dl		×10 <sup>9</sup>	×10 <sup>2</sup>	%	mg/dl
0	38mg 添加	187	680	41	395	38mg 添加	148	471	34	290
3		192	574	49	447		155	480	80	343
6		189	423	54	395		154	360	75	290
9		168	375	50	290		152	341	70	190
0	3.8mg 添加	170	524	40	395	3.8mg 添加	146	562	34	290
3		202	460	50	1225		171	604	83	615
6		218	390	75	980		186	408	96	500
9		219	376	43	865		153	426	77	190
0	0.38mg 添加	208	756	49	865	0.38mg 添加	145	412	37	290
3		236	450	50	865		164	430	72	240
6		237	375	69	865		164	355	93	290
9		228	372	53	740		149	320	85	190
0	対 照	200	810	40	865					
3		250	760	50	865					
6		256	740	65	740					
9		254	700	56	740					
	Nr.4					Nr.6				
0	38mg 添加	150	560	40	395	38mg 添加	142	600	25	290
3		154	480	64	447		145	521	29	343
6		150	420	81	395		146	500	32	290
9		148	400	79	395		135	480	30	290
0	3.8mg 添加	167	532	39	395	3.8mg 添加	140	600	27	290
3		200	658	68	865		170	583	35	865
6		208	400	85	557		172	491	39	615
9		169	486	71	290		148	490	30	190
0	0.38mg 添加	147	430	32	395	0.38mg 添加	142	570	25	290
3		168	441	46	290		157	520	29	240
6		160	372	57	290		160	441	30	240
9		157	366	38	190		146	420	28	190
0	対 照	155	450	36	395					
3		198	501	70	290					
6		205	480	89	290					
9		198	470	75	190					

時間後には 168000 と減少著しくなる。有核細胞数に於ては培養前の 68000 より 3 時間後 57400, 6 時間後, 9 時間後に夫々 42300, 37500 で血清添加の場合と同様に減少の一端を辿る。網状赤血球は培養前の 41%より, 3, 6, 9 時間後に夫々 49%, 54%, 50%と変化する。Hb 量は培養前の 395mg/dl より 3 時間後 447mg/dl とやや増加をみるも, 6 時間

後には 395mg/dl で旧に復し, 9 時間後には 290mg/dl で反つて減少を来している。

次で, 3.8mg を添加したものでは赤血球数は培養前の 170000 より 3 時間後 202000, 6 時間後 218000, 9 時間後 219000 と漸増の傾向を認め, 有核細胞数では, 培養前より 3 時間毎に夫々 52400, 46000, 39000, 37600 と時間の経過と共に減少を示している。網状赤血球

は培養前の40%より3時間後50%、6時間後75%、9時間後43%である。特異なのはHb量の変化であつて培養前の395mg/dlより3時間後に1225mg/dlとなつて830mg/dlの著増をみ、6時間後にも980mg/dl、9時間後865mg/dlで何れも著しい増加を示している。

0.38mgのフェニールアラニンを添加する場合には、赤血球数の増加は培養前の208000より3、6、9時間後に各々236000、237000、228000で漸増傾向を示し、有核細胞数は減少の一途を示している。網状赤血球数は培養前の44%より3、6、9時間後各々50%、69%、53%を示す。Hb量は培養前の865mg/dlから3時間後865mg/dlで増減なく、6、9時間後に各々865mg/dl、740mg/dlで漸減の傾向を示している。

対照にリンゲル液を加えて培養を同時に行うが、之では赤血球数は培養前より、3時間毎に夫々200000、250000、256000、254000と漸増、有核細胞は81000、76000、74000、70000と漸減、網状赤血球は40%、50%、65%、56%と変化し、Hb量は培養前より順次に865mg/dl、865mg/dl、740mg/dl、9時間後に740mg/dlと減少の傾向を示す。

Nr. 4, 5, 6 之等の例でも実験成績はNr. 3のものと同様の傾向を示した。

以上を総合するとフェニールアラニン38mgの添加は、赤血球数の増加率に於ても、有核細胞の推移傾向においても、又網状赤血球の増加率に就ても、何れも対照より劣り、Hb量のみが3時間値でやや増加の傾向を示す。3.8mgの添加では赤血球数、有核細胞数の推移共に対照に近い傾向をとり網状赤血球の増加率に至つては対照に殆んど等しい値をとる。Hb量の増加は特に著明である。0.38mgの添加では赤血球数の増加は38mg添加より高値をとるが猶対照に比して劣り、有核細胞は略々38mg添加と同様の値をとつて経過するも、網状赤血球はその増加率38mg添加より劣る。Hb量の増加は之をみなかつた。従つて高濃度の38mg添加ではやや細胞増生を抑制し、低濃度の0.38mg添加でも同様抑

制的になるが、適当な濃度3.8mg添加では細胞増生は対照と略々同様に行われ、Hb合成のみが驚く程促進されるものと考えられる。

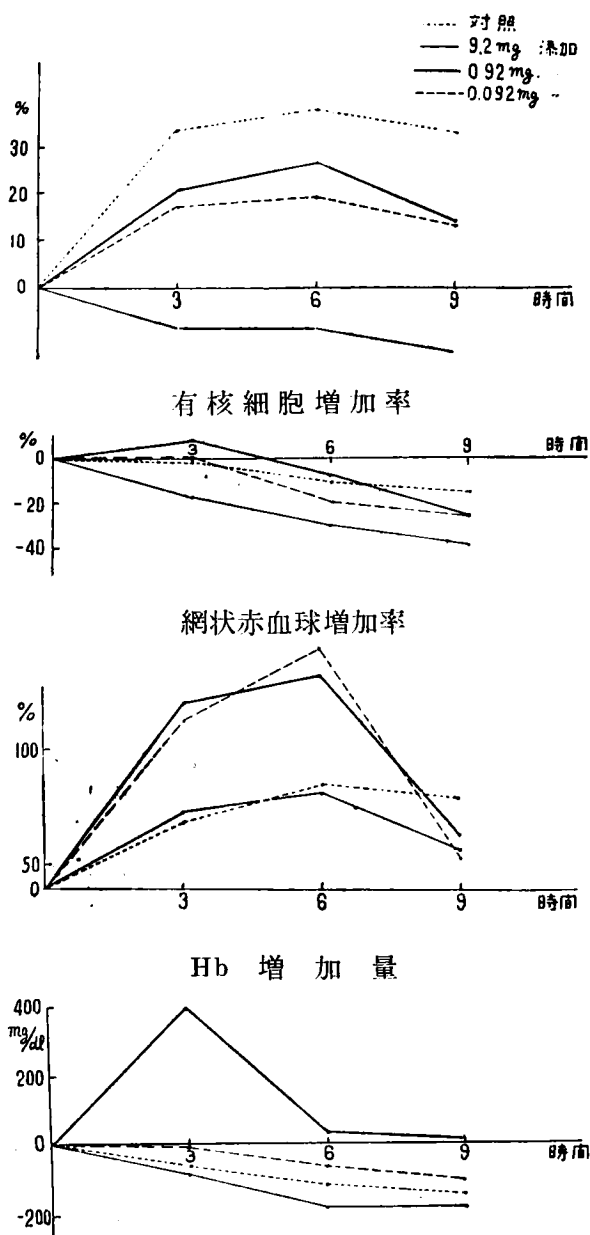
2) トリプトファンの添加

(実験番号 Nr. 9, 10, 11, 12) (第3表及び第2図参照)

Nr. 9 :

トリプトファン9.2mg添加の場合：赤血球数は培養前の188000より3時間毎に夫々130000、147000、126000と減少をみた。有核細胞数に於ても培養前の71600から3時間毎に57800、35200、36000と減少をみている。

第2図 トリプトファン添加  
赤血球増加率



第3表 トリプトファン添加

Nr. 9		赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl	Nr. 11		赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl
0	9.2mg 添加	188	716	48	615	9.2mg 添加		152	470	26	500
3 st.		130	578	60	615	155		415	52	395	
6		147	352	69	500	147		390	48	290	
9		126	360	54	500	140		321	44	290	
0	0.92mg 添加	181	690	57	615	0.92mg 添加		163	558	24	500
3		214	654	90	1225	183		582	52	865	
6		213	488	98	980	211		450	60	290	
9		215	463	77	980	166		378	34	290	
0	0.092mg 添加	204	620	46	865	0.092mg 添加		134	416	33	500
3		230	548	64	865	176		465	79	557	
6		225	280	71	740	167		397	85	500	
9		226	300	59	740	157		384	41	500	
0	対 照	182	700	45	615						
3		220	690	60	615						
6		230	641	60	500						
9		225	600	58	500						
Nr. 10						Nr. 12					
0	9.2mg 添加	135	400	16	615	9.2mg 添加		147	500	17	500
3		130	320	33	500	147		420	28	395	
6		127	295	35	448	142		385	30	290	
9		125	280	29	448	139		301	28	290	
0	0.92mg 添加	148	400	14	615	0.92mg 添加		150	465	17	500
3		185	502	46	980	192		470	30	740	
6		188	508	50	500	200		420	32	615	
9		175	318	26	500	180		390	32	500	
0	0.092mg 添加	127	422	17	615	0.092mg 添加		148	470	18	500
3		144	482	53	500	181		420	29	557	
6		141	435	59	500	196		396	33	500	
9		135	376	38	448	177		320	26	395	
0	対 照	140	423	17	615						
3		225	400	35	500						
6		210	365	40	500						
9		200	350	39	448						

網状赤血球は培養前の48%から3時間後60%、6時間後69%、9時間後54%と増加している。Hb量は培養前の615mg/dlから3時間後615mg/dlで変化なく、6時間、9時間後に何れも500mg/dlを示した。

トリプトファン0.92mg添加の場合：赤血球数は培養前の181000より、3時間後214000、6時間後、9時間後夫々213000、

215000となり対照に近い増加率を示した。有核細胞数は培養前の69000から3時間毎に65400、48800、46300と減少を示している。網状赤血球は培養前の57%から3時間毎に夫々90%、98%、77%となつている。Hb量は培養3時間後に1225mg/dlを示して培養前の615mg/dlに比べて著しい増加を来している。6時間、9時間値は何れも980mg/dlであつ

た。

トリプトファン0.092mg添加の場合：赤血球数は0.92mg添加時には劣るが或程度の増加をみている。有核細胞数は時間の経過と共に減少をみている。Hb量は0.92mg添加と異り、増加をみず培養前の865mg/dlより3時間後865mg/dlで、6、9時間後には夫々740mg/dlを示して減少をみている。

対照（リンゲル添加）：赤血球数は培養前及び培養後3時間毎に夫々182000、220000、230000、225000を示してトリプトファン添加せるものの何れよりも高い増加率を示している。有核細胞数は培養前の70000より3時間毎に夫々の値69000、64000、60000を示して減少をみる。網状赤血球は培養前の45%より夫々60%、60%、58%と変化している。Hb量は培養前の615mg/dlより、3時間値615mg/dl、6時間値、9時間値夫々何れも500mg/dlを示して増量をみない。

Nr. 10, 11, 12 何れも9.2mg添加では赤血球数の増加をみず、Hb量の増量もみない。網状赤血球は0.92mg、0.092mg添加のものより増加率が低値で、有核細胞数の変化は著変をみない。0.92mg添加ではNr. 9と略々同様の結果を示し、Hb量の増量の特異とする。0.092mg添加では矢張りNr. 9と同様、赤血球数の増加率では0.92mgの添加のものに劣るが、網状赤血球では之と略々同様の増加率を示し、Hb量も3時間値に於てやや増加をみるものもある(Nr. 11, 12)。

即ち、トリプトファン9.2mgの添加は細胞増生、Hb合成を抑制し、0.92mg添加では細胞増生は対照には劣るが、相当程度の増生がみられ、Hb量の増加に至つては著しいものがある。0.092mg添加では細胞増生は0.92mg添加のものより更に劣るも、Hb量の増加が僅かながらみられる例もある点より、Hb合成に対してはやや促進的な傾向を有すると考えられる。又、0.92mg、0.092mgの添加の際には網状赤血球の増加率が対照より相当高値を示すことは注目に値する。

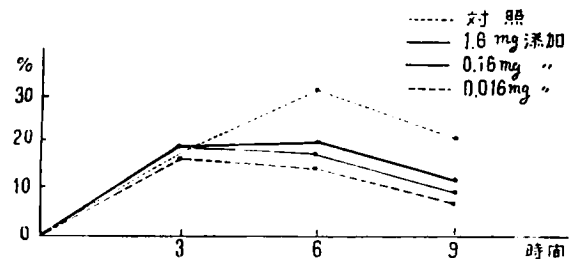
3) ヒスチジンの添加

(実験番号 Nr. 13, 14, 15, 16) (第3図及び第4表参照)

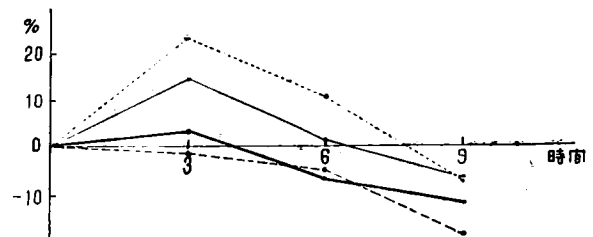
Nr. 13

1.6mg添加の場合：赤血球数は培養前200000を数えたものが培養開始後3時間毎に259000、260000、277000と増加を示し、有核細胞数も培養前の40800より3時間後に52600、6時間後、9時間後に夫々39600、45500と増加傾向を僅かながら示した。網状赤血球は培養前の35%より3時間毎に夫々85%、95%、38%と変化した。Hb量は培養前の980mg/dlより、3時間後に1225mg/dl、6時間後1162

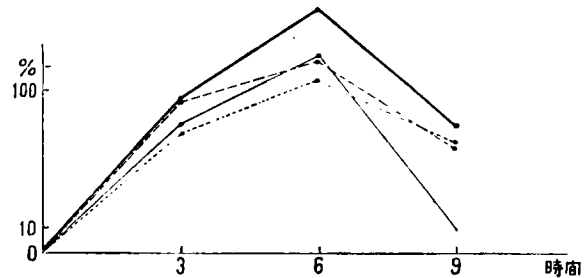
第3図 ヒスチジン添加  
赤血球増加率



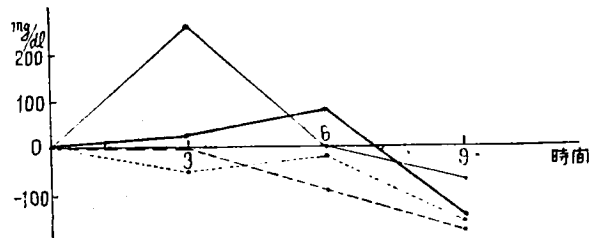
有核細胞増加率



網状赤血球増加率



Hb 増加量



第4表 ヒ ス チ チ ン 添 加

	Nr. 13	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl	Nr. 15	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl
0	1.6mg 添加	200	408	35	980	1.6mg 添加	146	398	40	395
3 st.		259	526	85	1225		165	578	54	615
6		260	396	95	1162		173	548	60	190
9		277	455	38	980		163	422	32	190
0	0.16mg 添加	230	530	41	980	0.16mg 添加	126	334	36	395
3		265	594	64	980		149	343	81	395
6		267	490	79	1225		150	328	102	343
9		239	480	52	865		147	305	76	190
0	0.016mg 添加	229	418	37	865	0.016mg 添加	127	350	37	395
3		265	414	67	865		151	367	72	395
6		250	417	70	802		148	344	81	290
9		242	312	48	740		142	326	77	190
0	対 照	202	399	36	865					
3		252	618	62	865					
6		284	536	76	923					
9		262	440	66	740					
	Nr. 14					Nr. 16				
0	1.6mg 添加	170	500	16	500	1.6mg 添加	133	356	35	395
3		196	511	32	740		157	300	47	740
6		165	434	50	290		164	295	55	615
9		126	382	22	290		150	280	40	500
0	0.16mg 添加	152	324	19	500	0.16mg 添加	135	350	32	395
3		194	380	43	500		155	288	56	500
6		193	333	65	615		159	270	60	395
9		178	297	32	290		149	254	55	290
0	0.016mg 添加	165	396	19	500	0.016mg 添加	130	350	32	395
3		201	413	45	500		147	306	50	395
6		197	397	63	395		149	287	48	290
9		170	342	34	290		140	246	45	190
0	対 照	162	431	17	500					
3		180	400	29	395					
6		197	373	35	395					
9		185	320	25	290					

mg/dl, 9時間後 980mg/dl と増加を示した。

0.16mg 添加の場合：赤血球数は培養前より3時間毎に230000, 265000, 267000, 239000 と増加を示す。増加率は1.6mg添加の場合よりやや劣る程度である。有核細胞数は1.6mg添加時と同様に3時間後にやや増加の傾向をみている。6時間値, 9時間値では減少を来した。網状赤血球数は培養前の41%より, 3

時間毎に64%, 79%, 52%と変化し, Hb量は3時間値では変化をみないが6時間値で1225mg/dl と約245mg/dlの増量をみた。9時間値は再び865mg/dlとなつて115mg/dlの減少をみた。

0.016mg 添加の場合：赤血球数は0.16mg添加時と略々同様の増加を示し, 有核細胞数は3時間値に於ても増加をみなかつた。網状



赤血球数の変化には特別なものを見ず、1.6mg, 0.16mg 添加時と略々同様の变化を示した。Hb 量は3時間値に於ても、6時間値に於ても増量を示すことなく減少の一途を辿つた。

対照：赤血球数の増加率はヒスチチン添加の何れのものよりやや高値を示し、有核細胞数も増加の傾向が著しかつた。網状赤血球数の変化については特別な所見をみない。Hb 量は6時間値にて約58mg/dlの増加をみている。

Nr. 14, 15, 16 :

何れの例でも各濃度のヒスチチン添加による変化は、赤血球数、網状赤血球数、Hb 量の変化は Nr. 13 と略々同様の結果を得た。又、有核細胞数も Nr. 16 の培養前の35600より3時間後に30000、6時間後、9時間後に夫々29500、28000と減少をみた例の他は何れも Nr. 13 と同様に大なり小なり増加の傾向を示した。

即ち、ヒスチチンの添加は1.6mg, 0.16mg, 0.016mg 何れの添加でも赤血球増生、網状赤血球の増加率には大差をみず、Hb 量の増量のみが1.6mg, 0.16mg 添加で促進されている。之は1.6mgの添加で特に著しいものがある。有核細胞の増加が3時間値においてみられ、之は対照よりも低値を示すものではあるが、他のアミノ酸の添加実験では殆んど認められない点よりみれば、本アミノ酸の白血球系細胞に対する影響にも一考を要すると思える。

4) L-メチオニンの添加

(実験番号 Nr. 17, 18, 19, 20) (第4図及び第5表参照)

Nr. 17

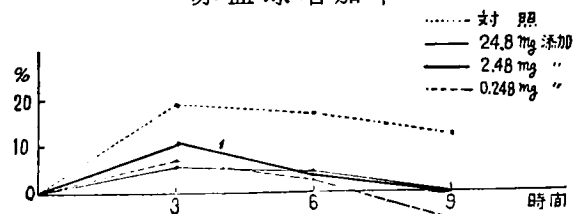
24.8mg 添加の場合：本例に於ては、対照では赤血球の増加をみるにも不拘、L-メチオニン添加によつて反つて赤血球は減少を来し、培養前の173000より3時間後に171000となり、以下時間の経過と共に減少して行つた。有核細胞数も増加はみられなかつた。網状赤血球は対照よりやや増加率が大きである。Hb 量は増量することなく、時間的に減少を来し

た。

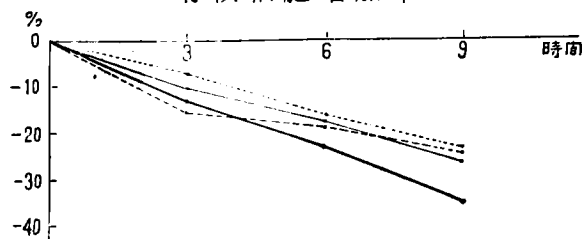
2.48mg 添加の場合：24.8mg 添加と同様に赤血球数は増加することなく減少する一方であつた。即ち、培養前の162000より3時間後に既に156000と約4%の減少を示し、6時間後、9時間後に夫々130000、127000となつた。有核細胞については特別な変化なく、時間の経過と共に減少を示した。網状赤血球は対照に比し増加著明である。即ち、対照で6時間後に約30%の増加を示すのに、2.48mg 添加により約66%の増加を示した。Hb 量の増加は認めなかつた。

0.248mg 添加の場合：赤血球数は3時間後に培養前の181000より187000と僅かの増加

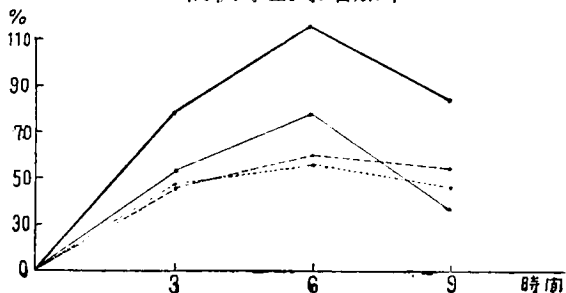
第4図 L-メチオニン添加  
赤血球増加率



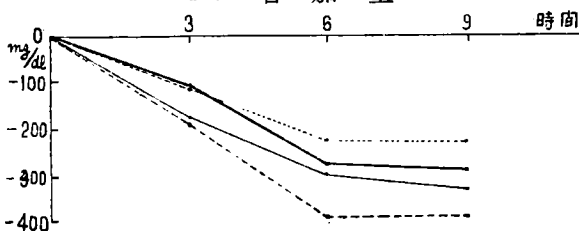
有核細胞増加率



網状赤血球増加率



Hb 増加量



第5表 l-メチオニン添加

	Nr. 17	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl	Nr. 19	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl
0	24.8mg 添加	173	575	41	740	24.8mg 添加	150	970	27	980
3 st.		171	470	46	500		165	890	34	740
6		165	387	54	500		163	856	42	500
9		157	290	52	500		157	790	20	500
0	2.48mg 添加	162	638	38	740	2.48mg 添加	145	1070	26	980
3		156	416	32	500		164	886	37	740
6		130	300	63	500		154	816	43	500
9		127	275	60	500		147	512	15	500
0	0.248mg 添加	181	450	44	740	0.248mg 添加	151	892	32	1100
3		187	356	58	615		170	876	47	865
6		175	330	60	615		169	730	56	500
9		170	280	59	615		153	694	49	500
0	対 照	180	565	40	740					
3		198	540	43	615					
6		196	497	52	500					
9		190	450	49	500					
	Nr. 18					Nr. 20				
0	24.8mg 添加	150	320	30	395	24.8mg 添加	167	900	30	865
3		161	304	59	290		179	812	52	740
6		158	288	72	190		179	760	55	615
9		154	260	56	190		170	721	47	500
0	2.48mg 添加	146	308	31	190	2.48mg 添加	170	872	30	865
3		180	316	92	240		185	830	56	740
6		177	295	103	190		182	752	60	500
9		169	277	105	140		177	690	53	500
0	0.248mg 添加	160	330	58	395	0.248mg 添加	169	891	32	1100
3		161	226	82	395		183	821	54	740
6		155	266	80	190		180	796	59	500
9		128	272	92	190		170	703	54	500
0	対 照	146	300	32	395					
3		188	271	60	290					
4		182	240	58	190					
9		175	222	54	190					

を示す。有核細胞，網状赤血球の数的な推移は対照と略々同様な傾向を示した。Hb量の増加は認めない。

Nr. 18, 19, 20 :

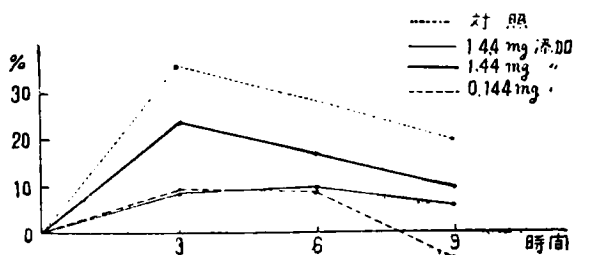
之等の例では何れも，どの濃度のメチオニン添加によつても赤血球数は増加を示したが，その増加率は対照よりも低値を示している。有核細胞の増減はNr. 17の場合と略々同様の

成績を得た。網状赤血球については何れの例でも，2.48 mg 添加時にその増加率が対照よりやや高値をとる。Hb量は増加は全然認めなかつた。全般的にみてl-メチオニンはやや細胞増生に対して抑制的な観がある。

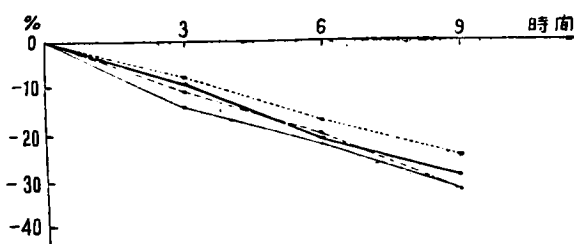
5) チステインの添加

(実験番号 Nr. 22, 23, 24, 25) (第5図及び第6表参照)

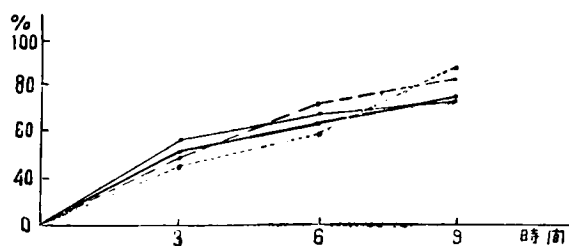
第5図 チス테인添加  
赤血球増加率



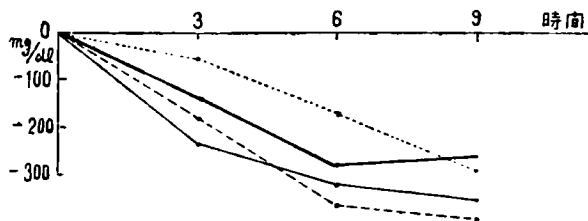
有核細胞増加率



網状赤血球増加率



Hb 増加量



Nr. 22 :

14.4 mg 添加の場合：赤血球増加率は培養前の 130000 より 3 時間毎に夫々 152000, 148000, 145000 と増加していったが、対照の培養前 133000 より 3 時間後 180000, 6 時間後 182000 と大体 40% 内外の増加を示したものに比べるとかなり之に劣っている。有核細胞数の変化は対照と余り差がない。網状赤血球の変化も対照と略々同様の成績を示す。Hb 量においては増加は全然みられなかった。3 時間にして既に 220mg/dl の減少を示している。

1.44mg 添加の場合：赤血球数は培養開始前の 126000 より 3 時間後に 177000 と略々 40% の増加を示して対照に近いけれども、対照例では 6 時間後, 9 時間後にも 36.8%, 31.5% と高い増加率を示しているのに、本例では 6 時間後には 149000, 9 時間後には 137000 と 18%, 8.7% の低い増加率となつている。有核細胞, 網状赤血球の変化は大体対照によく似た成績を示した。Hb 量については増加をみることはなかつた。

0.144mg 添加の場合：赤血球増加率は 1.44 mg 添加より更に劣る。有核細胞, 網状赤血球の変化は他の濃度の添加時と略々同様の結果を示し、対照と大差がない。

Nr. 23, 24, 25 :

どの例でも大体 Nr. 22 と同様の成績を得た。即ち、何れの濃度の添加でも赤血球増加率は対照より劣るが、中では 1.44mg 添加の場合が最も増加率が高い。他の有核細胞, 網状赤血球の変化に就ては特記すべきものなく、大体対照と似た成績を示す。Hb 量の増加は何れの場合にもみられなかった。

6) dl-ヴァリンの添加

(実験番号 Nr. 26, 27, 28, 29) (第 6 図及び第 7 表参照)

Nr. 26 :

44mg 添加の場合：赤血球数は培養開始前の 150000 より 3 時間毎に夫々 169000, 173000, 157000 となり、大体対照と略々同程度の増加をみる。有核細胞は減少をみるが、之も大体対照と同程度の値を示す。網状赤血球の増加もその傾向は大体対照に似ているが、ヴァリン添加の方が低値である。Hb 量の増加はない。

4.4mg 添加の場合：赤血球数, 網状赤血球数の増加については対照及び 44mg 添加時と同様の成績を示したが、有核細胞の減少が他のものより著しく、逆に Hb 量は 3 時間値で約 365mg/dl の増加をみた。然しながら 6 時間後には 290mg/dl となつて培養開始前の 500mg/dl より減少を示している。

0.44mg 添加の場合：赤血球数, 網状赤血

第6表 チ ス テ イ ン 添 加

	Nr. 22	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 ‰	Hb量 mg/dl	Nr. 24	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 ‰	Hb量 mg/dl
0	14.4mg添加	130	390	50	615	14.4mg添加	150	456	38	865
3 st.		152	325	75	395		154	410	54	615
6		148	287	81	395		159	366	55	500
9		145	260	96	290		152	305	50	500
0	1.44mg添加	126	494	50	615	1.44mg添加	156	592	35	865
3		177	412	74	447		172	588	54	740
6		149	405	76	395		180	356	53	615
9		137	352	100	395		173	332	50	615
0	0.144mg添加	152	296	55	500	0.144mg添加	149	398	43	740
3		185	260	83	500		151	374	59	500
6		174	236	110	290		158	302	60	190
9		106	156	103	290		149	287	52	190
0	対照	133	400	54	500					
3		187	366	77	500					
6		182	321	83	395					
9		175	295	99	395					
	Nr. 23					Nr. 25				
3	14.4mg添加	133	901	30	980	14.4mg添加	166	493	17	980
0		149	750	47	740		171	420	30	740
6		145	723	52	615		180	375	32	615
9		142	660	59	615		170	322	29	615
0	1.44mg添加	128	899	32	980	1.44mg添加	166	560	17	980
3		169	760	45	803		184	534	28	865
6		150	747	51	678		190	499	32	615
9		139	644	60	740		182	465	28	615
0	0.144mg添加	132	826	27	980	0.144mg添加	159	524	15	865
3		147	703	39	740		162	469	26	615
6		143	688	45	740		169	420	27	395
9		139	574	63	615		163	396	27	395
0	対照	130	776	31	980					
3		171	720	46	865					
6		156	656	51	740					
9		141	590	59	500					

球数の変化については他の濃度のヴァリン添加時と同様であるが、有核細胞のみは3時間後、6時間後に夫々培養開始前の40200より47400、43000と増加を示している。Hb量も4.4mgの添加時と同様に3時間値で約135mg/dlの増量をみるも、6時間後、9時間後には夫々培養開始前に比べて約220mg/dlの減少をみている。

Nr. 27 :

大体Nr. 26に同じの成績を得たが、0.44mg添加で3時間値で約115mg/dlのHb量の増加をみた。

Nr. 28, 29 :

何れも0.44mg添加でHb量が3時間値で約100mg/dlの増量あり、4.4mg添加でも約100mg/dlの増量をみた。

第7表 dl ヴァリン添加

Nr. 26		赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl	Nr. 28		赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl
0	44mg添加	150	501	43	500	44mg添加	156	700	53	190	
3 st.		169	477	65	500		177	566	59	90	
6		173	426	49	395		161	490	60	90	
9		157	385	52	290		120	323	67	90	
0	4.4mg添加	142	772	42	500	4.4mg添加	156	692	52	190	
3		160	564	61	865		180	544	57	290	
6		178	470	47	290		160	432	62	90	
9		156	403	49	290		114	376	73	90	
0	0.44mg添加	155	402	45	615	0.44mg添加	157	703	56	190	
3		173	474	63	740		179	575	64	290	
6		186	430	56	395		163	460	70	90	
9		172	400	54	395		120	398	81	90	
0	対照	148	450	42	500						
3		169	402	59	500						
6		172	366	57	395						
9		155	307	50	395						
Nr. 27						Nr. 29					
0	44mg添加	146	370	37	865	44mg添加	170	630	19	615	
3		167	325	70	740		197	575	27	615	
6		153	296	72	615		191	461	32	500	
9		150	280	59	615		182	420	22	500	
0	4.4mg添加	149	437	34	865	4.4mg添加	166	600	20	615	
3		167	369	96	865		202	521	27	865	
6		159	393	90	500		197	429	30	740	
9		153	405	64	615		180	390	25	500	
0	0.44mg添加	141	334	48	865	0.44mg添加	161	600	20	615	
3		161	302	70	980		192	540	23	740	
6		172	312	76	395		188	481	21	500	
9		142	238	80	395		170	412	27	500	
0	対照	150	382	35	865						
3		168	330	72	740						
6		163	299	73	615						
9		155	260	56	500						

ヴァリンの添加では、4.4mg 及び 0.44mg 添加で3時間後に Hb 量の増加をみる。

7) ロイチンの添加

(実験番号 Nr. 30, 31, 32, 33) (第7図及び第8表参照)

Nr. 30 :

55.2mg 添加の場合 : 赤血球増加率, 有核細胞増加率, 網状赤血球増加率は対照と大差

なく, Hb 量の増加もみられなかつた。

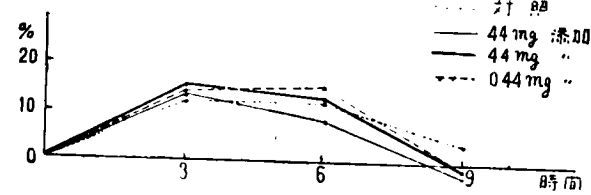
5.52mg 添加の場合 : 55.2mg 添加時と略々同様の成績を示す。Hb 量の増量は認めない。

0.552mg 添加の場合 : 赤血球数, 有核細胞数, 網状赤血球数, Hb 量の変化何れも対照と有意の差を認めない。

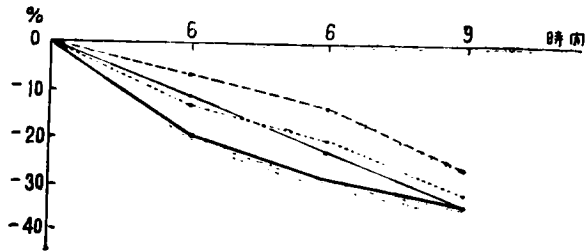
Nr. 31, 32, 33

何れも Nr. 30 と略々同様の結果を得た。

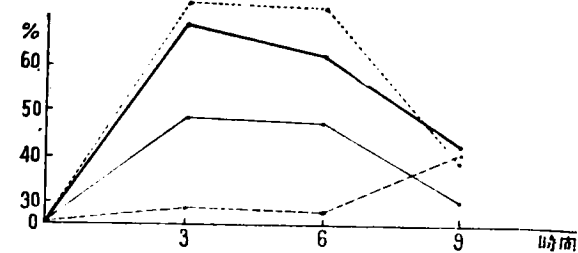
第6図 dl-ヴァリン添加  
赤血球増加率



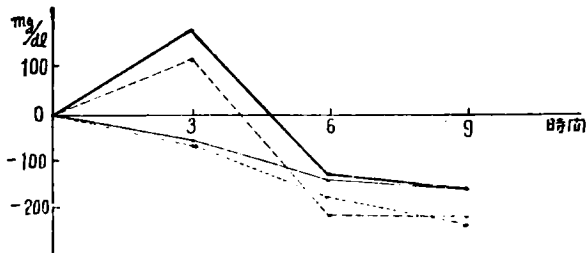
有核細胞増加率



網状赤血球増加率



Hb 増加量



ロイチンの添加は細胞増生にも、Hb 合成にも大した影響を与えないものの様である。

8) イソロイチンの添加

(実験番号 Nr. 34, 35, 36, 37) (第8図及び第9表参照)

Nr. 34 :

48mg 添加の場合：赤血球の増加は培養前の150000より3時間後に165000, 6, 9時間後に夫々 163000, 159000 となり, 対照の147000 から 185000, 182000, 160000 と変化したのに比し, 増加率がやや劣る。有核細胞数, 網状赤血球数の変化には, 対照と殆んど差を認めなかつた。Hb 量の増加は認めなかつた。

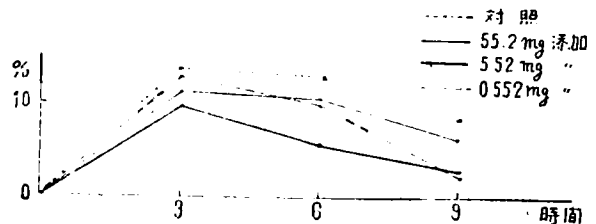
4.8mg 添加の場合：赤血球増加率は培養前の143000 から3時間毎に 178000, 177000, 169000 となり, 略々対照と同程度の増加率を示している。有核細胞の変化は特別なものをみない。網状赤血球数は増加率がやや対照より高値であつた。Hb 量の増加は認めない。

0.48mg 添加の場合：赤血球は 48mg 添加時と同様に対照よりやや劣つた増加率を示す。有核細胞数の変化及び網状赤血球数の変化には対照と殆んど差を認めない。Hb 量の増加は認めなかつた。

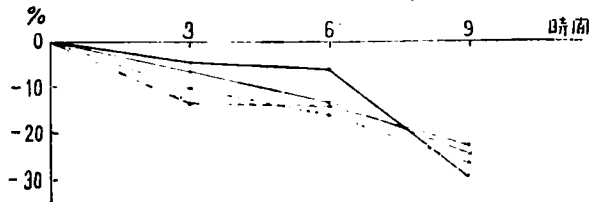
Nr. 35, 36, 37 :

大体 Nr. 34 と同様の結果を得た。即ち, 赤血球増加率は 48mg 及び 0.48mg 添加では対

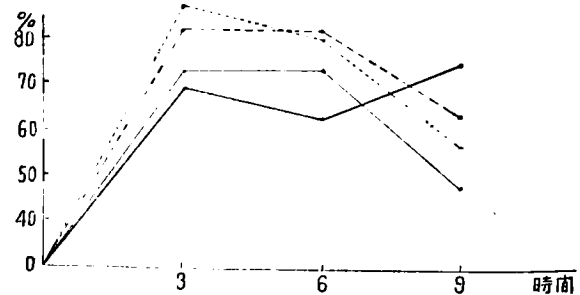
第7図 ロイチン添加  
赤血球増加率



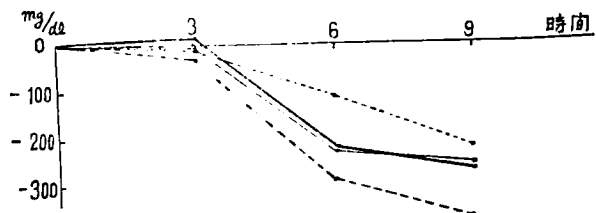
有核細胞増加率



網状赤血球増加率



Hb 増加量



第8表 ロイチン添加

Nr. 30		赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 ‰	Hb量 mg/dl	Nr. 32		赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 ‰	Hb量 mg/dl	
0	55.2mg添加	151	600	35	615	55.2mg添加		151	750	30	865	
3 st.		170	495	70	615	55.2mg添加		169	723	41	865	
6		172	492	66	395	55.2mg添加		165	699	45	615	
9		155	423	51	395	55.2mg添加		160	650	49	615	
0	5.52mg添加	166	640	35	615	5.52mg添加		152	798	28	918	
3		167	552	66	677	5.52mg添加		173	806	40	918	
6		163	560	64	395	5.52mg添加		164	812	43	615	
9		157	488	53	290	5.52mg添加		158	675	63	500	
0	0.552mg添加	148	584	38	865	0.552mg添加		149	800	33	865	
3		175	378	75	865	0.552mg添加		170	809	45	865	
6		173	425	68	395	0.552mg添加		166	777	41	740	
9		166	390	58	290	0.552mg添加		162	596	67	615	
0	対照	156	503	36	615							
3		179	465	70	615							
6		180	430	69	500							
9		170	396	58	395							
Nr. 31						Nr. 33						
0	55.2mg添加	150	401	37	500	55.2mg添加		160	590	17	740	
3		168	392	65	500	55.2mg添加		173	567	30	740	
6		167	355	62	290	55.2mg添加		171	482	32	500	
9		165	290	59	290	55.2mg添加		169	430	21	395	
0	5.52mg添加	150	404	44	447	5.52mg添加		157	600	17	740	
3		174	407	70	447	5.52mg添加		170	542	32	740	
6		166	433	56	190	5.52mg添加		166	475	32	615	
9		163	230	84	290	5.52mg添加		162	420	22	615	
0	0.552mg添加	173	382	40	615	0.552mg添加		157	613	19	740	
3		190	342	85	615	0.552mg添加		172	565	34	615	
6		176	368	93	395	0.552mg添加		172	490	36	395	
9		140	350	70	290	0.552mg添加		168	457	23	395	
0	対照	169	462	39	500							
3		190	405	70	500							
6		187	381	65	395							
9		181	320	59	290							

照より劣り、4.8mg添加で対照と略々同程度の増加をみる。他の有核細胞、網状赤血球、Hb量の変化には特記すべきものをみない。

9) パニールチンの添加

(実験番号 Nr. 39, 40, 41, 42) (第9図及び第10表参照)

チスチンが溶解し難い為にチスチン製剤のパニールチンを使用した。その中に含まれる

チスチンの量が200γ, 20γ, 2γになる様に添加した。

Nr. 39

200γ添加の場合、赤血球数は培養開始前に186000を数えるが、3時間後に149000と約20%の減少を示し、6時間後、9時間後に夫々106000, 136000を示して増加は全然認めなかつた。有核細胞数も減少を示す。網状赤血

第9表 イソロイチン添加

Nr. 34		赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl	Nr. 36		赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl
0	48mg添加	150	801	27	1100	48mg添加		203	523	20	740
3 st.		165	777	49	865			216	465	36	615
6		163	720	52	615			210	420	38	615
9		159	635	57	615			198	399	31	395
0	4.8mg添加	143	873	35	1100	4.8mg添加		210	530	22	740
3		178	812	78	980			249	504	40	615
6		177	704	67	615			245	461	42	500
9		169	611	99	740			232	412	39	395
0	0.48mg添加	150	796	29	1100	0.48mg添加		208	515	20	740
3		169	720	54	918			242	476	42	500
6		168	633	56	615			237	430	43	500
9		157	575	77	615			230	387	37	290
0	対照	147	798	27	1100						
3		185	772	50	865						
6		182	698	55	865						
9		160	650	70	615						
Nr. 35						Nr. 37					
0	48mg添加	155	300	41	615	48mg添加		150	580	35	740
3		175	272	65	395			159	491	65	740
6		169	243	62	395			152	433	63	395
9		140	222	70	190			147	398	57	290
0	4.8mg添加	133	446	36	615	4.8mg添加		142	610	35	740
3		167	395	84	500			147	470	62	740
6		161	329	68	190			137	425	66	290
9		152	289	100	290			135	392	56	240
0	0.48mg添加	165	282	67	615	0.48mg添加		156	572	34	803
3		183	286	85	290			163	535	59	740
6		172	266	56	240			157	493	63	740
9		133	286	97	395			149	476	60	500
0	対照	150	443	40	615						
3		187	379	79	615						
6		185	320	77	395						
9		177	267	85	395						

球の増加は対照と大差をみない。Hb量の増加も認めない。

20r添加の場合 赤血球数は培養前155000を数え3時間毎に190000, 217000, 169000となりかなりの増加率を示し、対照より高値である。Hb量は増加をみない。

2r添加の場合：赤血球数の増加は対照と大差をみない。有核細胞、網状赤血球、Hb

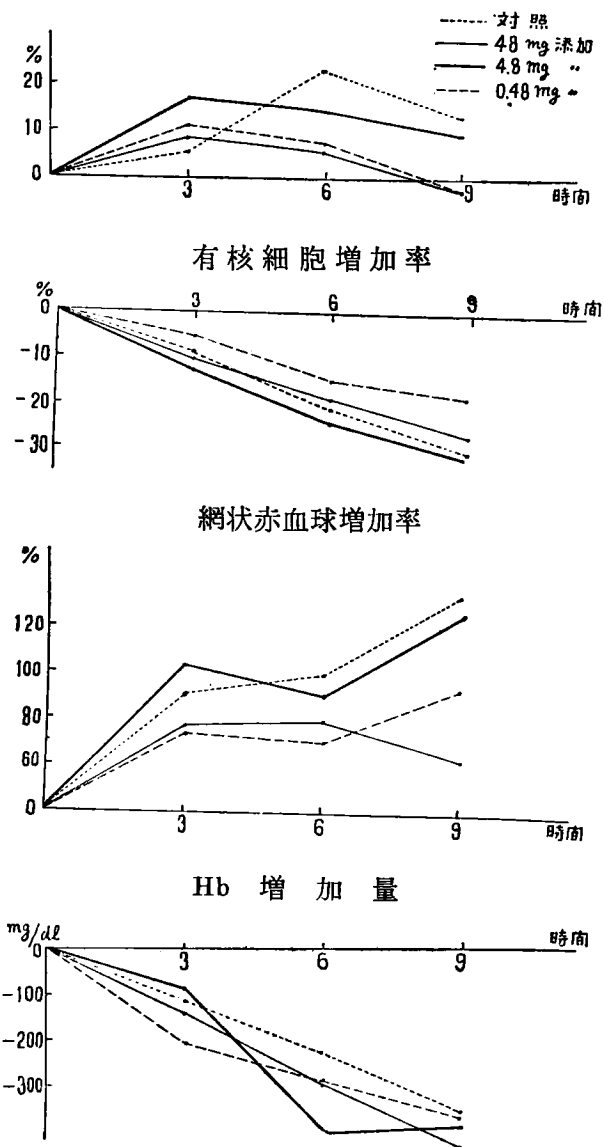
量の変化も対照と略々同様の成績を示した。

Nr. 40, 41, 42

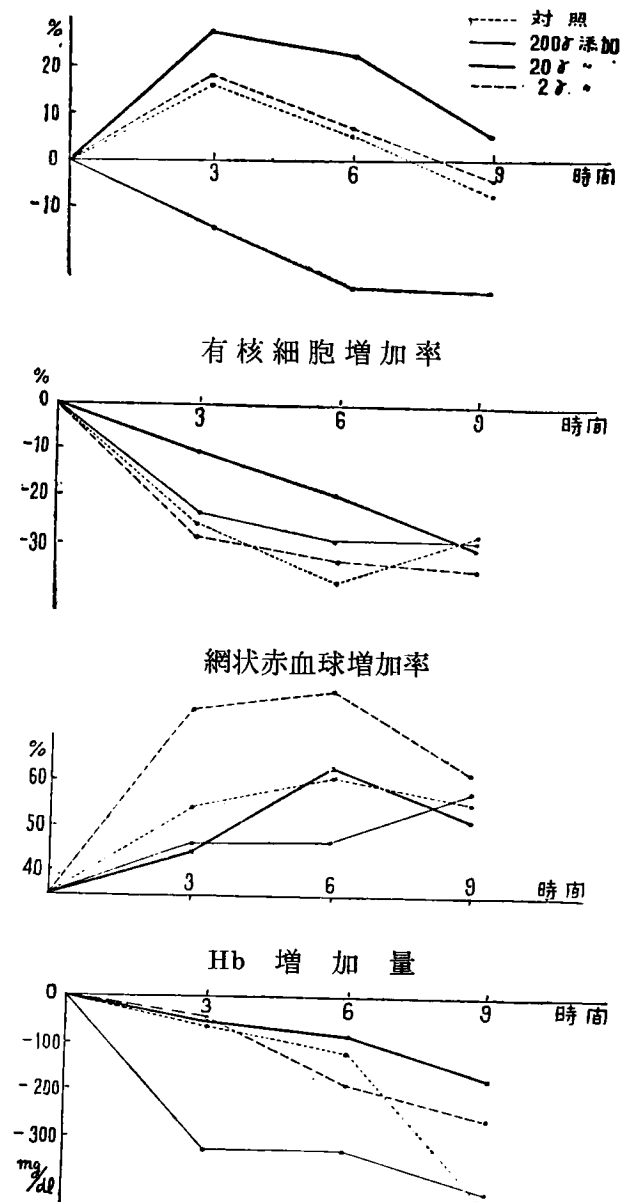
何れの例でも有核細胞、網状赤血球、Hb量の変化は対照と略々同様の成績を示す。赤血球数は200rの添加では各例とも増加をみず、減少を示し、20r添加では対照よりも増加率は高値であつた。



第8図 イソロイチン添加  
赤血球増加率



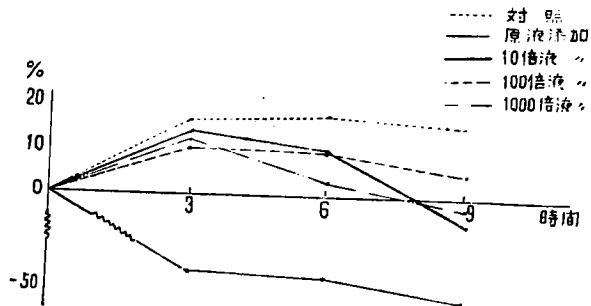
第9図 パニールチン添加  
赤血球増加率



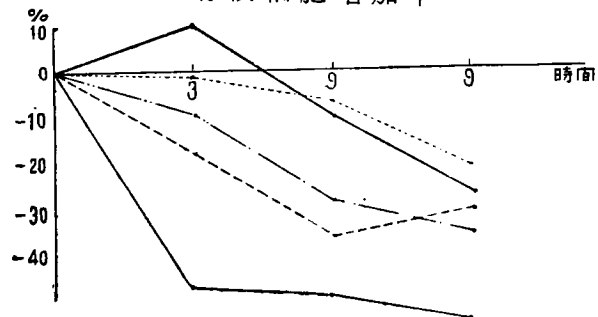
10) ミノファーゲンCの添加  
(実験番号 Nr. 43, 44, 45, 46) (第10  
図及び第11表参照)  
グリチルリチン0.2%, チステイン0.1%,

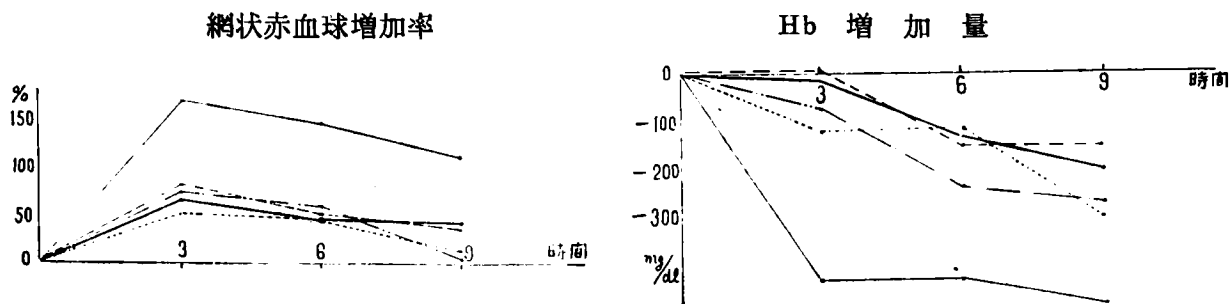
グリチン2.0%を含むミノファーゲンCの原  
液及び10倍, 100倍, 1000倍液の添加を行つ  
た。

第10図 ミノファーゲンC添加  
赤血球増加率



有核細胞増加率





第 10 表 パ ニ ー ル チ ソ 添 加

Nr. 39					Nr. 41				
時間	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl	時間	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 %	Hb量 mg/dl
0	186	618	46	980	0	156	760	40	290
3 st.	149	332	66	558	3	132	592	59	90
6	106	284	58	558	6	129	571	60	90
9	136	424	85	500	9	126	466	59	90
0	155	472	45	558	0	160	784	44	290
3	195	580	77	558	3	206	580	59	240
6	217	474	84	615	6	128	528	64	90
9	169	338	83	500	9	124	428	62	90
0	167	594	42	803	0	154	808	37	290
3	199	310	94	615	3	186	488	53	290
6	162	342	79	558	6	160	372	63	90
9	152	406	74	447	9	122	356	57	90
0	174	570	48	1225	0				
3	205	490	72	1225	3				
6	168	386	72	1100	6				
9	127	522	71	615	9				
Nr. 40					Nr. 42				
0	160	722	37	865	0	160	722	20	615
3	137	650	58	500	3	144	600	28	190
6	120	623	62	500	6	123	552	29	190
9	125	596	60	395	9	117	510	27	90
0	152	768	37	865	0	157	673	25	615
3	198	672	63	803	3	199	502	30	500
6	210	656	69	803	6	203	468	33	500
9	201	703	61	740	9	160	411	29	290
0	172	736	34	865	0	157	720	21	615
3	192	808	57	865	3	190	465	35	615
6	194	770	63	803	6	176	420	37	395
9	188	728	56	615	9	163	352	32	395
0	170	735	35	980	0				
3	195	460	56	865	3				
6	193	421	60	865	6				
9	189	387	57	615	9				

第 11 表 ミ ノ フ ア ー ゲ ン C 添 加

	Nr. 43	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 ‰	Hb量 mg/dl	Nr. 45	赤血球数 ×10 <sup>3</sup>	有核細胞数 ×10 <sup>2</sup>	網状赤血球 ‰	Hb量 mg/dl
0	原液添加	145	478	18	980	原液添加	155	632	16	500
3		86	278	48	395		80	371	45	90
6		87	280	39	395		76	345	40	90
9		73	246	37	290		73	298	33	90
0	10倍液添加	141	618	24	803	10倍液添加	155	640	16	615
3		158	562	47	803		186	578	25	615
6		130	418	59	740		180	563	27	500
9		127	402	46	677		167	497	21	395
0	100倍液添加	150	620	18	740	100倍液添加	160	702	18	615
3		163	604	54	740		173	678	27	615
6		160	396	27	615		171	650	31	395
9		158	475	25	615		167	597	28	395
0	1000倍液添加	139	618	26	803	1000倍液添加	157	656	19	615
3		149	418	58	615		169	630	28	615
6		108	274	36	500		165	592	29	500
9		106	280	33	500		160	550	20	500
0	対照	138	570	26	865					
3		157	565	37	740					
6		150	493	30	740					
9		150	385	28	500					
0	Nr. 44					Nr. 46				
0	原液添加	160	651	36	615	原液添加	172	500	30	395
3		83	333	100	190		89	237	82	90
6		79	320	97	190		87	220	77	90
9		77	298	75	90		79	198	70	90
0	10倍液添加	156	684	35	677	10倍液添加	176	516	36	395
3		184	536	46	677		182	940	65	342
6		177	527	57	615		204	660	63	90
9		160	433	41	500		130	460	48	90
0	100倍液添加	172	812	36	615	100倍液添加	166	804	48	240
3		186	560	54	615		192	548	58	240
6		184	575	60	500		194	388	62	90
9		179	501	56	500		174	480	51	90
0	1000倍液添加	158	700	41	1100	1000倍液添加	170	620	32	395
3		200	808	60	1100		188	512	60	290
6		201	673	62	740		172	367	65	190
9		178	560	37	615		168	320	35	190
0	対照	160	719	38	865					
3		190	723	64	740					
6		201	690	70	740					
9		195	657	45	615					

## Nr. 43 :

原液添加の場合：赤血球数は培養前145000より3時間後に86000と約40%の減少をみた。

有核細胞数，Hb量の変化には特別なものをみず，網状赤血球のみは対照の約2倍に及ぶ位の著しい増加率を示した。

10倍液添加の場合：赤血球数，有核細胞数，網状赤血球数及びHb量何れも対照と略々同傾向の変化を示すも，赤血球増加率は対照より低値をとり，網状赤血球増加率は対照よりも高値である。

100倍液添加の場合：赤血球増加率は対照にやや劣る程度である。網状赤血球は非常に3時間値で高い増加率を示した。有核細胞，Hb量の変化は対照と大差なく，Hb量の増加は認めない。

1000倍液添加の場合：赤血球増加率は対照よりかなり劣る。網状赤血球の増加率は対照に比し著しく高値をとる。

## Nr. 44, 45, 46 :

各例共に原液の添加では赤血球数，有核細胞数は3時間値で激減を来し，之に反して網状赤血球数の激増をみた。Hb量も減少量が他の濃度の添加に比し著しかつた。10倍，100倍，1000倍液の添加では大体対照と似た値をとり有意の影響を認めなかつた。

## 4. 総括並に考按

家兎骨髓の体外液体培養を行い，之に各種アミノ酸を添加し，その赤血球増生，有核細胞増生，網状赤血球数の変化，Hb合成に及ぼす影響を観察した所次の如くである。

## 1) フェニールアラニン

3.8mgの添加で著しいHb量の増加を来す。一般に各濃度の添加で，何れも赤血球増加は対照より劣り，有核細胞は減少を来し，網状赤血球は対照より増加率やや大である。

## 2) トリプトファン

0.92mgの添加で著しいHb量の増加を認めた。赤血球の増加は対照より劣り，有核細胞は減少を示し，網状赤血球は0.92mg, 0.092mgの添加で対照に比し著しい増加を認めた。

## 3) ヒスチジン

0.16mg, 0.016mgの添加で何れもかなりのHb量の増加を認む。赤血球増加率は対照より劣り，他の有核細胞，網状赤血球の変化には有意の差を認めないが，前者に僅かの増加がみられる。

## 4) L-メチオニン

赤血球増加は対照より悪く，網状赤血球は2.48mgの添加で対照に比しかなり高い増加率を示す。Hb量の増加は認めない。

## 5) チステイン

赤血球の増加は何れの濃度でも対照より劣り，他では対照と余り差を認めない。Hb量の増加はない。

## 6) dl-ヴァリン

赤血球，有核細胞，網状赤血球には対照と著変をみないが，4.4mg, 0.44mg添加でHb量のかなりの増加を認む。

## 7) ロイチン

赤血球，有核細胞，網状赤血球，Hb量の変化何れも対照よりやや劣つた値をとる。Hb量の増加は認めなかつた。

## 8) イソロイチン

何等の影響もみられず，各濃度ともその添加により対照よりやや劣つた値を示す。Hbの増量はみない。

## 9) パニールチン

200rの添加は赤血球数の激減とHb量の激減を来す。之は溶血を起す為であろう。20r添加では赤血球増加は対照より高値を示し，網状赤血球も増加率大である。Hb量の増加は認めない。

## 10) ミノファーゲンC

原液の添加は溶血を惹起し，10倍液の添加で略々対照と同程度の赤血球増加率を示し，他の濃度のものの添加では対照より劣る。Hb量の増加は之を認めない。

教室亘理<sup>38)</sup>，角南<sup>39)</sup>の家兎骨髓体外培養による，白血球系細胞に及ぼすアミノ酸の影響をみた実験によれば，フェニールアラニン，トリプトファン，ヴァリン，ロイチン，イソロイチン，パニールチン，ミノファーゲンC添加では何等の影響なく，ヒスチジンでは

比較成長価大となり、偽好酸球遊走速度も促進され、墨粒貪喰能も亢進した。又、チステインでは比較成長価が著明に増大した。メチオニンでは抑制的結果を得た。液体培養においてもメチオニンは抑制的に作用する如き成績を得ている。之に加ふるに、福井<sup>16)</sup>の行つた各種アミノ酸の白血球機能に及ぼす影響の観察結果によれば、グリチンは著明に遊走速度を亢進させ、ロイチン、イソロイチンは中等度の亢進を示し、ヒスチチン、フェニールアラニンは亢進軽度で dl-メチオニン、l-ヴァリンは著明に機能を低下せしめ、l-トリプトファンで中等度低下、l-チスチン、l-グルタミン酸で低下傾向をみており、貪喰能については、l-ヴァリンは著明に之を亢進させ、l-イソロイチンで中等度亢進をみるも、l-ヒスチチン、l-チスチンでは低下の傾向を認め、フェニールアラニン、l-グルタミン、dl-メチオニンでは影響を認めていない。又、原、斧田<sup>11)</sup>はレ線による白血球減少に対してチスチンが白血球の再生能を促進することを認めている。以上よりすればチステイン、ヒスチチンが白血球系細胞に対しては増血作用を有することが明らかである。然してメチオニンは白血球系細胞機能に対して抑制的に働き、同時に赤血球系細胞増生にも抑制作用のあることが判る。赤血球系細胞に対しては、先ず古武教授門下の一連の研究が示す如く、トリプトファンが明らかに増血作用を有しその作用は特に Hb 形成を促進する如くである。即ち、平沢<sup>14)</sup>が家兎で、岡川<sup>28)</sup>が犬について、辰井が海狸を使用して夫々トリプトファンの貧血恢復作用を実証し、玉田<sup>11)</sup>、尾河<sup>27)</sup>は何れも家兎につき、浜田<sup>8,9,10)</sup>は白鼠についてトリプトファン投与が Hb 量の増加を来すことを認めている。私の実験成績に於てもフェニールアラニン、ヒスチチンと共に、トリプトファンの添加が Hb の増加を来すことを示しており、前記諸実験と同様その増血作用、特に Hb 形成促進作用の存在は疑い無い。然しながら私の実験ではトリプトファン 0.92mg 添加により Hb 形成が促進され、

同時に網状赤血球の増加を認めているにも不拘、赤血球数の増加が対照の成績以上に出ない事実がある。之は赤血球系有核細胞の成熟がトリプトファン投与により促進されて、Hb 形成が進み幼若網状赤血球の段階にまで来てはいるが培養時間が短い為に成熟赤血球にまで到達し得ない為ではないかと考えられる。尾河<sup>27)</sup>も家兎にトリプトファン製剤を用いて網状赤血球の増加と、Hb 量の増加を認めているが、赤血球増加は認めていない。又トリプトファン 0.92mg 添加により Hb の増量を認めるにも不拘、9.2mg 添加では増量を認めない点より、添加されるトリプトファンの濃度が Hb 形成に影響するのではないかと思える。この点については、浜田<sup>8,9,10)</sup>が白鼠について行つた実験で、トリプトファン投与により貧血が恢復し、その適量を投与すれば Hb 量は上昇するが、大量に注射する時はトリプトファン代謝異常を来して Hb 形成が反つて抑制されると述べている事が或程度の説明になるのではないかと思える。以上の実験の他に Albanese<sup>1)</sup>、Harris<sup>12)</sup>等もトリプトファンが Hb 形成に欠く事が出来ない事を認めており、小池<sup>19)</sup>も家兎骨髓の液体培養によりトリプトファンが欠如すると Hb 形成が行われない事を認めている。即ち、トリプトファンは赤血球系増血作用を有する事が明らかで、その作用は主として Hb 形成作用である。トリプトファンの他に私の実験に於て、フェニールアラニン、ヒスチチン、ヴァリンが Hb 合成の促進著しいものがあるが、小池<sup>19)</sup>の実験でもフェニールアラニン、ヒスチチン両者の欠如は Hb 合成の停止をみており、Hall<sup>7)</sup>等も天竺鼠にアミノ酸欠乏食を与えて実験し、フェニールアラニン、ヴァリン、イソロイチン欠乏が網状赤血球の減少を来すと述べており、又 Sebrell<sup>32)</sup>も幼若白鼠について実験を行い、ヴァリン、ヒスチチンの欠乏が血球形成の障碍を惹起すると述べている。即ち、フェニールアラニン、ヒスチチン、ヴァリンにも赤血球系増血作用があり、特にそ

れはトリプトファンと同様に Hb 合成作用であることがわかる。又、トリプトファン添加時と同様に之等アミノ酸の添加によつても網状赤血球は対照よりやや増加が多くなり、赤血球数の増加は対照以上に出ない結果を得た事は、之等のアミノ酸においても、その幼若赤血球の成熟促進は網状赤血球の段階までであろうと云う事が推察出来る。又、濃度により Hb 形成に差のある点もトリプトファンと同様である。チステイン、ロイチン、イソロイチンについては何れも私の実験に於ても、小池の実験成績によつても Hb 合成、赤血球系増血に余り関係のない事が明らかである。パニールチン、ミノファーゲン C には増血作用に対する影響は認められないが、之等の高濃度のものの添加で網状赤血球の著増をみているが、これは赤血球が全然増加せず、反つて著しい減少をみている点より、溶血の為に老化赤血球の急速な増加を来し、その為に網状赤血球の増加を来したものと考えられる。即ち、トリプトファン、フェニールアラニン、ヒスチチン等の Hb 合成促進のみられるもので増加する網状赤血球は Naegeli<sup>25)</sup>, Robertston<sup>30)</sup>, 尼子<sup>2)</sup> 等の云う如く増血促進による新生の意義を有する網状物質の増加が大部分を占めるもので、パニールチン、ミノファーゲン C の高濃度溶液添加で現われる網状赤血球の増加は、Fliesinger<sup>5)</sup>, Chauffard<sup>4)</sup>, Nictal 等の云う如く、赤血球退行機転によつて生じた網状物質の増加が大部分と考えられる。L-メチオニンについては私の実験成績では、かなり赤血球系増血に対して抑制的な結果を得ており、小池もメチオニンは必ずしも直接増血に関与しないと述べている。

以上より或種アミノ酸は赤血球系増血作用を有し、その作用は主として Hb 生成作用で、赤血球、網状赤血球に及ぼす影響は少い事が明かとなつた。即ち、フェニールアラニン、

トリプトファン、ヒスチチンの三者が Hb 生成作用著明で、ヴァリンが之に次ぎ、他の者は Hb 生成作用がなく、特にメチオニンは赤白両血球系共に抑制的に作用する。白血球系細胞に対してはヒスチチン、チステインがやや増血作用を有す。

尚、近時 Radin<sup>29)</sup>, Rittenberg<sup>29)</sup>等により、Isotope を使用して実験が行われ Heme はグリチンと Acetate からなることが知られており、一方フェニールアラニン、ヒスチチン、トリプトファン、ヴァリン等の Hb 生成作用の強いアミノ酸は、何れも Heme 及び Globin の主要構成アミノ酸では無い点より、之等アミノ酸が Hb 生成を促すのは、必ずしも Hb 構成体として用いられる為ではなくて、寧ろ Hb 合成に対する触媒的作用に基くものとするのが妥当であろう。

## 5. 結 論

家兎骨髓体外液体培養に及ぼす各種アミノ酸の影響を観察した。或種アミノ酸は赤血球増血作用を有し、その作用は主に Hb 生成作用である。而してこの Hb 生成促進は必ずしも Hb 構成員としてアミノ酸が用いられる為ではなく、Hb 合成促進因子としての触媒的作用に基くものと考えられる。即ち、フェニールアラニン、トリプトファン、ヒスチチンは Hb 生成促進作用が著明であり、ヴァリンが之に次ぐ、チステイン、ロイチン、イソロイチン、パニールチン、ミノファーゲン C では Hb 生成が認められない。メチオニンも Hb 生成作用のみられない事は無論であるが、更に骨髓増生に対して抑制的作用が認められた。

擧筆するに臨み、終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師平木教授並に大藤助教授に深甚なる謝意を表す。

## 文 献

1) Albanese, A. A., L. Emmettholt, C. N. Kajdi, J. E. Frankson J. Biol. Chem., 148, 299,

1943.

2) 尼子: zit. n. Tamata

- 3) Borsook, H., C. L. Deasy et al.: *J. Biol. Chem.*, **186**, 297, 1950.
- 4) Chauffard: *zit. n. Tamata.*
- 5) Fliesinger: *zit. n. Tamata.*
- 6) Gey, G. O., M. K. Gey: *Am. J. Cancer*, **27**, 45, 1936.
- 7) Hall, W. K., L. L. Bomles, V. P. Sydenstricker: *Fed. Proc.*, **8**, 568, 1949.
- 8) 浜田利雄: *日本生化学会会報*, **11**, 214, 1936.
- 9) 浜田利雄: *日本生化学会会報*, **12**, 1, 1937.
- 10) 浜田利雄: *大阪医学会雑誌*, **36**, 71, 1937.
- 14) 原一夫, 斧田二郎: *日本医学放射線学会雑誌*, **14**, 153, 1954.
- 12) Harris, H. A., A. Neuberger, F. Sanger: *Bioch. J.*, **37**, 508, 1943.
- 13) Hays, E. E.: *Am. J. Med. Sci.*, **216**, 528, 1948.
- 14) 平沢精藏: *大阪医学会雑誌*, **20**, 981, 1921.
- 15) 本間慶藏: *北海道医学雑誌*, **25**, 313, 1950.
- 16) 福井定光他: *日本血液学会雑誌*, **14**, 195, 1951.
- 17) 井上彬: *和歌山医学*, **2**, 194, 199, 1951.
- 18) 鎌田純一: *和歌山医学*, **3**, 17, 1952.
- 19) 小池五郎: *血液討議会報告第5輯*, 71, 1953.
- 20) 古武彌人: *和歌山医学*, **2**, 71, 1951.
- 21) 前田司郎, 上田喜一, 鶴見正夫: *理化学研究所彙報*18輯, 965, 1939.
- 22) 牧野幸男: *日本婦人科学会雑誌*, **38**, 301, 1943.
- 23) 宮尾定信: *内分泌及実験治療*, **3**, 218, 1934.
- 24) 宮尾定信: *癌*, **29**, 10, 1935.
- 25) Naegeli: *Blutkrankh. u. Blutdiag.*, 1919.
- 26) Nizet, A., F. S. Robert-Robbins: *Blood*, **5**, 648, 1950.
- 27) 尾河正夫: *日本産婦人科学会雑誌*, **33**, 1391, 1936.
- 28) 岡川義人: *大阪医学会雑誌*, **25**, 1479, 1926.
- 29) Radin, N. S., D. Rittenberg, D. Shemin: *J. Biol. Chem.*, **184**, 755, 1950.
- 30) Robertston: *J. exp. med.*, **6**, 221, 1904.
- 31) 榊原栄一: *日本血液学会雑誌*: **11**, 88, 1948.
- 32) Sebrell, W. H.: *Fed. Proc.*, **8**, 568, 1949.
- 33) 角南宏: 未刊.
- 34) 玉田寿次: *大阪医学会雑誌*, **28**, 4131, 1929.
- 35) 田村甫: 未刊.
- 36) 田村豊幸: *医学と生物学*, **30**, 150, 1954.
- 37) 辰井正常: *大阪医学会雑誌*, **24**, 1605, 1925.
- 38) 亙理善治: 未刊.

---

Dept. of Internal Medicine, Okayama University Medical School  
(Director Prof. K. Hiraki)

## Bone Marrow Culture in Fluid Medium

by

Ichiro Iwasaki

### II. The influences of aminoacids

Some aminoacids could accelerate erythropoiesis of the bone marrow, especially the synthesis of hemoglobin. But aminoacids are not used as the components of hemoglobin, but they play a roll as the hemoglobinsynthesis accelerating factor. And the acceleration of hemoglobinsynthesis was extreme by addition of phenylalanine, tryptophane, histidine or valine. Cysteine, leucine, isoleucine, methionine, Paniltin or Minophagen C showed no effects.

---