培養セル「フィブロブラステン」ノ酒精習慣性 獲得ニ關スル實驗的研究

桐原 三郎

(京都帝國大學醫學部藥物學教室〔尾崎教授〕)

(昭和七年四月十日受付)

緒 言

酒精性飲料ヲ連用スルトキハ、人ハ之ニ對シ習慣シ、漸次大量ノ酒精ニ堪ヘ得ルニイタルコトハ太古ヨリ確認サレタル事實ナリ。而シテ酒精習慣ハ如何ナル機轉ニヨリテ起ルヤニ關シテハ古來種々ノ憶說アリシモ、現今ニ於テハ其體內燃燒能ノ増大、並ニ之ニ對スル臟器組織ノ免疫性獲得ニヨリテ説明セラル (*Pringsheim*¹⁾, *Schweissheimer*²⁾, *Gabbe*³⁾, *Völtz u. Dietrich*⁴⁾, *Hansen*⁵⁾, *Frank-Daniel*⁶⁾, *Balser*⁷⁾, *Kochmann*⁸⁾ 等)。

酒精習慣性ニ就テ、將又之ヲ獲得スル機轉ニ關シテ論ズル從來ノ研究ヲ觀ルニ、イヅレモ人或ハ動物生體ニ於ケルモノニシテ、此方面ノ研究ニ向テ絶好ノ材料タル體外組織培養ニ就テ之ヲ試ミタル者アルヲ識ラズ。

余⁹⁾ハ嚮ニ「フィブロブラステン」培養ノ生長ニ及ボス諸種「アルコール」ノ影響ヲ檢シタル際、酒精ハイヅレノ濃度ニ於テモ該培養ノ生長ニ對シ常ニ抑制的ニ作用スレドモ、其抑制作用ノ強サハ1/1000「モル」ニ於テハ培養世代ヲ重ヌルト、モニ漸次減弱スルノ感ヲ呈シ、1/100「モル」ニ於テハ此現象ハ甚ダ著明トナルヲ觀タルモ、1/10「モル」ニ於テハ該作用ノ強サ培養世代ヲ逐ヒテ却テ漸次増強スルヲ觀タリ。而シテ余ハ叙上ノ現象ノ説明ニ際シ、毒物ノ連用ニヨリテ生體細胞ガ免疫性ヲ獲得スルト一般ニ、酒精ノ侵害ニ對シ「フィブロブラステン」ハ抵抗力(免疫性)ヲ得ベク、酒精濃度比較の高キ場合ニ於テハ細胞ノ蒙ル侵害強ク、細胞ハ漸次生活能ノ衰弱ヲ來スヲ以テ、抵抗力増進ヲ示スニ違アラザルモ、其稀薄及ビ中等濃度ニ於テハ細胞ノ侵害サル、コト弱ク、タメニ容易ニ抗毒性ノ増進ヲ來ス。隨テ此免疫性獲得ハ世代ヲ逐ヒテ生長阻止作用ノ減弱テフ事實ニヨツテ現ハル

、モノナルベシト論斷セリ。

茲ニ於テ余ハ酒精ニ對スル組織習慣性（免疫性）獲得ニ就テ研究ノ歩ヲ進メ、之ヲ再ビ「フィブロブラステン」純培養ニ就テ以下詳述スル實驗ヲ行ヘリ。

實 驗 方 法

培養組織ニハ、「フィブロブラステン」純培養ヲ使用シ、培養様式ハ覆蓋硝子法ニ從ヒ、可檢酒精ニハ「エチール-アルコール」Merck 製最純品ヲ使用セリ。

實驗方法ハ先ヅ鶏血漿4分ト單純 Ringer 液1分トヲ混和セルモノニ、該混和物ト同量ノ鶏胎兒組織汁ヲ混ジタル培養基ニ培養セル「フィブロブラステン」ヲ48時間毎ニ行フ移植ノ都度——移植ハ實驗開始後16回之ヲ行ヘリ——、原組織ヲ2分シ、一ハ之ヲ引續キ上記培養基ニ移植ヲ續行シ、他ハ酒精1/5「モル」ヲ添加セル上記培養基（此場合酒精ハ單純 Ringer 液ニ溶解シ添加セリ）ニ移植シ、48時間後「フィブロブラステン」生長ノ狀況並ニ其組織學の所見ヲ彼此比較觀察セリ。

次ニ上記培養基ニ一定セル濃度ノ即チ1/100若シクハ1/10「モル」ノ酒精ヲ含有セシメタルモノニ「フィブロブラステン」ヲ培養シ、前記實驗同様ニ其48時間毎ニ行フ移植ノ都度、原組織ヲ2分シ、其一ハ之ヲ當初ヨリノ培養基、即チ1/100「モル」若シクハ1/10「モル」ノ酒精ヲ含ムモノニ、他ハ之ヲ1/5「モル」酒精加培養基ニ移植シ、48時間後ニ於ケル培養ノ生長狀況、組織學の所見ヲ彼此對照觀察セリ。斯クテ叙上兩種實驗系ノ成績ヲ相互ニ比較シ、「フィブロブラステン」培養ノ1/5「モル」酒精ニ對スル態度ガ、豫メ該培養ガ酒精含有培養基ニ1世代乃至16世代生存スルコトニヨリテ如何ニ變化スルヤヲ觀タリ。

更ニ酒精ニ對シ「フィブロブラステン」ガ習慣性ヲ獲得スルモノナラバ、習慣性ノ獲得並ニ増大ハ「フィブロブラステン」ヲ漸次酒精濃度ノ増嵩スル培地ニ移植スルコトニヨリ愈々迅速、顯著ナルベキヲ惟ヒ、余ハ鶏血漿4分ト酒精加 Ringer 液1分及ビ鶏胎兒組織汁5分トヨリナル培養基ニ於ケル酒精ノ量ヲ培養第1及ビ第2代ニ於テハ1/1000「モル」、第3及ビ第4代ニ於テハ1/500「モル」、第5乃至第7代ニ於テハ1/250「モル」、第8乃至第10代ニ於テハ1/100「モル」、第11乃至第13代ニ於テハ1/50「モル」、第14乃至第16代ニ於テハ1/25「モル」ト漸嵩的ニ增量シ、前實驗同様ニ其48時間毎ニ行フ移植ノ都度、原組織ヲ2分シ、其一ハ之ヲ當該世代ニ於ケルト同濃度ノ酒精加培養基ニ、他ハ之ヲ1/5「モル」酒精加培養基ニ移植シ、48時間後ニ於ケル培養ノ生長度並ニ組織學の所見ヲ第1乃至第16

代ノ各世代ニ就テ彼此對照觀察セリ。

其他實驗方法ニ關スル詳細ハ余ノ前報告¹⁰⁾ニ於テ述ベタルト同様ナルヲ以テ、茲ニ再述ヲ省略ス。

實 驗 成 績

1. 酒精ヲ含有セザル (對照) 培養基ニ培養セラレタル「フィブロ プラステン」ノ 1/5「モル」酒精ニ對スル態度

48時間毎ニ行フ移植ノ都度、酒精ヲ含有セザル對照培養基ニ移植セラレタル「フィブロプラステン」培養ノ一半ハ培養各世代トモ同程度ノ極メテ旺盛ナル生長ヲ示セリ。即チ各世代 48 時間後ニ於ケル比較生長價ノ平均値ハ 9,4—10,1 ニシテ、更ニ之ヲ平均スルニ 9,8 ナル値ヲ得タリ。然ルニ 1/5「モル」酒精加培養基ニ移植セラレタル「フィブロプラステン」培養ノ他ノ一半ハ、對照培養ノイヅレノ世代ヨリ

第 1 表 酒精ヲ含有セザル (對照) 培養基ニ培養セラレタル「フィブロプラステン」ノ 1/5「モル」酒精ニ對スル態度、但シ培養 16 世代ニ亘リ各世代毎ニ検査施行。

培 養 世 代	對 照 (連續培養)	1/5「モル」酒精 (1 世代培養)	
	比較生長價 (平均) A	比較生長價 (平均) B	生長係數 I_a (= B/A)
I	9,4	6,3	0,67
II	9,6	6,2	0,65
III	9,5	6,4	0,69
IV	9,8	6,3	0,64
V	9,5	6,3	0,66
VI	9,6	6,3	0,67
VII	9,9	6,4	0,65
VIII	10,1	6,4	0,63
IX	9,9	6,3	0,64
X	9,9	6,3	0,64
XI	9,7	6,5	0,67
XII	9,9	6,3	0,64
XIII	9,8	6,4	0,65
XIV	9,9	6,4	0,65
XV	9,8	6,3	0,64
XVI	10,1	6,3	0,62
平均	9,8	6,3	0,65

注意：第 1—第 4 表中ニ示セル比較生長價 (平均) ハ、イヅレモ實驗 5 例ニ就テノ培養 48 時間後ノ比較生長價ノ平均値ヲ意味ス。

之ヲ得ルモ、頗ル顯著ニ而カモ同程度ニ生長ノ阻止セラルルヲ觀タリ。即チ各世代毎ノ實驗ニ於テ其比較生長價ノ平均ハ僅ニ 6,2—6,5 ニシテ、之ヲ更ニ平均スルニ 6,3 トナル。隨テ之ヲ生長係數ニ就テ觀ルニ、0,62—0,69、平均 0,65 ニ達スルニ過ギズ (第 1 表參照)。

此場合組織學的ニハ酒精ヲ添加セザル培養基ニ於ケル細胞ハ培養各世代ヲ通ジ大多數紡錘形ヲ呈シ、細胞内ニハ微細ナル脂肪顆粒ヲ認メタリ。然ルニ他ノ酒精加培養基ニアリテハ細胞ハ概ネ不規則ナル多角形ヲ呈シ、細胞内ニハ大小多數ノ脂肪顆粒並ニ空胞ヲ藏シ、核ハ著明ニ濃染シ、微細構造明ナラザリキ。

即チ「フィブロプラステン」培養ハ 1/5「モル」酒精ニヨリテ頗ル顯著ニ其生長ヲ阻止セラレ、而シテ其生長阻止ノ度ハ前以テ行ハレタル「フィブロプラステン」移植ノ度数ニハ關係ナキコトハ勿論ナリ。

2. 酒精 1/100「モル」ヲ含有セル培養基ニ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル「フィブロプラステン」ノ各世代毎ノ 1/5「モル」酒精ニ對スル態度

上記培養基ニ 48 時間毎ニ移植ヲ續行シツツ 16 世代

ニ亘リ培養セラレタル「フィブロボラステン」ノ生長ヲ觀ルニ、培養第1代ニ於テハ著明ニ對照ニ劣リ其生長係數ハ0,74ヲ算スルニ過ギザリキ。然ルニ爾後該培養ノ生長ハ世代ヲ逐ヒテ漸次佳良トナリ、大凡培養第5代以後ニ於テハ對照ノソレト差ナキ極メテ旺盛ナル生長ヲ示スヲ觀タレドモ、培養第14代以後ニ於テハ極メテ僅微ナリト雖モ其生長却テ衰ヘタルガ如キ傾向存セザルニハアラザリキ。

次ニ上記1/100「モル」酒精加培養基ヨリ1/5「モル」酒精加培養基ニ移植培養セル「フィブロボラステン」ノ48時間後ノ生長ノ度ヲ觀ルニ、斯クノ如キ移植タイズレノ世代ニ於テ行フモ、無酒精加培

第1圖 酒精1/100「モル」ヲ含有セル培養基ニ16世代ニ亘リ培養セラレタル「フィブロボラステン」ノ各世代毎ノ1/5「モル」酒精ニ對スル態度。
●——●: 對 照,
○——○: 1/100「モル」エチール-アルコール。

養基ニ於ケル生長ニ比スレバ勿論、1/100「モル」酒精加培養基ニ於ケル之ニ該當スル世代ノ生長ニ比シ若干明ニ劣ルヲ觀タリ。然レドモ該濃厚酒精中ニ於ケル生長度ハ組織ガ前記稀薄酒精中ニ存スルコト唯1世代ナルトキハ(生長係數0,68), 正常培養基ヨリ同一ノ移植ヲ行ヘルモノト明ナル差ナキモ、豫メ該稀薄酒精ヲ作用セシムルコト2—3世代ナルトキハ僅ニ、更ニ其世代ヲ重ムルトキハ甚ダ著明ニ且世代トトモニ益々生長佳良トナリ、斯ク

テ稀薄酒精中ニ養ハルルコト8—11世代ナリシモノニ於テ其生長ノ度最大トナルヲ觀タリ。即チ此際其生長係數ハ實ニ0,91—0,92ヲ算シ、豫メ酒精ヲ作用セシメザリシ對照ノ0,62—0,69ニ較ベ格段ノ相違アリ。然リト雖モ稀薄酒精中ニ培養セルコト更ニ長世代ニ及ブトキハ、漸次組織ノ發育ハ不良ニ赴キ、15世代ヲ稀薄酒精中ニ過シタル組織ニ於テハ其生長係數ハ0,77ニシテ對照ヲ稍々凌駕スルニ過ギザリキ。即チ叙上ノ組織生長度ノ移動ノ狀況ハ恰モ1/100「モル」前記酒精中ニ連續培養セル場合ニ彷彿ス。故ニ「フィブロボラステン」ノ1/100「モル」酒精加培養基ニ於ケル移植48時間後ノ生長係數ノ之ニ該當セル世代ニ於ケル1/100「モル」酒精培養基ニ於ケルソレニ對スル比率(第2表 I_c/I_b)ヲ求ムルニ、其值各世代略々同様ナルカ相近似セルヲ觀ル。唯異ナルハコノ場合ニ於テハ組織生長ノ漸次不良ニナルコト前記ノ場合ニ比シ頗ル明瞭ナリシ點ナリ。

今上記1/100「モル」酒精加培養基ヨリ1/5「モル」酒精加培養基中ニ移植セル「フィブロボラステン」ヲ組織學的ニ檢スルニ、培養第1乃至第3代ニ於テハ無酒精培養基(對照)ヨリ1/5「モル」酒精加培養基ニ移植セルモノニ比シ(前章參照)明ニ差異ヲ認メ得ザリシモ、培養第4代以後ニ於テハ漸次星芒狀ヲ呈スル細胞ノ數ヲ増加シ、培養第8乃至第13代ニ於テハ不規則ナル多角形ノモノト星芒狀ノモノト殆ド相半スルヲ觀、細胞内ニハ極メテ微細ナル多數ノ脂肪顆粒ヲ藏シ、空胞形成ハ殆ド之ヲ認メザリキ。然ルニ培養第14乃至第16世代ニ於テハ漸次却テ星芒狀細胞減少シ、空胞形成ハ屢々之ヲ認ムルニ至レリ。

余ハ本實驗ニ於テ培養第14代以後培養ノ生長ノ漸次稍々不良トナレルトキ、之ヲ酒精ヲ除去セル培養基ニ於テ移植ヲ3代續行シタルニ、生長ノ僅少ナレドモ佳良トナルヲ認メタリ。

第2表 酒精 1/100 L モル⁷ヲ含有セル培養基ニ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル
 L フィブロボラステン⁷ノ各世代毎ノ 1/5 L モル⁷ 酒精ニ對スル態度

培 養 世 代	酒精 1/100 L モル ⁷ (連 續 培 養)		酒精 1/5 L モル ⁷ (1 世 代 培 養)		$\frac{I_c}{I_b}$ (= D/C)	$\frac{I_c}{I_a}$ (= D/B)
	比較生長價 (平 均) C	生長係數 I_b (= C/A)	比較生長價 (平 均) D	生長係數 I_c (= D/A)		
I	7,0	0,74	6,5	0,69	0,93	1,03
II	7,3	0,76	6,5	0,68	0,89	1,05
III	7,7	0,81	6,8	0,72	0,88	1,06
IV	8,6	0,88	7,1	0,72	0,83	1,13
V	9,2	0,97	7,4	0,78	0,80	1,17
VI	9,6	1,00	7,9	0,82	0,82	1,25
VII	9,7	0,98	8,5	0,86	0,88	1,33
VIII	10,2	1,01	8,7	0,86	0,85	1,36
IX	9,9	1,00	9,1	0,91	0,92	1,44
X	9,7	0,98	9,1	0,91	0,94	1,44
XI	9,9	1,02	8,9	0,92	0,90	1,37
XII	9,6	0,97	9,0	0,91	0,94	1,43
XIII	9,7	0,99	8,6	0,88	0,89	1,34
XIV	9,5	0,96	8,1	0,82	0,85	1,27
XV	9,6	0,98	8,0	0,82	0,83	1,27
XVI	9,6	0,95	7,8	0,77	0,81	1,24

即チ 1/100 L モル⁷ 酒精中ニ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル L フィブロボラステン⁷ノ生長ハ培養第 1 世代ニ於テ最モ弱キモ、爾後世代ヲ重ヌルト、モニ逐次佳良トナリ、第 5 世代以後ニ於テハ對照ト軒輕ナキニ至ル。サレド第 14 世代以後ニ於テハ生長ノ極メテ僅ニ衰フルカノ如キ觀ナキニアラズ。而シテ上記培養基ヨリ 1/5 L モル⁷ 酒精加培養基ニ移植培養セル L フィブロボラステン⁷ノ生長ハ移植タイヅレノ世代ニ於テ行フモ、1/100 L モル⁷ 酒精加培養基ニ於ケル之ニ該當セル世代ノ培養ノ生長ニハ若干劣ルト雖モ、斯カル稀薄酒精中ニ養ハル、コト 8—11 世代ナルモノニ於テ生長ノ度最大ニ達ス、然レドモソガ更ニ長世代ニ及ブトキハ反ツテ其生長漸次不良トナルヲ觀ル。

3. 酒精 1/10 L モル⁷ヲ含有セル培養基ニ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル L フィブロボラステン⁷ノ各世代毎ノ 1/5 L モル⁷ 酒精ニ對スル態度

1/10 L モル⁷ 酒精加培養基ニ 48 時間毎ニ移植ヲ續行シツツ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル L フィブロボラステン⁷ノ生長狀況ヲ觀ルニ、前記 1/100 L モル⁷ 酒精ニ培養セル場合ト異ナリ、移植ノ回ヲ重ヌルトトモニ生長ハ逐次益々阻止セララルヲ觀タリ、即チ培養第 1 代ニ於ケル生長係數ハ 0,68 ニテ對照ニ著明ニ劣レルモ、1/5 L モル⁷ 酒精中ニ 1 世代ヲ過シタルモノト相違ヲ認メズ、爾後培養世代ヲ重

マルチトモニ生長狀況益々不良トナリ、培養第 15 及ビ第 16 代ニ於テハ細胞ノ新生極メテ僅微ニシテ、其生長係數僅ニ 0,15 及ビ 0,12 ヲ算スルノミ。

次ニ上記 1/10「モル」酒精加培養基ヨリ 1/5「モル」酒精加培養基ニ移植培養セル「フィブロブラステン」ノ生長狀況ヲ觀ルニ、斯クノ如キ移植ヲイズレノ世代ニ於テ行フモ、其生長ハ遙ニ對照ノソレニ及バザルコト言ヲ贅セズ。然レドモ 1/5「モル」酒精中ニ於ケル生長度ハ組織ガ 1/10「モル」酒精中ニ

培養世代→

第2圖 酒精 1/10「モル」ヲ含有セル培養基ニ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル「フィブロブラステン」ノ各世代毎ノ 1/5「モル」酒精ニ對スル態度。

●—●: 對照,

○—○: 1/10「モル」エチール-アルコール。

養ハルルコト長キニ從ヒ益々減少スルコトハ、1/100「モル」酒精中ヨリ組織片ヲ採リタル前記實驗ト大イニ趣ヲ異ニスルコロナリ。而カモ茲ニ注目スベキハ 1/5「モル」酒精中ニ移植スルトキ、其生長ノ度ハ常ニ之ニ該當スル世代ノ 1/10「モル」酒精加培養基ニ於ケルソレニ僅ニ、而カモ略々同一程度ニ於テ劣ルコトナリ。從ツテ 1/10「モル」酒精ニ連續培養セル組織ト斯カル培養ノ各世代ヨリ唯一世代 1/5「モル」酒精ニ移植培養セル組織トニ就テ世代ヲ逐ヒテ生長度ヲ比較スルニ、兩者

全ク相並行シテ遞減スルヲ觀ル。而シテ常ニ 1/5「モル」酒精ニ移植セルモノハ之ニ該當スル世代ノ 1/10「モル」ノモノノ下位ニアルコト云フマデモナシ。故ニ兩者ノ生長係數ノ比(表中 I_c/I_d)ハ略々同様ノ値ヲ示ス。

今上記 1/10「モル」酒精加培養基ヨリ 1/5「モル」酒精加培養基ニ移植培養セラレタル「フィブロブラステン」ヲ組織學的ニ檢スルニ、移植ヲ第 1 乃至第 5 代目ニ行フトキニ於テハ細胞ハ概ネ不規則ナル多角形ヲ呈シ、細胞内ニハ大小多數ノ脂肪顆粒並ニ空胞ヲ藏シ、核ハ著明ニ濃染セリ。然ルニ爾後ノ世代ニ於テハ漸次球形ヲ呈スル細胞増加シ、第 10 代以後ニ移植ヲ行ヒタルモノハ概ネ球形ヲ呈スルヲ觀タリ。

第3表 酒精 1/10「モル」ヲ含有セル培養基ニ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル「フィブロブラステン」ノ各世代毎ノ 1/5「モル」酒精ニ對スル態度。

培養世代	酒精 1/10「モル」 (連續培養)		酒精 1/5「モル」 (1 世代培養)		$\frac{I_c}{I_d}$ (= F/E)	$\frac{I_r}{I_a}$ (= F/B)
	比較生長價 (平均) E	生長係數 $\frac{I_d}{I_a}$ (= E/A)	比較生長價 (平均) F	生長係數 $\frac{I_c}{I_e}$ (= F/A)		
I	6,4	0,68	6,4	0,68	1,00	1,02
II	6,3	0,66	6,0	0,63	0,95	0,97
III	6,1	0,64	5,7	0,60	0,93	0,89
IV	5,5	0,56	5,2	0,53	0,95	0,83
V	5,1	0,54	5,0	0,53	0,98	0,79
VI	4,7	0,49	4,4	0,46	0,94	0,70

培養世代	酒精 1/10 L モル ⁷ (連續培養)		酒精 1/5 L モル ⁷ (1 世代培養)		$\frac{I_c}{I_d}$ (= F/E)	$\frac{I_e}{I_a}$ (= F/B)
	比較生長價 (平均) E	生長係數 I_d (= E/A)	比較生長價 (平均) F	生長係數 I_e (= F/A)		
VII	4,4	0,44	4,1	0,41	0,93	0,64
VIII	4,0	0,40	3,6	0,36	0,90	0,55
IX	3,8	0,38	3,2	0,32	0,84	0,51
X	3,5	0,35	2,8	0,28	0,80	0,44
XI	3,1	0,32	2,3	0,24	0,74	0,35
XII	2,5	0,25	2,1	0,21	0,84	0,33
XIII	2,3	0,23	1,7	0,17	0,73	0,26
XIV	2,0	0,20	1,5	0,15	0,75	0,23
XV	1,5	0,15	1,4	0,14	0,93	0,22
XVI	1,2	0,12	1,1	0,11	0,92	0,17

即チ 1/10 L モル⁷ノ割合ニ酒精ヲ添加セル培養基ニ於テハ L フィブロボラステン⁷ 培養ノ生長ハ著シク抑制セラレ、而カモ培養世代ヲ重ヌルト、モニ其生長狀況益々不良トナルヲ觀ル。而シテ上記培養基ヨリ 1/5 L モル⁷ 酒精加培養基ニ移植セラレタル L フィブロボラステン⁷ノ生長ハ、斯カル移植タイズレノ世代ニ於テ行フモ、之ニ該當セル世代ノ 1/10 L モル⁷ 酒精加培養基ニ於ケル培養ノ生長ニ比シ、僅ニ而カモ略々同一ノ程度ニ於テ劣ルヲ觀ル。即チ斯クノ如キ兩種培養ノ生長ハ培養世代ヲ逐ヒ全ク相平行シテ遞減ス。

4. 漸嵩的ニ酒精濃度 (1/1000—1/25 L モル⁷)ヲ高メツ、16 世代ニ亘リ培養セラレタル L フィブロボラステン⁷ノ各世代毎ノ 1/5 L モル⁷ 酒精ニ對スル態度

余ハ前記 2 實驗ニ於テ 1/100 並ニ 1/10 L モル⁷ 酒精加培養基ニ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル L フィブロボラステン⁷ノ生長狀況並ニ此等培養ノ各世代毎ノ 1/5 L モル⁷ 酒精ニ對スル態度ヲ詳細ニ研究セシガ、更ニ該連續培養ニ於テ酒精濃度ヲ漸嵩的ニ高メツツ、同様ノ實驗ヲ行ヘリ。

即チ本實驗ニ於テハ培養基ニ添加セル酒精濃度ハ培養第 1 及ビ第 2 代ニ於テハ 1/1000 L モル⁷、第 3 及ビ第 4 代ニ於テハ 1/500 L モル⁷、第 5 乃至第 7 代ニ於テハ 1/250 L モル⁷、第 8 乃至第 10 代ニ於テハ 1/100 L モル⁷、第 11 乃至第 13 代ニ於テハ 1/50 L モル⁷、第 14 乃至第 16 代ニ於テハ 1/25 L モル⁷ト之ヲ漸嵩的ニ増量セリ。斯クノ如キ培養基ニ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル L フィブロボラステン⁷ 培養ノ生長狀況ヲ觀ルニ、培養第 1 乃至第 4 代 (此場合酒精含有量ハ 1/1000—1/500 L モル⁷ ナリ)ニ於テハ其生長係數ハ 0,96—0,97 ニシテ殆ド對照ト生長ヲ同ジクシ、培養第 5 乃至第 7 代ニ於テ酒精含有量ヲ 1/250 L モル⁷ニ増量スルトキハ、培養ノ生長ハ對照ト毫モ軒輊ナク、生長係數 0,98—1,02 ヲ算スルヲ觀タリ。

而シテ爾後ノ世代ニ於テ酒精濃度ヲ更ニ 1/100, 1/50, 1/25 L モル⁷ト漸次高メタル場合ニ於テモ培養ノ生長ハ極メテ旺盛ニシテ、對照トノ比較ニ於テ差アルヲ認メズ、即チ生長係數 0,98—1,01 ヲ算

第3圖 漸嵩的ニ酒精濃度 (1/1000 (1/25_Lモル⁷)ヲ高メツツ16世代ニ亘リ培養セラレタル「フィブロブラステン」ノ各世代毎ノ1/5_Lモル⁷酒精ニ對スル態度
 ●—●: 對照,
 ○—○: 1/100—1/5_Lモル⁷「エチール-アルコール」.

注意: 圖中ノ↓及ビ↑ハ之ニ該當セル培養世代ニ於テ「エチール-アルコール」ノ濃度ヲ1/1000_Lモル⁷→1/500_Lモル⁷→1/250_Lモル⁷→1/100_Lモル⁷→1/50_Lモル⁷→1/25_Lモル⁷ト漸高的ニ高メタルコトヲ示ス.

酒精濃度ハ1/5_Lモル⁷ナリ)ヨリ移植セルモノノ生長度ハ最高ニ達シ(生長係數1,00, I_g/I_f 1,00), 培養第13代目以後ノソレモ殆ド同程度ニアリ, 豫メ酒精ヲ作用セシメザリシ「フィブロブラステン」ノ1/5_Lモル⁷酒精加培養基ニ移植シタル場合ノ生長係數0,62—0,69, 平均0,65ニ比シ格段ノ差アルヲ觀タリ. 即チ兩者ノ比ハ1,53:1,00ナリキ.

今上記各世代毎ニ1/5_Lモル⁷酒精加培養基ニ移植セラレタル「フィブロブラステン」ヲ組織學的ニ檢スルニ, 培養第1乃至第4代目ニ於テハ新生細胞ハ概ネ不規則ナル多角形ヲ呈シ, 細胞内ニハ大小多數ノ脂肪顆粒並ニ空胞ヲ藏シ, 核ハ著明ニ濃染セルヲ觀タリ. 然ルニ爾後ノ世代ニ於テハ漸次星芒狀ヲ呈スル細胞増加シ, 培養第11世代目ニ於テハ概ネ星芒狀細胞ノミトナリ, 更ニ培養第12代目以後ニ於テ移植セラレタルモノハ紡錘形ヲ呈スル細胞ヲサヘ稍々多數ニ認メ, 細胞内ニハイヅレモ微細ナル脂肪顆粒ヲ認ムレドモ, 空胞ノ形成並ニ核ノ濃染ハ之ヲ全ク認メザリキ.

第4表 漸嵩的ニ酒精濃度 (1/1000—1/25_Lモル⁷)ヲ高メツツ16世代ニ亘リ培養セラレタル「フィブロブラステン」ノ各世代毎ノ1/5_Lモル⁷酒精ニ對スル態度.

培養世代	酒精濃度	酒精1/1000—1/25 _L モル ⁷ (連續培養)		酒精1/5 _L モル ⁷ (1世代培養)		$\frac{I_g}{I_f}$ (=H/G)	$\frac{I_g}{I_a}$ (=H/B)
		比較生長價 (平均) G	生長係數 I_f (=G/A)	比較生長價 (平均) H	生長係數 I_g (=H/A)		
I	1/1000 _L モル ⁷	9,1	0,97	6,5	0,69	0,71	1,03
II	”	9,3	0,97	6,4	0,67	0,69	1,03
III	1/500 _L モル ⁷	9,1	0,96	6,5	0,68	0,71	1,02
IV	”	9,5	0,97	6,6	0,67	0,69	1,05

セリ.

次ニ上記培養基ニ培養セラレタル「フィブロブラステン」ヲ48時間毎ニ行フ移植ノ都度, 1/5_Lモル⁷酒精加培養基ニ移植セル場合ノ生長狀況ヲ觀ルニ, スクノ如キ移植ヲ培養第1乃至第4代ニ於テ行フトキハ, 培養ノ生長度ハ對照ノソレニ遙ニ及バザルハ勿論(生長係數0,67—0,69), 1/1000—1/500_Lモル⁷酒精加培養基ニ於ケル之ニ該當セル世代ノ生長ニ比スルモ亦著シク劣リ, 隨テ兩者ノ比(表中 I_g/I_f ハ0,69—0,71ニ達スルニ過ギザリキ. 然ルニ爾後漸嵩的ニ增量セル酒精中ニ世代ヲ重ネタル「フィブロブラステン」ヨリ斯カル移植ヲ行フ毎ニ逐次其生長旺盛トナリ, 培養第12代目(此場合

培 養 世 代	酒 精 濃 度	酒精 1/1000—1/25 L モル $^{\text{r}}$ (連 續 培 養)		酒精 1/5 L モル $^{\text{r}}$ (1 世 代 培 養)		$\frac{I_g}{I_f}$	$\frac{I_g}{I_a}$
		比較生長價 (平 均) G	生長係數 I_f (= G/A)	比較生長價 (平 均) H	生長係數 I_g (= H/A)	(= H/G)	(= H/B)
V	1/250 L モル $^{\text{r}}$	9,6	1,01	6,9	0,72	0,72	1,10
VI	"	9,8	1,02	7,6	0,79	0,78	1,21
VII	"	9,7	0,98	7,8	0,79	0,80	1,22
VIII	1/100 L モル $^{\text{r}}$	9,9	0,99	8,0	0,79	0,81	1,25
IX	"	9,9	1,00	8,8	0,89	0,89	1,40
X	"	10,0	1,01	9,0	0,91	0,90	1,43
XI	1/50 L モル $^{\text{r}}$	9,7	1,00	9,2	0,95	0,95	1,42
XII	"	9,9	1,00	9,6	0,97	0,97	1,52
XIII	"	9,8	1,00	9,8	1,00	1,00	1,53
XIV	1/25 L モル $^{\text{r}}$	9,8	0,99	9,8	0,99	1,00	1,53
XV	"	9,6	0,98	9,6	0,99	1,00	1,52
XVI	"	10,0	0,99	9,8	0,97	0,98	1,53

即チ「フィブロボラステン」ハ連續 (16 世代ニ亘ル) 培養ニ於テ培養基中ノ酒精濃度ニ 1/1000 L モル $^{\text{r}}$ ヨリ 1/25 L モル $^{\text{r}}$ ニ上記ノ如ク一定ノ期間毎ニ一定ノ割合ヲ以テ漸嵩的ニ上昇セシムルトキハ、該培養ノ生長ハ然ラザル場合之ヲ阻碍スベキ酒精濃度ヲ以テスルモ影響セラル、コトナク、而カモ其生長ハ終ニ極メテ高濃度ノ酒精ニヨリテモ全然害セラレザルコトヲ識ル、而シテ上記培養基ヨリ 1/5 L モル $^{\text{r}}$ 酒精加培養基ニ移植セラレタル「フィブロボラステン」ノ生長ハ豫メ培養ヲ重ヌルト、モニ、即チ培養基中ノ酒精濃度ノ増大スルト、モニ益々旺盛トナリ、終ニ其生長度ハ酒精ヲ含有セザル對照培養基ニ於ケルト軒輕ナキニ至ル。

考 察

叙上ノ實驗ニ於テ吾人ハ 1/100 L モル $^{\text{r}}$ 酒精加培養基ニ 16 世代ニ亘リ培養セラレタル「フィブロボラステン」ノ生長ハ培養第 1 代ニ於テハ最モ強ク阻止セラレ、爾後世代ヲ重ヌルト、モニ生長逐次佳良トナリ、第 5 世代以後ニ於テハ對照ト軒輕ナキニ至ルヲ識ル、而シテ之ヲ各世代毎ニ 1/5 L モル $^{\text{r}}$ 酒精加培養基ニ移植セル場合ノ稀薄酒精 (1/100 L モル $^{\text{r}}$) 中ニ養ハル、コト長キモノ程旺盛ナル生長ヲ示セリ、コハ蓋シ「フィブロボラステン」ガ酒精中ニ培養セラル、トキ、酒精ニ對シ習慣性 (免疫性) ヲ獲得シ、而シテ培養期間ノ長キ程習慣性モ亦益々強クナルガ故ニ酒精侵害ニ抗シテ旺盛ナル生長ヲ示スタメナルベシ。

然ルニ酒精濃度ヲ著シク高メ 1/10 L モル $^{\text{r}}$ トナシ、之ニ「フィブロボラステン」ヲ連續

培養スルトキハ、却テ反對ノ結果ヲ觀ル、即チ其生長ハ世代ヲ重ヌルニ隨ヒ益々著シク抑制セラレ、又之ヲ 1/5「モル」酒精中ニ移植培養スルトキ、移植タイヅレノ世代ヨリ行フトモ、更ニ若干生長ハ不良トナル、是ニ由リテ考フルニ最初ヨリ高濃度酒精ヲ作用セシムルトキハ、酒精ノ毒力強烈ニ過ギ、組織細胞ノ蒙ル侵害亦極メテ甚大ニシテ、細胞ハ叙上習慣性獲得ニヨル生長力亢進ヲ表現スルニ違アラズシテ、反ツテ漸次其生長不良ニ赴クタメナルベシ。

余ハ「フィブロブラステン」ガ酒精習慣性ヲ獲得スル上記實驗ニ鑑ミ、之ヲ酒精濃度ヲ漸次増嵩シツ、培養スルトキ、習慣性増進ノ更ニ顯著ナルモノアルベキヲ惟ヒ、實驗ヲ行ヒタルニ、果然余ノ豫想ハ適中シ、斯クノ如ク處置セラレタル「フィブロブラステン」ハ終ニ、未ダ抗毒性ヲ有セザルモノガ著大ナル生長阻止ヲ蒙ルベキ濃厚ナル酒精中ニ於テモ尙ホ正常培地ニ於ケルト異ナルナキ極メテ旺盛ナル生長ヲ示スヲ觀タリ、即チ「フィブロブラステン」ノ酒精ニ對スル習慣性ハ漸嵩ニ酒精ヲ作用セシムルコトニヨリテ著シキ度ニ達セシメ得、細菌並ニ細菌毒素ニ對スル免疫性ノ場合ト同様ナル事實アルヲ識ル。

生體ニ於テ酒精習慣性成立ニ關シテハ種々ノ憶說アリシガ、現今ニ於テハ生體內酒精燃燒ノ増大、並ニ酒精ニ對スル組織ノ免疫性獲得ニヨリテ説明セラル、生體ガ酒精ニ對シ習慣性ヲ得タルトキ、攝取セル酒精ノ燃燒ガ迅速ニ行ハル、コトハ *Schweissheimer*²⁾ノ實驗ニ徴シテ疑フベクモアラス、余ノ培養實驗ニ於テ「フィブロブラステン」ガ酒精ニ習慣スルトキ、燃燒ノ増大スルコトハ直接立證セラレタルニハ非ザレドモ、培養セル「フィブロブラステン」ニ就テモ酒精ノ營養價值ハ實驗的ニ肯定セラレ¹⁾、ソガ該細胞ニヨリテ燃燒セラル、コト論ヲ俟タザルト、生體ニ於ケル酒精燃燒亦組織細胞ニヨリテ營マル、コトヲ惟ヘバ、*Schweissheimer*ノ實驗的事實ヨリ推論シテ此想定ハ事實トシテ之ヲ容認スルモ過ナルベシ、然レドモ酒精ニ習慣セル生體ニ於テモ極メテ大量ノ酒精ノ輸入ニ際シテハ、短時間ニ之ヲ破壊シ盡スコト不可能ナルニ拘ラズ、尙且耐毒性ノ著シク昂進セルヲ以テ觀レバ、酒精習慣性成立ノ機轉ハ單ニ叙上ノ燃燒能増大ノミヲ以テシテハ之ヲ説明スル能ハズ、其間酒精ニ對スル組織細胞ノ免疫ノ介在スルハ疑フノ餘地ナシ、依テ余ノ「フィブロブラステン」ニアリテモ其酒精ニ對シ習慣性ヲ得ルトキ、其原因トシテ細胞自己ノ酒精ニ對スル抗毒性ノ増進、チ組織免疫ノ成生ガ頗ル重要視スベキ因子ナルベキヲ信ズルモノナリ、即

尙ホ 1/100「モル」酒精中ニ「フィブロブラステン」ヲ培養スルトキ、培養世代十數代ニ及ブヤ、世代ヲ逐ヒ漸次旺盛トナリシ生長ガ極メテ僅カナルモ、却テ衰フルガ如キ觀ヲ

呈シタルト、斯カル場合之ヲ 1/5 「モル」 酒精中ニ移植培養スルニ、生長ニ對スル其抑制的影響ノ再ビ増加ニ向フ（第2表参照）事實ニ關シテハ、更ニ此方面ニ關スル實驗ヲ重ネ其理由ヲ明ニスベシ。

總 括

吾人ハ上述ノ實驗の事實ニ基キテ次ノ結論ヲ得ベシ。

1. 培養セル「フィブロブラステン」ニ酒精ヲ作用セシムルトキハ、該細胞ハ酒精ニ對シ習慣性（抗毒性）ヲ獲得ス、而カモ該習慣性ハ酒精ヲ作用セシムルコト長キニ隨ヒ益々顯著トナル。

2. 「フィブロブラステン」ノ酒精ニ對スル習慣性獲得ヲ立證スルニハ、比較的稀薄ナル酒精（例ヘバ 1/100 「モル」）中ニ之ヲ培養スルヲ要ス。當初ヨリ濃厚ナル酒精（例ヘバ 1/10 「モル」）中ニ培養スルトキハ、酒精ニヨル細胞ノ侵害著シク、抗毒性獲得ノ狀著明ナラズ。然レドモ酒精濃度ヲ漸嵩シツ、之ヲ培養スルトキハ、「フィブロブラステン」ハ終ニ高度ノ習慣性（抗毒性）ヲ獲得シ、正常時ニ於テ著シキ生長阻止ヲ蒙ルガ如キ酒精濃度ニ於テモ全然其生長ヲ阻碍セラル、コトナシ。

3. 「フィブロブラステン」ノ酒精習慣性獲得ハ酒精ニ對スル細胞ノ抗毒性ノ増進、即チ組織免疫ノ成立並ニ酒精ノ容易ナル燃焼ニ因由ス。

附記. 本研究ニ際シ文部省自然科学奨勵金ノ補助ヲ得タリ。茲ニ感謝ノ意ヲ表ス。

引用書目

- 1) *Pringsheim*, Biochem. Zeitschr. Bd. 12, S. 143, 1908.
- 2) *Schweissheimer*, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 109, S. 271, 1913.
- 3) *Gabbe*, ebenda Bd. 122, S. 81, 1917.
- 4) *Völz u. Dietrich*, Biochem. Zeitschr. Bd. 68, S. 118, 1915.
- 5) *Hansen*, ebenda Bd. 160, S. 291, 1925.
- 6) *Frank-Daniel*, Journ. of exp. Zoolog. Vol. 6, p. 571, 1909.
- 7) *Balser*, Inaug-Diss. Giessen 1914 Zit n. *Kochmann, Heffters Handbuch d. exp. Pharmacol.* Bd. 1, S. 372, 1923, Berlin.
- 8) *Kochmann, Heffters Handbuch d. exp. Pharmacol.* Bd. 1, S. 372, 1923, Berlin.
- 9) *Kirihara*, Folia pharmacol. japonica Vol. 14, p. 354, 1932.
- 10) *Kirihara*, ibid. Vol. 7, p. 78, 1931.