

家兎骨髓体外組織培養に於ける蛋白代謝の研究

第 2 編

実験的貧血家兎骨髓の蛋白代謝

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

助手 藤 井 幸 雄

〔昭和 32 年 7 月 1 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言	
第 2 章 実験材料並びに実験方法	
第 3 章 実験成績	
第 1 項 ベンゾール貧血家兎	
第 2 項 サポニン貧血家兎	
第 3 項 フェニールヒドラチン貧血家兎	

第 4 項 コラルゴール貧血家兎
第 5 項 レ線照射家兎
第 6 項 瀉血貧血家兎
第 4 章 総括並びに考按
第 5 章 結 論

第 1 章 緒 言

骨髓に於ける活潑な造血機能は常に中枢性調節を受け、更に又肝臓、脾臓、甲状腺等その他の内分泌等の影響もうけて一定の平衡状態を保っている。従つて骨髓組織に於ける諸物質の分解と合成の過程に於てもこれらの影響が極めて活潑に、又合理的に働いているので、細胞、組織の化学反応はよく恒常性を保たれている。換言すれば代謝の中心である細胞は、その内外両域を通じて動的平衡にあると言える。かかる状態にある細胞或は組織に一定の変化を起さしめ、或は之を刺戟し、或は之を抑制し、その動的平衡の破壊を惹起せしめて之等の代謝の推移を窺うことは、骨髓造血機能の本態と関連して誠に興味深い。従来骨髓機能の変化を探究する手段として各種の実験的貧血動物が用いられていたのであるが、それらの老大な文献の中、実験的貧血家兎骨髓の細胞学的検索を行つたものは極めて多数見られるに反し、骨髓の蛋白代謝に関するものは極めて寥々たるもので、僅かに 2~3 を算するのみである。而してその方法も又

骨髓穿刺液に就いての実験であり、真の意味の代謝というにはなお不充分であると言えよう。即ちベンゾール貧血家兎に就いては、Dietz⁶⁸⁾ の窒素測定成績、最近では渡辺⁶³⁾ の報告があり、サポニン、フェニールヒドラチンに関しては渡辺⁶³⁾、レ線照射家兎では Dietz⁶⁸⁾、二瓶⁴⁷⁾、渡辺⁶³⁾、瀉血貧血家兎については土井³⁶⁾ の報告が夫々あるのみで、而も之等は総て穿刺液そのものに就いての測定に過ぎない。コラルゴール貧血家兎に至つては私の涉獵する範囲ではその報告をみない。教室に於て最近中村³⁸⁾、沼本⁴¹⁾、橋本⁴³⁾等は実験的貧血家兎について、骨髓の体外組織培養を行い、その増生、偽好酸球遊走速度、細胞密度、貪喰能等を詳細に観察しており、木村²²⁾は実験的貧血家兎骨髓の組織培養に於ける糖代謝について報告している。

私は前編に於て、骨髓体外組織培養法(カレル法)を用いて逐時的に家兎骨髓の蛋白代謝を窺い、骨髓に於けるグロブリン及びフィブリノーゲン産生を実験的に証明したが、本編に於ては動的平衡の破壊を惹起せしめる手段として各種の貧血を実験的に発生せしめ、

即ち家兎にベンゾール、サポニン、コラルゴール、フェニールヒドラチン等の投与を行い、又レ線照射、瀉血等を行い、その骨髓の体外組織培養を行うことにより蛋白代謝を動的に観察せんと試みた。

第2章 実験材料並びに実験方法

第1節 実験動物作製法

実験動物には体重2.0kg内外の白色雄性家兎を使用し、次に述べる如き方法で実験的貧血家兎を作製した。対照には体重2.0kg内外の白色雄性家兎を使用した。

第1項 ベンゾール貧血家兎

(1) 急性ベンゾール貧血家兎

精製されたベンゾールを pro kg 0.3cc, 毎日皮下注射を行い、約30日に及んだ。

(2) 慢性ベンゾール貧血家兎

ベンゾールを pro kg 0.4cc, 隔日皮下注射を行い、約3ヶ月に及んだ。

第2項 サポニン貧血家兎

0.2%サポニン溶液を pro kg 3cc, 毎日皮下注射を行い、約30日間投与した。

第3項 コラルゴール貧血家兎

1%コラルゴール溶液を pro kg 0.5cc, 毎日静脈注射を行い、約30日に及んだ。

第4項 フェニールヒドラチン貧血家兎

1%フェニールヒドラチン溶液を pro kg 1cc, 連続4日間皮下注射し、終了後3日目に使用した。

第4項 レ線照射家兎

(1) 1000 r 1回照射家兎。

1000 r を1回全身照射した。

(2) 300 r 連続照射家兎

300 r を毎日全身照射し、10日間実施した。

第6項 瀉血貧血家兎

(1) 急性瀉血家兎

pro kg 20cc を耳静脈より1回採取し、5日目に使用した。

(2) 慢性瀉血家兎

pro kg 10cc を耳静脈より毎日採取し、20日間に及んだ。瀉血中止後4日目に使用した。

第2節 培養方法

第1編に同じ。

第3節 蛋白分割測定方法

第1編に同じ。

第4節 組織増生の観察方法

第1編に同じ。

第3章 実験成績

以下対照は総て健康家兎骨髓である。

第1項 ベンゾール貧血家兎

(1) 急性ベンゾール貧血家兎

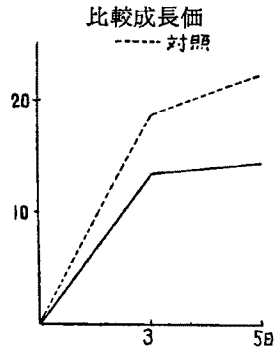
末梢血液像は第1表の如く、著しい低色素

第1表 急性ベンゾール貧血家兎末梢血液像

	体重	Rote	Hb	F. I	W	Ret
	(kg)	(10 ⁴)	(%)			(%)
投与前	1.8	557	110	0.99	8400	6
培養前	1.8	434	60	0.69	3100	6

性貧血と白血球減少を来している。網赤血球には差を認めず。骨髓は肉眼的に殆んど赤味を失い、又頗る柔軟で組織の弾力性を失う。培養するに比較成長価は第1図の如く、3日

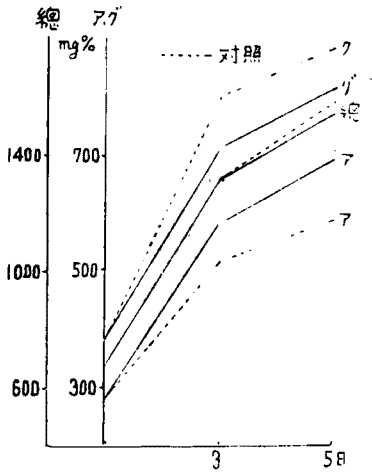
第1図 急性ベンゾール貧血家兎



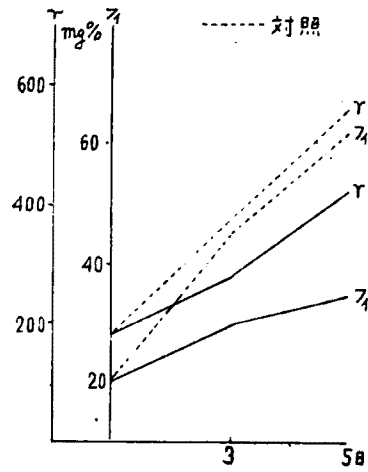
で対照の18.2に対して13.2で中等度増生低下をみ、5日では対照23.0に対し14.5となつた。蛋白分割では第2, 3, 4図の如く、アルブミン(以下アと記す)は起始270.0mg%より3日で対照は520.0mg%に増加し、これに対し580.0mg%と増加し、やや増加率が高い。

グロブリン(以下グと記す)は起始380.0mg%で、培養3日では対照750.9mg%に対し、培養例では704.8mg%となりグ増加率は劣つてゐる。5日でもやはりグ増加率は劣つてゐた。

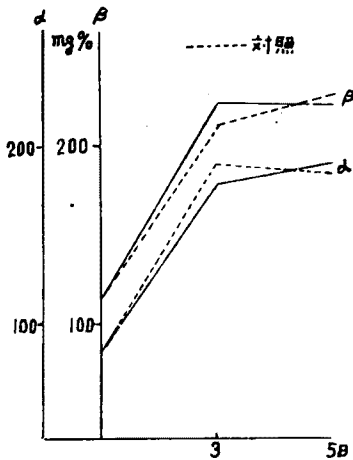
第2図 急性ベンゾール貧血家兎の
総蛋白, ア, グ



第4図 急性ベンゾール貧血家兎の
γ-グ, フィ



第3図 急性ベンゾール貧血家兎の
α, β-グ



α及びβ-グには特別な差が認められなかつた。γ-グは3日で対照 350.6 mg% に対し 274.2 mg% と著明な増加率の低下をみた。フィブリノーゲン (以下フィと記す) は培養例では僅かに増加するのみで対照との差は著しい。

(2) 慢性ベンゾール貧血家兎

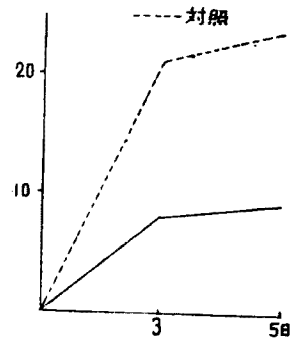
末梢血液像は第2表の如く、著明な赤、白両血球の減少がみられ、網赤血球は12%より143%となり著明な増加がみられた。骨髓は一見ゼリー様を呈し、真紅の色調を滞り、軟

第2表 慢性ベンゾール貧血家兎末梢血液像

	体重	Rote	Hb	F. I	W	Ret
投与前	(kg) 1.6	(10 ⁴) 615	(%) 98	0.81	11500	12
培養前	1.5	206	51	1.27	6100	143

かく破壊しやすい。培養するに比較成長価は第5図の如く、3日で対照22.7に対し8.1、5日では23.1に対し8.5となり、著明に劣つて

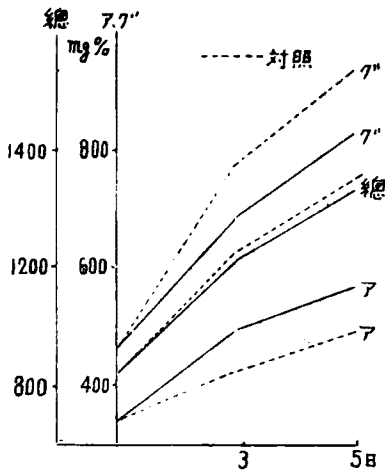
第5図 慢性ベンゾール貧血家兎
比較成長価



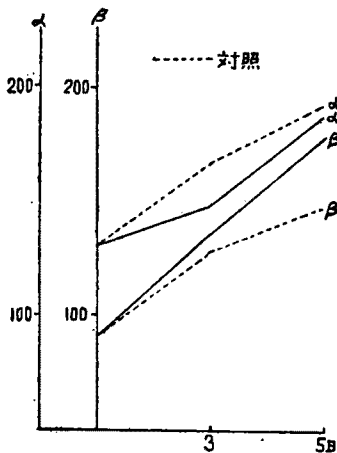
いる。蛋白分割像の推移は第6, 7, 8図の如く、アは培養3日では対照 414.7 mg% に対し 495.6 mg% で増加率高く、グは3日で 770.3 mg% に対し 684.4 mg% となり、グの増加率は低下している。5日ではアの対照

492.0mg %に対し 556.0mg %, グでは 903.0 mg %に対し 834.0 mg %となつた. α -グは やや減少し, β -グは対照に比しやや増加して いた. r -グは 3日では対照 474.0mg %に 対し 397.2mg %, 5日では 572.0 mg %に 対し 460.0mg %となつている. Fi は殆んど増加 を示さなかつた.

第 6 図 慢性ベンゾール貧血家兎の 総蛋白, ア, グ



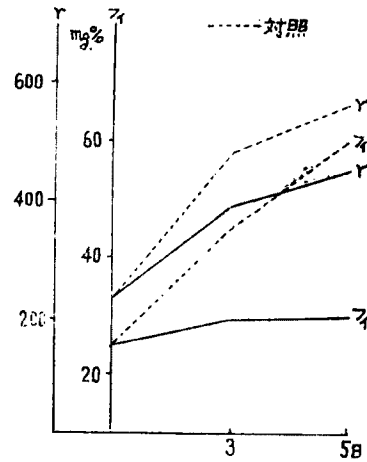
第 7 図 慢性ベンゾール貧血家兎の α , β -グ



第 2 項 サボニン貧血家兎

末梢血液像は第 3 表の如く, 赤, 白両血球 の減少がみられる. 骨髓は肉眼的に赤味を失 い, 横断面には所々島嶼状に赤味を帯びた筒

第 8 図 慢性ベンゾール貧血家兎の r -グ, Fi



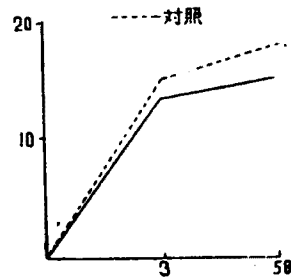
第 3 表 サボニン貧血家兎末梢血液像

	体重	Rote	Hb	F. I	W	Ret
	(kg)	(10 ⁴)	(%)			(%)
投与前	1.8	551	88	0.80	7250	6
培養前	1.6	327	68	1.06	6200	12

所をみる.

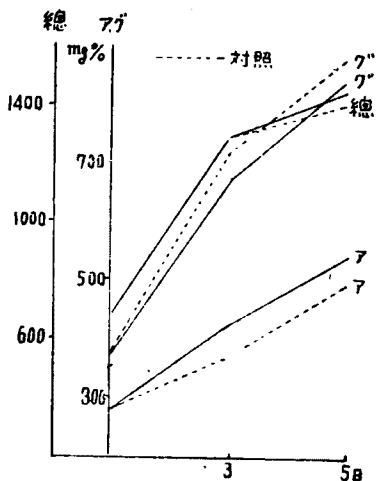
培養するに骨髓の増殖は組織片により区々 であつた. これを平均すると, 第 9 図の如く 3日では対照の 15.0 に対し 13.3, 5日では 18.1 に対し 15.1 で比較的的正常に近い値を示

第 9 図 サボニン貧血家兎比較成長価

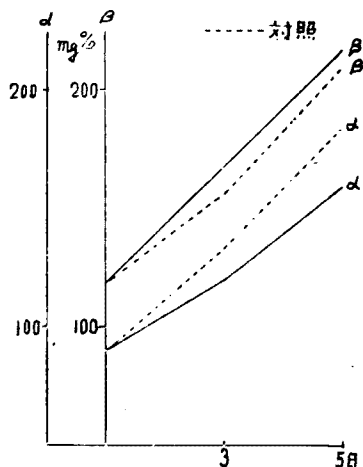


した. 蛋白分割像の推移は第 10, 11, 12 図 の如く, アは 3日では対照 384.1 mg %に 対し 414.2 mg %, 5日では 494.3 mg %に 対し 531.5 mg %となり, グは 3日では対照 の 705.0 mg %に対し 675.8 mg %, 5日で 880.7 mg %に対し 838.5 mg %と増加率は やや劣るけれども比較的増加率が高い. α

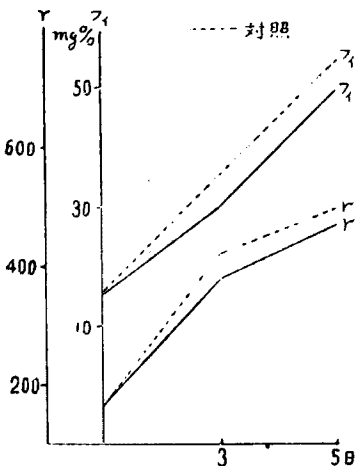
第10図 サポニン貧血家兔の総蛋白, ア, グ



第11図 サポニン貧血家兔の α , β -グ



第12図 サポニン貧血家兔の γ -グ, γ_1



及び β -グでは対照に比し α -グの減少, β -グのやや増加を示した。 γ -グは3日で対照405.1 mg%に対し382.4 mg%, 5日では495.3 mg%に対し425.2 mg%を示し, やや減少している。 γ_1 はやや低値を示したが比較的增加率が高い。

第3項 フェニールヒドラチン貧血家兔

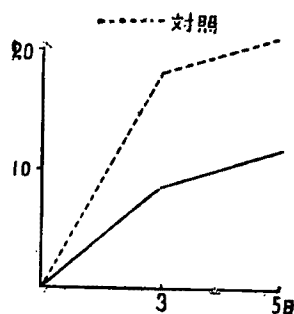
末梢血液像は第4表の如く, 一様に赤, 白血球の減少を来している。

第4表 フェニールヒドラチン貧血家兔末梢血液像

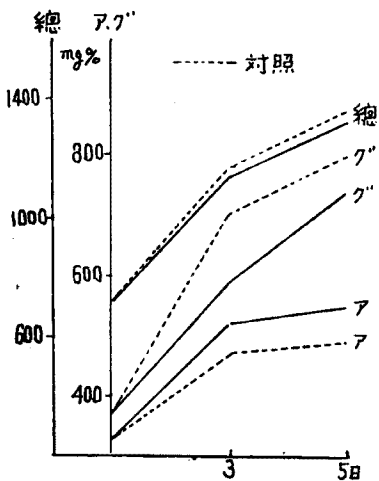
	体重 (kg)	Rote (10 ⁴)	Hb (%)	F.I	W	Ret (%)
投与前	2.0	504	72	6.72	6200	10
培養前	1.9	378	52	0.70	6300	18

比較成長価は第13図の如く, 培養3日で対照の18.0に対し7.3, 5日では21.0に対し10.1で著明な骨髓機能の低下がみられた。蛋白分割像の推移は第14, 15, 16図の如く, アは3日で対照471.5mg%に対し507.2mg%, 5日では431.3mg%に対し539.1mg%となり, グは3日で707.5mg%に対し596.8mg%, 5日では817.7mg%に対し739.8mg%となる。即ち対照に比しグ増加率は著明に劣る。 α -グは大差なく, β -グはやや低下する。 γ -グは著明に低下し, 3日で345.0 mg%に対し270.0 mg%, 5日では425.0 mg%に対し332.0mg%となる。 γ_1 も又著明に低下している。

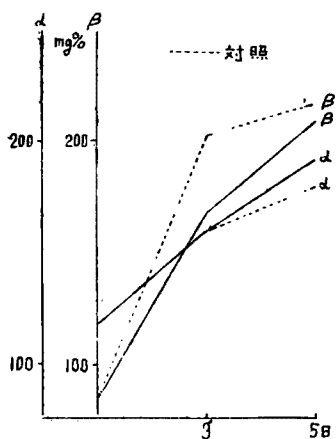
第13図 フェニールヒドラチン貧血家兔比較成長価



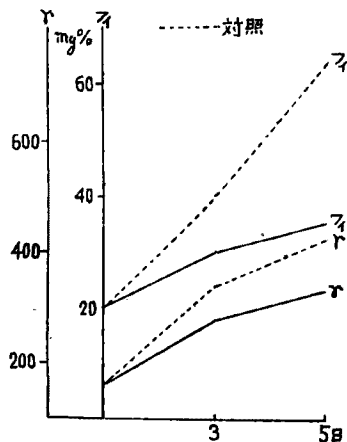
第14図 フェニールヒドラチン貧血家兎の総蛋白, ア, グ



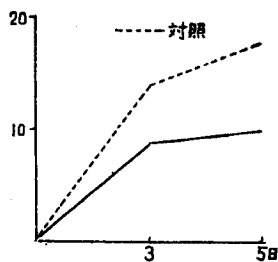
第15図 フェニールヒドラチン貧血家兎の α , β -グ



第16図 フェニールヒドラチン貧血家兎の γ -グ, γ_1 , γ_2



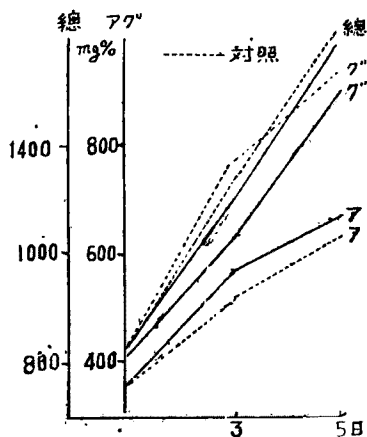
第17図 コラルゴール貧血家兎比較成長価



5日では18.1に対し10.0で著明に劣っている。

蛋白分割像の推移は第18, 19, 20図の如く,

第18図 コラルゴール貧血家兎の総蛋白, ア, グ



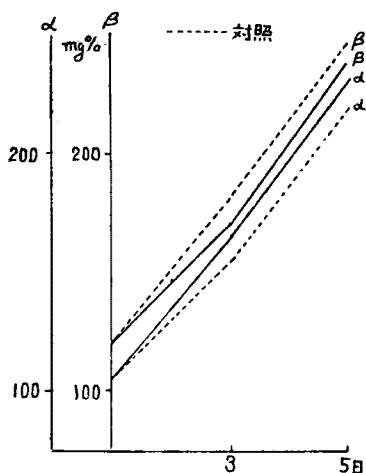
第4項 コラルゴール貧血家兎

末梢血液像は第5表の如く、赤、白両血球、色素量、網赤血球共に殆んど同程度に減少を示した。骨髓は暗赤褐色を呈し、硬さは殆んど正常であつた。培養するに比較成長価は第17図の如く、3日では対照14.1に対し8.1、

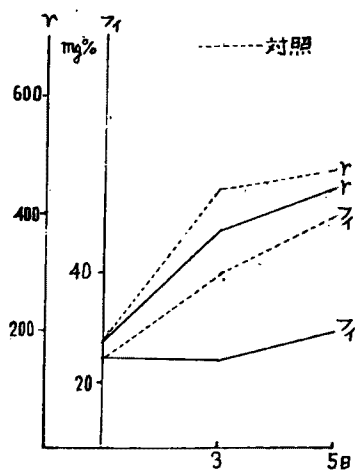
第5表 コラルゴール貧血家兎末梢血液像

	体重	Rote	Hb	F. I	W	Ret
	(kg)	(10 ⁴)	(%)			(%)
投与前	2.7	489	97	0.99	14800	14
培養前	2.9	262	48	0.92	5700	7

第19図 コラルゴール貧血家兎の α 、 β -グ



第20図 コラルゴール貧血家兎の γ -グ、 γ_1



アは3日で対照の523.1mg%に対し582.6mg%, 5日では634.4mg%に対し682.2mg%, グは3日で対照の761.9mg%に対し712.4mg%, 5日では941.6mg%に対し918.8mg%となり, グ増加率は劣る. α 及び β -グでは殆んど対照と大差をみなかつたが, γ -グでは3日で435.2mg%に対し387.2mg%, 5日では442.3mg%に対し430.3mg%となりやや低値を示している. γ_1 も又増加率がやや劣つていた.

第5項 レ線照射家兎

(1) 1000r1回照射家兎

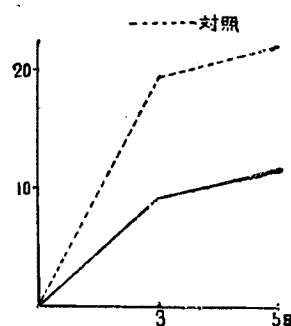
培養前の末梢血液像は第6表の如く, 極く軽度の赤, 白両血球の減少を来す. 培養する

第6表 1000r1回照射家兎末梢血液像

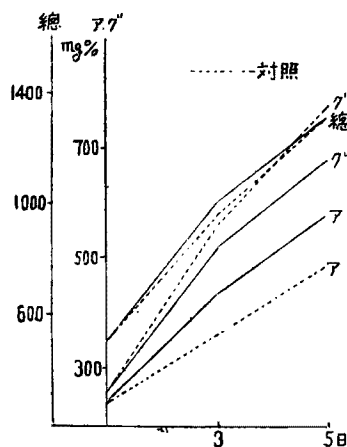
	体重	Rote	Hb	F. I	W	Ret
	(kg)	(10 ⁴)	(%)			(%)
投与前	2.1	578	92	0.80	8600	4
培養前	2.0	540	85	0.78	5200	4

に比較成長価は3日で対照は19.3に対し9.3, 5日では22.0に対し11.2で著明に發育低下を示し, 蛋白分割では第21, 22, 23, 24図の如く, 対照に比してア増加率はやや高く, グ増加率は減少を示している. 即ち3日では対照のグは555.7mg%に対し518.9mg%, 5日では778.5mg%に対し695.4mg%となる. α -グは対照に比しやや減少, β -グの軽度増加あり, γ -グはやや減少を示した. γ_1 も対照に比し又軽度の減少を示している.

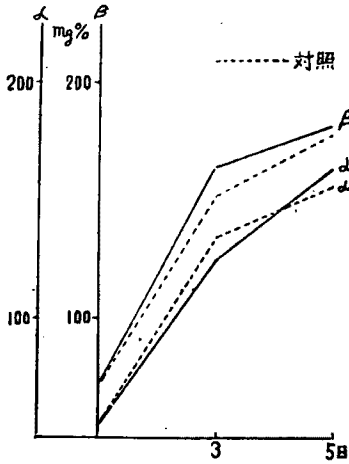
第21図 100r1回照射家兎比較成長価



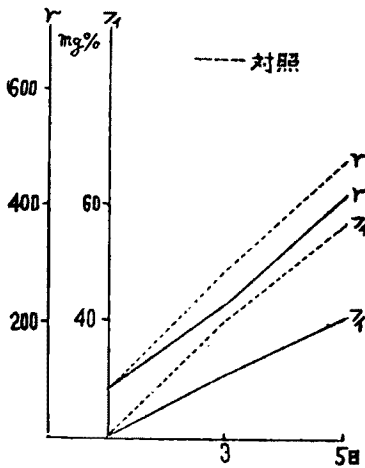
第22図 1000r1回照射家兎の総蛋白, ア, グ



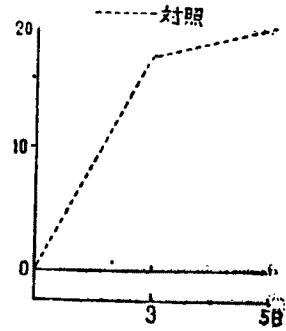
第23図 1000 r 1 回照射家兎の α , β -グ



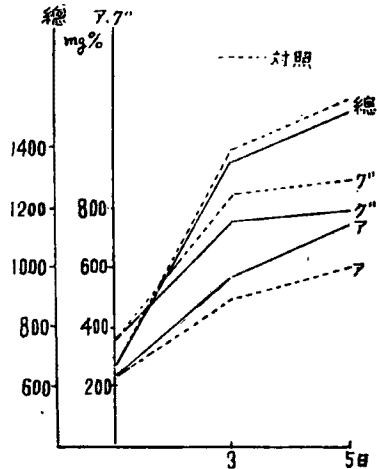
第24図 1000 r 1 回照射家兎の γ -グ, ζ



第25図 300 r 10回照射家兎比較成長価



第26図 300 r 10 回照射家兎の
総蛋白, α , β , γ



(2) 慢性レ線照射家兎

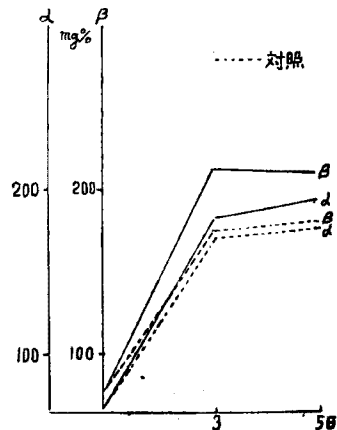
毎日 300 r, 10日間連続照射家兎の培養前の末梢血液像は第7表の如く, 赤血球数及び

第7表 300r 10 回照射家兎末梢血液像

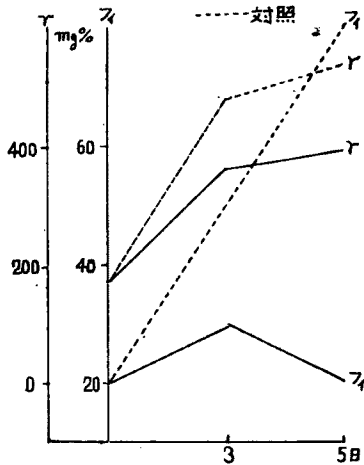
	体重	Rote	Hb	F. I	W	Ret
	(kg)	(10 ⁴)	(%)			(%)
投与前	1.8	527	79	0.75	5500	6
培養前	1.5	574	75	0.65	150	0

血色素量の減少と白血球の著明な減少を示している。骨髓は膠様でやや硬く, 灰白色を呈す。培養するに増生は殆んどなく(第25図), 蛋白分割に於ては第26, 27, 28図の如く, 対照に比して α の増加及び β の著明な減少を示

第27図 300 r 10回照射家兎の α , β -グ



第28図 300 r 10回照射家兎の γ -グ, γ_1



し、 α 及び β -グの軽度増加、 γ -グの減少を示している。 γ_1 は殆んど増量を示さなかつた。

第6項 瀉血貧血家兎

(1) 急性瀉血貧血家兎

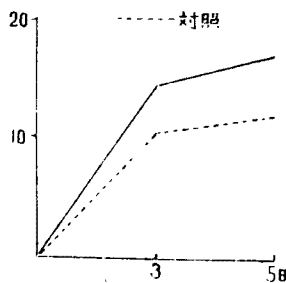
培養前の家兎末梢血液像は第8表の如く、赤血球、血色素量の軽度減少、白血球の増加

第8表 急性瀉血貧血家兎末梢血液像

	体重	Rote	Hb	F. I	W	Ret
	(kg)	(10^4)	(%)			(%)
投与前	1.5	592	93	0.79	7150	16
培養前	1.5	412	62	0.75	12200	82

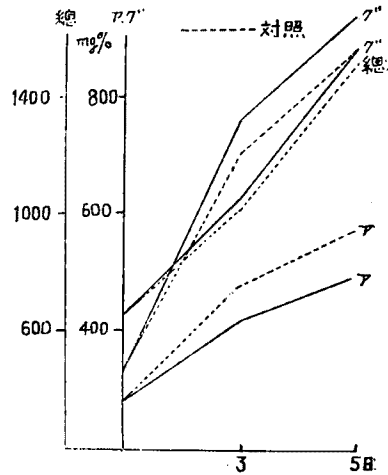
を示し、網赤血球の著明な増加を呈した。培養するに比較成長価は第29図の如く、3日て

第29図 急性瀉血貧血家兎比較成長価

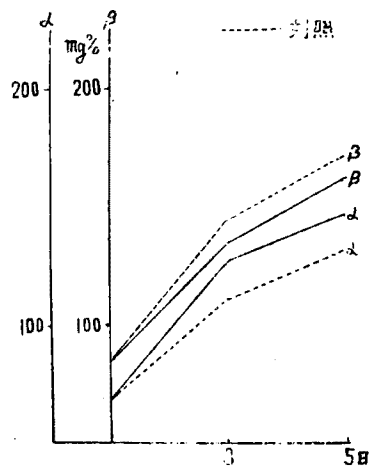


対照 10.6 に対し 14.6, 5 日では 12.1 に対し 16.8 となり組織増生は優つている。蛋白分割の推移は第30, 31, 32図の如く、アは3日て

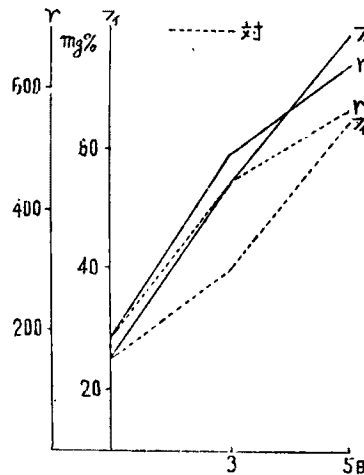
第30図 急性瀉血貧血家兎の総蛋白, ア, グ



第31図 急性瀉血貧血家兎の α , β -グ



第32図 急性瀉血貧血家兎の γ -グ, γ_1



対照 473.1mg% に対し 425.1mg%, 5日では 583.2mg% に対し 521.1mg% となり, 対照より劣る. グは3日で対照 707.0mg% に対し 735.0mg% と優り, 5日では 882.0mg% に対し 919.0mg% となる. α -グは対照に比しやや増加し, β -グはやや減少を示した. γ -グは3日で対照の 451.0mg% に対し 473.0mg% を示し, やや増加している. γ も又やや増加を示している.

(2) 慢性瀉血貧血家兎

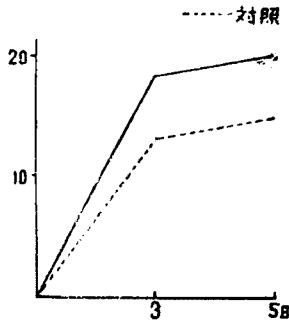
培養前の末梢血液像は第9表の如く, 赤, 白血球の減少を示している. 培養するに比

第9表 慢性瀉血貧血家兎末梢血液像

	体重	Rote	Hb	F. I	W	Ret
	(kg)	(10 ⁴)	(%)			(%)
投与前	1.6	492	88	0.91	7600	6
培養前	1.4	275	54	1.00	4200	96

較成長価は第33図の如く, 3日で対照の13.3 に対し 18.2, 5日では 15.2 に対し 20.1で著明な組織増生を示している. 蛋白分割では第34, 35, 36図の如く, ア増加率の対照に対する減少, グの増加を示し, α -及び β -グは殆んど差を認めず, γ -グは著明に増加している. γ も又5日では対照の 50mg% に対し 80mg% となり著明に増量している.

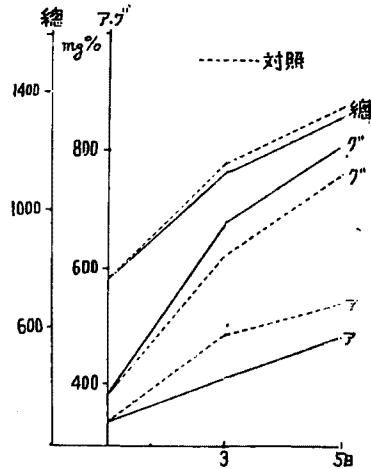
第33図 慢性瀉血家兎比較成長価



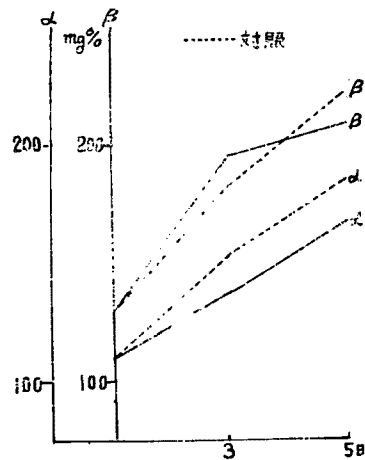
第4章 総括並びに考按

骨髓に於ける造血機能と蛋白代謝に関し, その機能充進の際にグ及び γ の増加を認め, 従つて骨髓はグ及び γ の有力なる産生母地

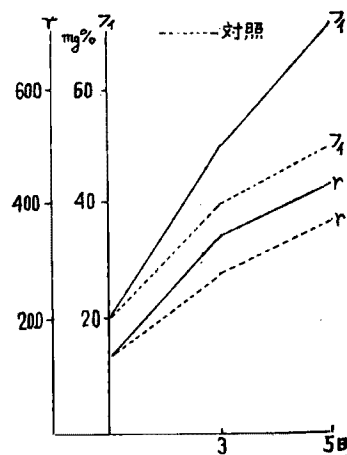
第34図 慢性瀉血貧血家兎の総蛋白, ア, グ



第35図 慢性瀉血貧血家兎の α , β -グ



第36図 慢性瀉血貧血家兎の γ -グ, γ



であることを前編に於て詳述したが、私は更に造血機能との関係を一段と明らかにするために実験的に家兎に種々の貧血を起さしめ、これが蛋白代謝の面に如何なる影響を及ぼすかを観察した。

(1) ベンゾール貧血家兎

ベンゾールは白血球顆粒細胞系を選択的に障害し、末梢血液に顆粒細胞減少を来すことは1911年 Selling⁹⁴⁾により実験的に証明され、その後相次いで Neumann⁸⁸⁾, Pappenheim⁸⁹⁾, 多々羅³²⁾, 志麻²⁶⁾, 小山²³⁾, 富塚³⁷⁾等の発表が見られたが、その成績に就てもベンゾールは骨髓に於ける線維化性退行変性を起し、骨髓性細胞を減少乃至消失せしめると言う所見に於てほぼ一致している。しかしながら赤血球系に及ぼす障害の程度に就ては、完全な意見の一致が見られておらず、富塚³⁷⁾, 中村³⁹⁾等は実験的に再生不良性貧血の像を呈するまでに至ることを認めているが、従来の成績を一般的に見れば、極く少量短期間投与では赤血球は殆んど変化なく、白血球はそれに反して増加し、大量投与で初めて貧血は増強し、骨髓の実質障害並びに成熟障害を来している。一方教室中村³⁸⁾は pro kg 0.3 cc 21 回連続投与家兎の骨髓組織被覆培養を行い、比較成長価、細胞密度及び游走速度について健康家兎骨髓との間に差を認めず、又骨髓組織像でも実質の荒廢を認めていない。又教室木村²²⁾も該家兎の骨髓培養に於ける糖消費量を測定し、僅かの低下をみているのみである。ベンゾール投与家兎骨髓の生化学的研究は極めて少く、最近の渡辺⁶³⁾による報告があるのみである。氏はベンゾールを pro kg 1cc, 6~7 日間連続投与し、末梢血の著しい貧血を起した時期に於て骨髓穿刺液の蛋白分割定量を行い、残余窒素が軽度増加し、総蛋白、グは軽度に減少し、特にオィグの減少度が大きく、グその他の分割は各例により一定しないと述べている。私の骨髓培養成績によればグ及びフィ増加率の僅かの低下がみられ、渡辺⁶³⁾とはほぼ一致した成績を得ている。又骨髓機能の状態からみれば教室中村³⁸⁾, 木村²²⁾の実験成績とは

ほぼ一致している。何れにしてもこの程度の短期間投与では骨髓の蛋白代謝に及ぼす影響は非常に少い。この事は富塚³⁷⁾, 小山²³⁾, 渡辺⁶³⁾等の述べている如く、ベンゾールに対する造血巢の感受性が個体により異り、又再生現象が速かであるから同一個体に於ても破壊と再生が混在する事に原因していると思われる。

次にベンゾール長期間投与家兎に就いて骨髓蛋白代謝の研究を行った人は未だこれを見ない。中村³⁸⁾は長期ベンゾール投与 (pro kg 0.4 cc, 隔日, 3ヶ月間投与) 家兎骨髓の被覆培養を行い、骨髓の増生、偽好酸球游走速度に著明な低下をみ、又木村²²⁾は該家兎骨髓の糖消費量の著明な低下をみている。私の実験成績でもやはり著明な増生低下、グ、就中 F-グ、フィ増加率の著しい減少をみている。即ちこれは骨髓造血巢の長期間投与による完全な破壊を意味するものであり、又骨髓に於けるグ、フィ産生は殆んど行われていない事を意味している。又ア増加率が対照に比し著明に高くなつており、之は骨髓の荒廢に基いてア需要が低下した事を物語っている。

(2) サポニン貧血家兎

サポニンは一種の溶血毒にしてその骨髓に与える影響は投与量により異り、富塚³⁷⁾によれば比較的少量投与では実質の増殖を促し、一般所見は後述の瀉血貧血に類似し、比較的大量投与では、一方で実質の瀰漫性壊死を惹起すると共に他方ではその増殖を促すと言う。又大村¹⁶⁾, 森⁵⁸⁾等はサポニン衝撃投与を行い、骨髓造血巢の破壊を起さしめたと言う。即ち投与24時間後に骨髓では未熟細胞は殆んど消失して、鬱血、出血が極めて高度となり、脂肪細胞を除く殆んど全ての間隙は赤血球で充満する。しかし72時間を経過すると再生の徴を示すと言っている。

一方サポニン貧血家兎の蛋白代謝に関する報告者は渡辺⁶³⁾のみである。氏はサポニンの衝撃投与を行い、その骨髓穿刺液の蛋白分割を測定し、総蛋白、アの増加、残余窒素、フィの減少、殊にフィの著しい減少を認め、次

の造血再生期には総蛋白、アは正常値に近ずき残余窒素は増加し、殊にフィの著しい増加をみ、而してグは破壊期と同様に減少した値を示すという。私の組織培養の成績ではグ、フィの増加はやや劣っていたが殆んど正常に近い値を示しており、アの消費も対照と大差がなかつた。即ち渡辺⁶³⁾の造血再生期にはほぼ近い値を示している。この事は実験方法の差にもよるであろうが、又一面サボニン投与方法の相違による骨髓実質の破壊像の異なるためと解される。即ち氏の方法による骨髓像は前述の大村¹⁶⁾等の所見に一致するものにして、私の所見は所謂破壊巣と造血再生巣の混在する、而も全体的にみればほぼ均衡が保たれている状態にあるものの所見と解される。

(3) フェニールヒドラチン貧血家兎

フェニールヒドラチン（以下フェと記す）は溶血毒にして、赤血球の破壊作用を有することが古くより知られ、Heinz⁷⁵⁾、馬島⁵¹⁾、高亀³³⁾等その他多数の人々により、高度の貧血を起すことが報告されている。高亀³³⁾等によると、pro kg 3cc 1回注射にて3～6日頃から赤、白両血球の最低値を示し、網赤血球は著明に増加している。即ち貧血を起すと共に骨髓に於ては細胞増殖が旺んに行われていることを示している。教室中村³⁸⁾はフェ貧血家兎骨髓の組織培養を行い、フェ大量注射では骨髓造血機能の減退を来し、少量注射では機能亢進を来すことを証明している。一方フェ貧血家兎骨髓の蛋白代謝に関する文献は渡辺⁶³⁾によるもののみであるが、氏の成績によると骨髓穿刺液の総蛋白、ア、フィの増加を来し、特にフィの著明な増加があると言う。このことはフェ少量投与による骨髓造血機能の亢進を意味している。私の成績は渡辺⁶³⁾の成績とは全く相反する。即ちグ、フィ増加率の著明な低下を示しており、又骨髓の増殖も頗る劣り、従つてア消費も劣っていた。これは投与量の差によるものと考えられる。

(4) コラルゴール貧血家兎

コラルゴール（以下コと記す）反復注射により著明な貧血を来すことは周知の事実であ

り、その本態に就いて武藤⁵⁷⁾はコ反復注射により、体内何れかの臓器に赤血球の抑留が起り、この血球抑留が持続すれば造血臓器の萎縮が起るものと推察し、更に該貧血動物血清中に催貧血性物質が存在すると述べている。又小宮²⁴⁾はコ貧血は骨髓の萎縮、出血、網内系封鎖による貧血にして、コ反復注射により実験的に再生不良性貧血を起し得ると述べている。コ投与による末梢血の貧血の程度は、諸家の採れる実験方法によりその成績は区々であるが、私の成績では1%コ、pro kg 1.5cc 毎日静注し、25日にして著明な赤血球系の減少を示した。白血球数は1例に於て増多を示した。

コ投与家兎の骨髓蛋白代謝を論じた者は未だこれをみない。私の成績では、コ投与家兎骨髓の体外組織培養で、組織の増生は著明に劣り、対照の $\frac{1}{2}$ に過ぎない。従つて又之に伴つてアの増加率は対照より著明に高くなつている。一方グ、フィの増加率は甚だ劣つている。即ちグ、フィの骨髓産生は著明に抑制されている。教室中村³⁸⁾は同様コ投与家兎骨髓の体外培養で細胞遊走速度、細胞密度を観察し、何れも著明に低下をみており、又木村²²⁾も糖消費が著明に低下することを認めている。私の成績ではほぼベ長期投与例に酷似する成績を得ている。即ち私の成績より按ずれば、骨髓造血巣の著しい萎縮を来し、更に或は網内系の封鎖によりグ産生障害を来したものと解される。

(5) レ線照射家兎

硬レ線照射の造血臓器に及ぼす影響に関する研究は、1903年 Heineck⁷⁶⁾以来多数の業績が見られる。硬レ線の頻回照射により赤、白両血球は減少し、骨髓に於ては骨髓性細胞の破壊、萎縮を来し、それは白血球に於て特に著しく、更に網内系細胞は又同様萎縮、崩壊、融解等の退行変性を蒙ると言われる。教室橋本⁴³⁾はレ線照射家兎骨髓の培養を行い、骨髓の著しい機能低下を来すことを発表している。即ち300r、10回照射では比較成長価、細胞密度は零を示し、液体培養では赤血球系

の多少の低下をみている。又教室平³¹⁾はレ線照射家兎骨髓の組織呼吸を計測し、著しい機能の低下をみ、木村²²⁾は同様に該骨髓の組織培養により糖消費量を測定し、やはり著しい機能低下を証明している。

一方レ線照射家兎の骨髓蛋白代謝を観察した者は二瓶⁴⁷⁾、渡辺⁶³⁾の二氏のみで、何れも骨髓穿刺液に就いてである。二瓶⁴⁷⁾は骨髓のみに照射し、アの著減、残余窒素、フィの減少を来すといい、渡辺⁶³⁾は全身照射によりアは著減したが、残余窒素、フィは却つて増加したと発表している。私の 300 r、10回全身照射では、骨髓は全く荒廃し、代謝は殆んど行われていない。而してグ、フィは産生されてない事を意味しており、渡辺⁶³⁾の成績に相反する。レ線照射による全身蛋白質代謝の変化については Gustaff⁷³⁾の研究があり、組織の崩壊と、Metabolisms の変化を生ずると強調し、Selye⁹⁶⁾はレ線照射により生物に Alarming reactions が起り、このため恐らくコーチゾン投与の場合と同様に蛋白代謝に変化を来し、異化亢進合成抑制が生ずるものと述べており、渡辺⁶³⁾はこの Selye⁹⁶⁾の説を彼の成績に導入して、骨髓フィがその造血巣の破壊にもかかわらず軽度増加しているのは、かかる理由によるものであらうと説明している。然し私の成績に於けるフィ、グの著減は已に機能荒廃を受けた骨髓組織より何らの蛋白産生をも来さない事を直接に証明したものであり、之は全身蛋白新陳代謝とは全く別個のものであり、骨髓穿刺液の蛋白とは自ら意義を異にする。即ち穿刺液蛋白の変化は骨髓そのものの代謝によるものか、或は組織の崩壊が関与するものかどうかを判然区別出来ず、実質的代謝と断言するには靴下搔痒の感を禁じ得ない。以上より渡辺⁶³⁾の成績と異なるのは当然の事で、渡辺⁶³⁾の方法に比し、なお一層明確に骨髓蛋白代謝の実相を窺い知り得たと考える。

(6) 瀉血貧血家兎

生体に於て大量の血液損失、並びにその恢復期に於ける血液の変化に関しては、その有

形成分についても又血漿蛋白についても多数の報告がある。これらによると生体で大量の血液損失が起ると、血液有形成分の再生と血漿成分の再生とが同時に見られるものであつて、この際骨髓並びに肝臓の果す役割は実に大きいものである。瀉血貧血家兎の骨髓の機能状態と骨髓の蛋白像に関する報告は極めて少く、二瓶氏⁴⁷⁾によれば、骨髓に於ては造血機能の亢進と共に蛋白分屑中特にフィが活潑に生産され、之が流血中に動員されるといわれる。又土井³⁶⁾は体重 pro kg 20cc の瀉血を行つて第 5 日目、即ち骨髓の造血機能が最も盛んな時期の家兎に就て骨髓蛋白質を測定した結果、骨髓に於ては総蛋白質の増加と共にフィが著増し、同時に軽度であるが総グの増加、及びアの減少の傾向を認めている。教室沼本⁴¹⁾は瀉血後 5 日目の家兎骨髓を培養し、著しい機能亢進の状態を認め、又中村³⁸⁾は慢性瀉血貧血家兎の骨髓を培養し、やはり同様の結果を得ている。又教室上原⁶⁾は瀉血貧血家兎骨髓の呼吸解糖作用の上昇を認めている。私の実験成績からみても、急性及び慢性瀉血共に機能亢進を認め、アの消費、グ、フィの産生の著増を示している。而してこれは二瓶⁴⁷⁾、土井³⁶⁾の報告と一致するもので、骨髓がグ、フィの有力な生産基地であることを一層確実に示している。

第 5 章 結 論

以上私は骨髓体外組織培養法により実験的貧血家兎骨髓の蛋白代謝を観察し、次の結果を得た。

(1) ベンゾール短期間投与家兎骨髓のア消費、並びにグ、フィの産生はやや劣つていた。次にベンゾール長期間投与家兎では骨髓の荒廃甚しく、アの消費劣り、グ、フィの産生を殆んど示さなかつた。

(2) サポニン投与家兎では健常家兎と殆んど差を認めなかつた。

(3) フェニールヒドラチン投与家兎では骨髓の機能低下をみ、アの消費は劣り、グ、フィの産生は著明に劣つていた。

(4) コラルゴール投与家兎ではやはり骨髓機能頗る低下し、アの消費、グ、フィの産生は著明に劣っていた。

(5) レ線照射家兎では骨髓の機能全く荒廃し、アの消費、グ、フィの産生は全くみられなかつた。

(6) 瀉血家兎では急性、慢性共にアの消費及びグ、フィの産生が充まつていた。

撰筆するに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りたる平木教授並びに大藤助教授に深謝す。

(文献は巻尾に一括記載す)

Studies on the Protein Metabolism of the Explanted Bone Marrow Culture in Rabbits

Part Two

The Protein Metabolism of the Bone Marrow in Experimental Anemic Rabbits

By

Yukio Fujii

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

The protein metabolism of the bone marrow in experimental anemic rabbits had been studied with explanted bone marrow culture (Carrel flask method) and the following results were obtained:

(1) The consumption of albumin and the production of globulin and fibrinogen, have been found to have rather decreased in the bone marrow of the rabbits given benzol for a short period of time. Next, in the case of the rabbits given benzol for a longer period of time, hypoplasia of the bone marrow has been quite marked, namely, the consumption of albumin is low and production of globulin or of fibrinogen can hardly be noticed.

(2) In the rabbits given saponin, the findings have been almost identical with those of the normal.

(3) In the rabbits administered with phenylhydrazin or collargol, the marrow functions are low, the consumption of albumin slack, and the production of globulin and fibrinogen has been markedly low.

(4) In the rabbits irradiated by x-rays, the marrow function have been completely deteriorated; namely, neither the consumption of albumin nor the production of globulin and fibrinogen can at all been seen.
