

実験動物とのつきあい：大動脈吻合パラピオージス

妹 尾 左知丸

重井医学研究所所長

私の実験動物とのつきあいは医学部の3年生の夏休み、家兎を対象とした昇汞腎炎の実験的研究から始まりました。以来、今日に至るまで、思索→動物実験→論文作製という過程を繰り返して来ましたが、これらの多くの実験の中で、特に私の印象に残っているパラピオージスの実験についてお話ししてみたいと思います。

2匹のラットをパラピオージスによって結合して観察しようと思いついたのは、末梢血の有核細胞にどれだけ造血能があるかを知りたい、という念願からでした。と云うのは、現在では骨髄に無限に増殖を繰り返す幹細胞が存在し、血液細胞はこれらの細胞から分化して造られるものと一般に堅く信じられていますが、この考えを受け入れるとすると細胞の不等分裂を肯定することになります。即ち、未分化幹細胞が分裂してできた二つの娘細胞の中、一つは未分化のままで止まり、幹細胞として働き、他の一つは分化して血球を作るということになります。このような異質の二つの娘細胞ができるとする考えは、遺伝子を平等に分配して同一の遺伝形質をもつ二つの娘細胞を作るという細胞分裂の本質に反するように思われます。更に血液以外の組織には幹細胞の存在を示唆するような未分化細胞からの体細胞の分化の過程は認められません。血球も再生肝や腸上皮に見られるように、同類の細胞が分裂して新しい細胞を作ると考えることは無謀な考えでしょうか。それにしてもリンパ球では既に成熟した細胞がプラスト化により再び分裂に入ることが証明されています。又多くの努力にも拘らず幹細胞がどんな形をしているのか、疑問の余地のない幹細胞の形態を示してくれた人はありません。

然し、こう云ってもそれ程までに私に幹細胞の

問題に執念を燃やし続けさせた事情は容易に御理解いただけないかも知れないと思いますので、パラピオージスの話に入る前に問題の歴史的背景を簡単に御紹介したいと思います。

血球がどこで何から作られるかについては17世紀の後半、オランダの Leeunhoek が彼の手製の顕微鏡でカエルの血液を観察し、「血液小体」が6個集って白血球ができ、白血球が6個集って赤血球ができると云ったのが最初の造血論だと思います。

白血球から赤血球ができるとする彼の考えはその後200年にわたり、一般に信じられて来たようですが、1868年に至りドイツの Neuman によって、赤血球は骨髄で白血球とは別の有核細胞からできることが示されました。これが骨髄造血論の始まりと思われます。

彼の骨髄造血論は当時かなり根強い反対に会ったようですが、間もなく Ehrich によって血球がアニリン色素で染められ、白血球が分類され、更に今世紀初頭には Giemsa, May, Grünwald, Wright 等によって、現在の血球の塗抹、固定、染色法が確立され、ここに骨髄造血論は確固たる形態学的地盤を得ることになりました。

こうして血球が未熟な母細胞から分化してゆく過程が、形態学的に明瞭に追跡できるようになると、必然的に幹細胞が問題になり、Pappenheim Ferrata の一元論、Naegeli—勝沼の白血球二元論（リンパ球系と顆粒球系を分ける）、Schilling—小宮の三元論（単球系を脾起原として分離）、天野の多元論（超生体染色所見より、各細胞系を独立させる）等が生まれました。これらの説は夫々に強力な支持者を得て、これという決め手も見つからないままに論争は果てしなく続くかにもえました。当時、私は天野先生の下で血液学を学び、多元論

に絶対的な信頼をおいていました。ところが1960年になって、カナダのTillとMcCullochによって、致死照射マウスに健康マウスの骨髄細胞を移植すると、脾に造血コロニーができることが見つかり、又一つのコロニー内にしばしば全血球種の分化が見られ、更に又夫々のコロニーは単一細胞の分裂によって生ずることがわかり、ここで長く続いた幹細胞論争は新しい一元論に集約されることになりました。実験では末梢血中にも少数幹細胞が存在することがわかり、又Metcalf, Sachs等により試験管内でもコロニーができるようになりました。

こうして現在では骨髄造血論は新しい基盤を得て血液学者の頭に定着しています。末梢血中の幹細胞は骨髄からの脱出ないしは迷入と理解されているようです。長い歴史の上に培われたこのような概念は、もう議論の余地もないようにみえますが、前にも述べましたように重大に矛盾を含んでいるように私には思われます。従ってこの概念が真実かどうかは全く新しい別の方面からの観察によって明らかにされねばなりません。

問題解決のために私がパラビオージスによる実験を選んだのは、皮下—皮下ないし腹腔—腹腔パラビオージスで4日後には両動物の間に血液の交流ができることが文献上明らかであり、又雌雄動物を吻合して造血組織の染色体分析を行えば末梢血から入って来た血球と、元から骨髄にいる細胞とを区別できると考えたからです。又X線致死照射で骨髄の造血細胞を殺してしまった無形成骨髄の末梢血による造血回復の可能性も見るができるでしょう。このような考えで私は非常に大きい期待をもってパラビオージスの実験に取り組みました。

実験は先づラットをX線照射して無形成骨髄を作ることから始めました。この実験で1000レントゲンの全身照射で3日後には骨髄から造血細胞が完全に消失することを知りました。

次にこのようなラットを正常なラットとパラビオージスして観察しました。その結果は従来の方法でどのようにパラビオージスを行ってもX線致死照射を受けた動物は骨髄の造血機能を回復することなく死んで行きます。末梢血の観察結果から2匹のラットの血液の間には十分な交流ができな

いことが示唆されました。

第2段階の実験は、1967年当時外科から病理に來ていた川合君と一緒に始めました。先づ最初に2匹の正常なラットをパラビオージスで吻合し、数日後に一方の動物の口唇を縫合して食物と水を相手の動物にだけに摂取させ、これで2匹の動物が養えるかどうかテストしました。若し血管吻合が2匹の間に充分できていれば、これで2匹の動物は生き長らえることができる筈です。実験は見事に失敗でした。2匹の動物の間の血液の交流は相手の生命を支える程に充分にはできないことがわかりました。

どうやら実験を成功させるためには両動物の間に人工的に血管吻合を作ることが必要なようです。そこでラットを大動脈吻合で結合することを考えました。最初、血管吻合にポリエチレンチューブを使用しましたが血栓形成を防ぐことができず、実験は全部ダメになりました。

そこで“つなぎ”に同系ラットの大動脈を用いることを考えました。その結果、血栓のできるのは防ぐことができましたが、動物は吻合後1時間位で死んでしまいます。

ある朝、早く実験室へ行ってみたと川合君がラットの死骸の山を横にして、「先生だめです！」と溜息をつきました。彼は徹夜で実験を繰り返したのです。「つなぎの大動脈が短すぎて無理がかかるためだろう」というのです。そこで私はラットを逆向きに結合してみてもどうかと言いました。この思いつきが当って大動脈吻合パラビオージスは川合君の器用な手によって見事に成功しました。長い間の困難な戦いでした。

この実験の成功のおかげでX線照射ラットの無形成骨髄は5日後には殆んど完全に回復することがわかりました。末梢血のこれ程までに高い造血能には私も全く吃驚しました。然し、この段階ではまだ健常動物の血漿成分が働いて無形成骨髄に不活性状態で生き残っているかも知れない幹細胞を活性化した可能性も残っています。

実験は更に当時の大学院学生の方(林)肇輝君によって受けつがれ、雌—雄のパラビオージスによってX線照射動物の骨髄で増殖する細胞は全て健康な相手の動物の細胞であることがわかりまし

た。又時間的な観察で、24時間後には骨髓芽球が現われ、48時間もすると赤芽球が出現することも明らかになりました。更に又正常な雌雄ラットをつないだ別の実験で、両動物の骨髓の細胞は急速にキメラ化し、20日もすると完全に末梢血の細胞に置きかえられると予想されました。

こうして、骨髓造血は末梢血球によって行われるものであり、骨髓は只増殖の場を与えるのみであること、恰も鳥の巣箱のようなものであることばわかりました。

この実験は私に血液は肝や腎と同じく一つの独立した臓器であり、その再生も肝や腎の上皮細胞

と同じく、同類の細胞の分裂によってできるものであることを教えてくれました。恐らく幹細胞と思われるものは分化した血球であり、そのプラスト化によって新しい血球ができるのでしょうか。この概念を人に十分納得させるためには実際にどの細胞がプラスト化するかを明瞭に示す必要があるように思われます。問題解決には今一つの新しい動物実験が必要です。これは今後に残されたテーマですが、ここで「赤血球は白血球からできる」と言った Leeuwenhoek の言葉を思い出しながら私の話を終わりたいと思います。御静聴ありがとうございました。