培養セル虹彩上皮細胞ノ「モルフィン」

習慣性獲得ニ關スル實驗的研究

三條 かの

(京都帝國大學醫學部藥物學教室〔尾崎教授〕)

(昭和八年六月十七日受付)

緒 言

「モルフィン」習慣ノ本態並ニ原因ノ探究ハ古來學者ノ熱心ニ努メシコロニシテ、殊ニ1900年 Faust¹⁾ノ犬ニ就テノ實驗的研究以來、之ニ關スル業績踵ヲ接シテ公表セラレタリ。此等研究報告ヲ通覽スルニ、生體ノ「モルフィン」ニ習慣スルハ、畢竟體內ニ於ケル「モルフィン」分解解毒作用ノ亢進ト「モルフィン」ニ對スル組織細胞ノ抵抗力ノ増加、即チ免疫性獲得ニ起因スト見做サル、ガ如シ〔Cloetta²⁾, Rübsamen³⁾, van Egmond⁴⁾, Raech⁵⁾, van Dongen⁶⁾, Tamura⁷⁾, Rosenbach⁸⁾, Takayanagi⁹⁾等〕。

今「モルフィン」習慣ニ關スル從來ノ研究ヲ觀ルニ、實驗ノ對照ハ何レモ人或ハ動物生體ニ限ラレ、此方面ノ研究ニ向ツテ好箇ノ材料タルベキ體外培養組織ニ就テノ研究ハ未ダ其發表ヲ觀ズ。然ルニ最近當教室ノ瀨村氏¹⁰⁾ハ「フィブロブラステン」體外培養ニ就テ、該習慣性ニ關シ仔細ナル研究ヲ遂ゲタリ。余ハ數年來、虹彩上皮細胞純粹培養ニ就テ種々ノ藥物學的實驗ヲ行ヘルガ、更ニ本細胞ノ「モルフィン」ニ對スル習慣性獲得ニ關シテモ實驗ヲ進メタルニ、以下記載ノ新知見ヲ得タリ。

實 驗 方 法

實驗ニ供セル虹彩上皮細胞純粹培養ハ8日目ノ鶏胎兒眼球ヨリ得タルモノニシテ、生長ノ旺盛ナルモノヲ使用ニ供セリ。

培養方法ハ觀察ノ便宜上被覆硝子法ニ據リ、上皮細胞組織ヲ培養基ノ表面ニ培養セリ。

先づ鶏血漿 4 分, 單純 *Ringer* 氏液 1 分及び鶏胎兒組織汁 5 分ヨリナレル正常培養基ニ於ケル虹彩上皮細胞組織ヲ, 48 時間毎ニ培養基ヲ更新, 移植ヲ行ヒ, 其移植ノ都度, 原組織片ノ同様ノ部分ヨリ略々同大ノ 2 個ノ組織片ヲ造リ, 其一ツヲ正常培養基ニ致シ, 他ハ *Ringer* 氏液ニ代フルニ $1/1000$ L モル⁷ 鹽酸 L モルフィン⁷ 含有 *Ringer* 氏液ヲ以テセル培養基ニ收メ, 48 時間後ニ於ケル其生長狀況及び組織學的所見ヲ比較觀察セリ. 而シテ斯カル連續培養ヲ 20 世代行ヘルガ故ニ, 其各世代ニ對スル 20 回ノ L モルフィン⁷ 實驗存ス (第 1 表參照). 故ニ L モルフィン⁷ 培養基ニ於テハ唯 1 世代ノミノ培養トナリ, 正常培養基ニアリテハ連續培養トナル.

次ニ $1/100000$ L モル⁷ 或ハ $1/10000$ L モル⁷ 鹽酸 L モルフィン⁷ 含有培養基 (L モルフィン⁷ ハ *Ringer* 氏液ニ溶解シテ添加セリ) ニ 20 世代或ハ 16 世代ニ亘リ養ヘル虹彩上皮組織ヲ, 48 時間毎ニ行フ移植ノ都度, 前記同様 2 個ノ組織片ヲ造リ, 其一ツヲ同一濃度ノ L モルフィン⁷ ヲ有スル培養基ニ, 他ヲ $1/1000$ L モル⁷ 鹽酸 L モルフィン⁷ 含有培養基ニ致シ, 其 48 時間後ノ生長狀況及び組織學的所見ヲ檢セリ. 故ニ此場合ニ於テハ濃厚 L モルフィン⁷ 中ニ於ケル培養ハ 1 世代ニ限ラレ, 稀薄 L モルフィン⁷ ニ於ケル培養ハ連續的ナルコト言ヲ俟タズ (第 2 及び第 3 表參照). 斯テ比較的稀薄ナル L モルフィン⁷- L メヂウム⁷ 中ニ於ケル上皮組織ノ存在並ニ其存在期間ノ長短ガ, 該組織ノ濃厚 L モルフィン⁷ ニ因リテ受クル影響ニ如何ナル變化ヲ生ズルヤヲ觀察セリ.

更ニ上皮組織ヲ L モルフィン⁷- L メヂウム⁷ ニ 20 世代 (48 時間毎ニ移植) ニ亘リ連續培養シ, 而シテ其培養基中ノ L モルフィン⁷ 濃度ヲ $1/100000$ L モル⁷ ヲリ始メ, 6 世代マデハ 1 世代毎ニ, 爾後ハ 2 世代毎ニ漸次増嵩シ, 終ニ $1/500$ L モル⁷ ニ至ラシメ, 而シテ此場合ハ, 斯クノ如ク L モルフィン⁷ ヲ通過セル組織ヲ一定濃度ノ L モルフィン⁷ 中ニ移スコトナク, 別ニ對照トシテ本培養ニ並行シテ施行セル正常培養ヲ, 2 世代毎ニ同濃度ノ L モルフィン⁷ 中ニ唯 1 世代ダケ培養シ, 48 時間後ノ生長並ニ形態ヲ彼此對照セリ.

其他培養方法ニ關スル詳細ハ余¹¹⁾ ガ前報告ニ於テ述ベタルト全く同様ナリ.

實 驗 成 績

先づ對照トシテ L モルフィン⁷ ヲ含有セザル培養基ニ, 虹彩上皮組織ヲ 20 世代ニ亘リ連續培養シ, ソガ $1/1000$ L モル⁷ 鹽酸 L モルフィン⁷ ニヨリ受クル影響ヲ各世代毎ニ觀察シタルニ, 正常培養基ニ於ケル上皮組織ハ, 勿論各世代ヲ通ジ其生長旺盛ニシテ, 各世代ノ平均比較生長價 (48 時間後) ハ 8.4—12.1 ナル値ヲ示シ, 更ニ之ヲ平均スレバ 1.02 トナル. 然ルニ $1/1000$ L モル⁷ 鹽酸 L モルフィン⁷ 加培養基ニ移植セラレタル上皮培養ノ生長ハ, 何レノ世代ニ於テモ著シク弱ク, 4.0—5.3 ナル平均比較生長價ヲ呈示シ, 平均 4.5 ヲ算シ, 生長係數ハ 0.39—0.52, 平均 0.45 ナリキ (第 1 表參照).

第1表. 正常培養基ニ20世代ニ互リ培養セラレタル虹彩上皮組織ノ各世代ニ於ケル1/1000「モルフィン」鹽酸「モルフィン」ニ對スル生長ノ態度.

培 養 世 代	對 照 (連續培養)	1/1000「モルフィン」 鹽酸「モルフィン」 (1世代培養)	
	比 生 較 長 價 (平均) (A)	比 生 較 長 價 (平均) (B)	生 係 長 數 I_a $(=\frac{B}{A})$
I	11,1	4,5	0,41
II	10,8	4,3	0,40
III	10,2	4,0	0,39
IV	9,6	4,1	0,43
V	8,6	4,3	0,50
VI	11,1	4,5	0,41
VII	9,5	4,9	0,52
VIII	12,1	5,3	0,44
IX	8,4	4,2	0,50
X	11,3	4,5	0,40
XI	9,1	4,0	0,44
XII	11,9	5,1	0,43
XIII	10,2	4,2	0,41
XIV	9,7	4,4	0,45
XV	11,7	4,9	0,42
XVI	10,4	4,5	0,43
XVII	9,6	4,8	0,50
XVIII	9,4	4,4	0,47
XIX	9,3	4,8	0,52
XX	10,2	4,9	0,48
平 均	10,2	4,5	0,45

注意: 第1—第4表中ニ示セル比較生長價(平均)ハ、何レモ實驗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。又世代數ハ「モルフィン」實驗開始ヨリノ世代數ナリ。

ニ就テ述ベシニ、上皮細胞ハ1/100000「モルフィン」鹽酸「モルフィン」加培養基ニ連續培養スルモ、未ダ其生長度ニ於テモ、將又組織細胞ノ所見ニ於テモ、明瞭ナル變化ヲ認ムルコト能ハザリキ(以上第1圖参照)。

組織學的ニ檢査シタルニ、正常培養基ニ於テハ母組織ノ全周ニ於テ一層ノ細胞ヨリナレル膜様増殖ヲ認メ、色素顆粒ハ母組織細胞ニハ夥多ニ存スルタメ、母組織ハ黑色ニ見エタルモ、増殖細胞ニアリテハ其量極メテ少ク、爲メニ増殖部ハ肉眼ニテハ殆ド無色ナリキ。増殖細胞ハ増殖帶ノ突起部ニ於テハ紡錘、乃至長楕圓形ヲ呈スルモ、他ニ於テ不正多角形ヲ呈シ、相互ニ廣キ側面ニテ密接シ、鋪石様配列ヲナシ、原形質内ニハ少量ノ「メラニン」顆粒、稍々多量ノ脂肪顆粒ヲ藏セリ。

然ルニ「モルフィン」加培養基ニ移植セラレタルモノニアリテハ、新生細胞ノ配列ハ正常培養基ニ於ケルモノニ比シ、著シク粗鬆ニシテ各細胞ハ球形ニ近ヅキ、相互ノ連絡ヲ絶チ、其間ニ著シキ空隙ヲ構成セリ。而シテ原形質内ニハ多數ノ巨大ナル脂肪顆粒ヲ藏シ、又時ニ著明ナル空胞形成ヲモ認ムルコトアリキ。核ハ一様ニ濃染シテ其微細構造ノ鮮明ナラザルモノ多ク、又同時ニ「メラニン」色素ノ褪色ヲ示セリ。

即チ虹彩上皮細胞培養ハ、1/1000「モルフィン」鹽酸「モルフィン」ニヨリテ其生長著シク阻止セラル。コハ前以テ行ハレタル培養移植ノ回数ニハ關係ナシ。又培養ノ生長抑制セラレタルトキ、新生細胞ハ一定ノ形態的變化ヲ呈スルヲ識ル。

次ニ虹彩上皮組織ヲ1/100000「モルフィン」鹽酸「モルフィン」ヲ含有セル培養基ニ20世代ニ互リ連續培養シ、ソガ1/1000「モルフィン」鹽酸「モルフィン」ニヨリテ受クル影響ヲ各世代毎ニ觀察シタル成績

第1圖. 1/100 000 Lモル⁷ 鹽酸 Lモルフィン⁷ 含有培養基ニ20世代ニ亙リ培養セラレタル虹彩上皮組織ノ生長, 並ニ 1/10 000 Lモル⁷ 鹽酸 Lモルフィン⁷ 含有培養基ニ16世代ニ亙リ培養セラレタル後, 正常培養基ニ移サレタル虹彩上皮組織ノ生長.

- : 對照,
●—●: 1/100 000 Lモル⁷ 鹽酸 Lモルフィン⁷,
○---○: 1/10 000 " " "
●-x-●: 正常培養基 (17世代ヨリ).

第2圖. 鹽酸 Lモルフィン⁷ 1/10 000 Lモル⁷ 又ハ 1/100 000 Lモル⁷ ヲ含有セル培養基ニ15世代 (1/10 000 Lモル⁷) 或ハ19世代 (1/100 000 Lモル⁷) ニ亙リ培養セラレタル虹彩上皮組織ヲ各世代毎ニ 1/1 000 Lモル⁷ 鹽酸 Lモルフィン⁷ 含有培養基ニ移植.

- : 對照,
●-x-●: 1/10 000 Lモル⁷ $\left(-\frac{F}{B}\right)$,
○—○: 1/100 000 Lモル⁷ $\left(-\frac{D}{B}\right)$.

今 1/100 000 Lモル⁷ 鹽酸 Lモルフィン⁷ 中ニ連續培養セラレタル虹彩上皮細胞ヲ檢鏡スルニ, 何レノ世代ニ於テモ其所見ハ正常培養ノ場合ト明瞭ナル差異ヲ認メザリキ. 又 1/1 000 Lモル⁷ 鹽酸 Lモルフィン⁷ 中ニ移植セラレタルモノモ亦正常培養ヨリ同濃度ノ Lモルフィン⁷ 中ニ移シタル對照ト同様ノ所見ヲ示シ, 著明ナル變性ノ狀ヲ呈セリ. 唯稀薄 Lモルフィン⁷ 培養基ヲ通過スルコト長キ場合, 即チ大凡 16 世代以上ヲ通過セルモノニ於テハ球形細胞ノ可成リ減少セルヲ觀タリ.

上記 1/100 000 Lモル⁷ 鹽酸 Lモルフィン⁷ 加培養基ヨリ, 同藥物ノ 1/1 000 Lモル⁷ ヲ加ヘタル培養基ニ移植培養セラレタル上皮組織ノ生長狀況ヲ觀ルニ, 初メハ其生長抑制ハ恰モ正常培養基ヨリ此濃度ノ Lモルフィン⁷ 培養基ニ移シタルモノト同程度ナリシモ, 上記稀薄 Lモルフィン⁷ ノ作用ヲ受タルコト長キニ亙ルトキハ, 僅少ナガラ世代ヲ逐ヒテ逐次良好トナルコトヲ認メタリ即チ例ヘバ通過世代數 16—19 ナルトキハ, 其生長係數ハ 0.57—0.62 ヲ示スニ對シ, 同一條件ノ下ニ同時ニ實驗セル對照ノ生長係數ハ 0.47—0.52 ヲ算シ, 可成ノ相違アリ (以上第2圖及ビ第2表參照).

第2表. 1/100 000 「モル」 鹽酸「モルフィン」含有培養基ニ亘リ培養セラレタル
虹彩上皮組織ヲ各世代毎ニ 1/1 000 「モル」 鹽酸「モルフィン」含有培養基ニ移植.

培 養 世 代	1/100 000 「モル」 鹽酸「モルフィン」 (連續培養)		1/1 000 「モル」 鹽酸「モルフィン」 (1 世代培養)		$\frac{I_c}{I_b}$	$\frac{I_c}{I_a}$
	比 生 較 長 (平 價 均) C	生 係 長 數 I _b ($=\frac{C}{A}$)	比 生 較 長 (平 價 均) D	生 係 長 數 I _c ($=\frac{D}{A}$)	($=\frac{D}{C}$)	($=\frac{D}{B}$)
I	11,0	0,99				
II	11,4	1,06	4,4	0,41	0,39	1,03
III	10,2	1,00	3,9	0,36	0,38	0,97
IV	9,3	0,97	4,2	0,44	0,45	1,02
V	8,7	1,01	4,3	0,50	0,49	1,00
VI	10,5	0,95	4,8	0,43	0,45	1,05
VII	10,0	1,05	4,8	0,51	0,49	0,99
VIII	11,5	0,95	5,7	0,47	0,49	1,07
IX	8,3	0,99	3,6	0,43	0,49	1,02
X	12,2	1,08	4,7	0,42	0,39	1,05
XI	9,2	1,01	4,6	0,47	0,47	1,07
XII	11,0	0,92	4,0	0,48	0,52	1,12
XIII	10,0	0,98	4,6	0,45	0,46	1,10
XIV	10,5	1,08	5,9	0,61	0,47	1,13
XV	12,2	1,04	5,7	0,49	0,47	1,17
XVI	10,1	0,97	5,7	0,54	0,52	1,16
XVII	9,2	0,97	5,5	0,57	0,59	1,14
XVIII	8,9	0,95	5,4	0,57	0,61	1,21
XIX	9,0	0,97	5,8	0,62	0,64	1,20
XX	9,4	0,97	6,1	0,59	0,59	1,18

即チ 1/100 000 「モル」 鹽酸「モルフィン」含有培養基ニ虹彩上皮ヲ 20 世代ニ亘リ連續培養スルモ、其生長度及ビ形態ニハ未ダ明瞭ナル變化ヲ認メザレドモ、之ヲ 1/1 000 「モル」 鹽酸「モルフィン」中ニ移シ、濃厚「モルフィン」ノ侵害度ヲ觀ルニ、豫メ上記稀薄「モルフィン」中ニ養ハル、コト長期ニ及ベルモノニアリテハ、其生長度ハ正常培養基ヨリ同様ノ移植ヲ行ヘルモノニ比シ、僅ナガラ漸次佳良トナリ、又形態的ニモ其侵害ノ度ノ僅ニ減ズルヲ觀ル。

更ニ培養基中ノ鹽酸「モルフィン」濃度ヲ高メ、1/10 000 「モル」トナシ、之ニ虹彩上皮組織ヲ 16 世代ニ亘リ連續培養シ、而シテソガ 1/1 000 「モル」 鹽酸「モルフィン」ニヨリテ受クル影響ヲ各世代毎ニ觀察シタリ、此時 1/10 000 「モル」 鹽酸「モルフィン」培養基ニアリテハ、第 1 世代ニ於テ上皮組織ノ生長ハ著明ニ抑制セラレ、組織増大ノ度ハ明ニ正常培養ニ劣リ、0,79 ナル生長係數ヲ示セリ、爾後第 4 世代マデハ其生長度略々同様ナリキ、而シテ第 5—第 6 世代ヨリ培養ノ生長ハ稍々佳良トナレルモ

第12世代頃ヨリ以後ハ再び初期ノ場合ト同様ニナレリ (以上第1圖参照)。

斯クノ如ク 1/10 000 L モル L 塩酸 L モルフィン L 中ニ養ハレタル組織ヲ 1/1 000 L モル L 塩酸 L モルフィン L ノ L メヂウム L ニ移スニ、稀薄 L モルフィン L ノ L メヂウム L ヲ通過スルコト 1—3 世代ニ及ベルモノニ於テハ、正常培養基ヨリ 1/1 000 L モル L 塩酸 L モルフィン L 加培養基ニ致セルモノトノ間ニ、生長度ニ差異ヲ認めザルモ、稀薄 L モルフィン L L メヂウム L ノ通過 5 世代ニ涉リシトキハ明ニ生長度ハ大トナル。爾後通過世代數ノ増スト共ニ益々生長旺盛トナリ、極度ニ達シ、稀薄 L モルフィン L 通過 11—12 世代ヨリハ漸次稍々生長度ヲ減ズ。此生長最モ旺盛ナル場合、正常培養基ヨリ同ジク 1/1 000 L モル L 塩酸 L モルフィン L 含有培養基ニ移セル對照ト其生長度ヲ比較スルニ、前者ノ増加面積ハ後者ノソレノ約 1 倍半ニ當ル ($\frac{F}{B}=1,40$ 及ビ 1,44)。サレド豫メ 15 世代 L モルフィン L L メヂウム L ヲ通過セル組織ニアリテモ、其生長度ハ正常培養基ヨリ移植ヲ行ヘルモノヨリモ若干大ナリ (以上第2圖及ビ第3表参照)。

第3表. 1/10 000 L モル L 塩酸 L モルフィン L 含有培養基ニ 15 世代ニ亙リ培養セラレタル虹彩上皮組織ヲ各世代毎ニ 1/1 000 L モル L 塩酸 L モルフィン L 含有培養基ニ移植。

培 養 世 代	1/10 000 L モル L 塩酸 L モルフィン L (連續培養)		1/1 000 L モル L 塩酸 L モルフィン L (1 世代培養)		$\frac{I_e}{I_a}$	$\frac{I_e}{I_a}$
	比 生 較 長 價 (平均) E	生 係 長 數 I_a ($=\frac{F}{A}$)	比 生 較 長 價 (平均) F	生 係 長 數 I_e ($=\frac{F}{A}$)	($=\frac{F}{E}$)	($=\frac{F}{B}$)
I	8,8	0,79				
II	8,1	0,75	4,1	0,39	0,52	0,98
III	8,2	0,80	4,2	0,42	0,53	1,08
IV	7,6	0,79	4,3	0,45	0,57	1,05
V	7,4	0,86	4,6	0,54	0,63	1,07
VI	9,9	0,89	5,8	0,52	0,58	1,20
VII	8,0	0,84	6,1	0,64	0,76	1,24
VIII	11,3	0,93	7,5	0,62	0,67	1,40
IX	7,5	0,89	6,0	0,72	0,81	1,44
X	9,4	0,83	6,6	0,58	0,70	1,45
XI	7,7	0,85	5,6	0,61	0,72	1,38
XII	9,3	0,78	6,5	0,55	0,71	1,29
XIII	8,2	0,80	5,4	0,53	0,66	1,29
XIV	8,0	0,82	6,3	0,52	0,63	1,21
XV	9,2	0,79	6,1	0,52	0,66	1,24
XVI	8,4	0,81	6,2	0,51	0,63	1,19
	無 L モルフィン L 培養基					
XVII	6,7	0,70				
XVIII	8,2	0,87				
XIX	9,5	1,02				
XX	10,1	1,00				

今上記 1/10 000 「モル」 塩酸「モルフィン」加培養基ニ連續培養セル虹彩上皮組織ヲ檢鏡スルニ、培養各世代ニ於テ原形質内脂肪顆粒ノ増加、並ニ空胞ノ出現ヲ認メタル以外ニハ、細胞ノ著シキ變化ハ認メラレザリキ。又上記ノ稀薄「モルフィン」-「メヂウム」ヨリ 1/1 000 「モル」 塩酸「モルフィン」-「メヂウム」ニ移シタル場合、上皮培養ノ呈セル組織學的變化ハ、最初ノ 3—4 世代マデハ正常培養基ヨリ該濃厚「モルフィン」中ニ致セル前記對照ニ於ケルト略々同様ナリシモ、豫メ該稀薄「モルフィン」-「メヂウム」ヲ通過スルコト 5, 6 世代ニ及ベルモノニアリテハ、變性徴候僅ニ輕減シ、7, 8 世代ヲ通過セルモノニアリテハ更ニ稍々輕度トナルヲ認ム、即チ脂肪顆粒ハ概ネ稍々減ジ、空胞モ減少シ、球形細胞モ比較的少クナレリ。

余ハ 1/10 000 「モル」 塩酸「モルフィン」含有培養基ニ 16 世代養ヒタル上記上皮組織ヲ正常培養ニ移植シ、以後更ニ 3 回移植ヲ反覆觀察シタルニ、正常「メヂウム」ニ於ケル第 1 世代ニ於テハ、組織ノ生長急遽不良トナルヲ認メタリ。サレド生長ハ間モナク旺トナリ、第 3 世代目ニ於テハ正常ノ生長度ヲ示スヲ觀タリ（第 1 圖及ビ第 3 表 I 參照）。

之ヲ要スルニ、虹彩上皮組織ヲ 1/10 000 「モル」 塩酸「モルフィン」中ニ 16 世代連續培養スルトキ、其生長ハ初メハ稍々著明ニ抑制セラル、モ、後其抑制ノ度ヲ減ズ。サレド更ニ長期ノ後ニハ再ビ僅ニ抑制度ノ加ハルヲ觀ル。而シテ斯カル組織ノ 1/1 000 「モル」 塩酸「モルフィン」ニヨル侵害（生長並ニ組織細胞ニ對スル）ハ、上記稀薄「モルフィン」中ニ一定時間以上存在スルトキハ減弱ス。此侵害ノ減少ハ、或時期ニ於テ極度ニ達シ、後漸次其減少ノ度ヲ減ズルヲ識ル。又 1/10 000 「モル」 塩酸「モルフィン」中ニ長期間養ハレタル上皮組織ヲ正常培養基ニ移ストキハ、急遽一時的ニ其生長不良トナルヲ識ル。

第3圖. 漸嵩的ニ塩酸「モルフィン」濃度 (1/100 000 「モル」—1/500 「モル」) ヲ高メツ、20 世代ニ亘リ培養セラレタル虹彩上皮組織ノ生長。

●—●: 對照,
○—○: 1/100 000 「モル」—1/500 「モル」
塩酸「モルフィン」。

注意. 圖中ノ↑ハ之ニ該當セル培養世代ニ於テ塩酸「モルフィン」ノ濃度ヲ 1/100 000 「モル」→1/70 000 「モル」→1/50 000 「モル」……ト漸嵩的ニ高メタルコトヲ意味ス。

最後ニ虹彩上皮組織ヲ塩酸「モルフィン」-「メヂウム」ニ培養スルニ、
「モルフィン」濃度ヲ漸次高メツ、
即チ第 1 世代 1/100 000 「モル」、第 2 世代 1/70 000 「モル」、第 3 世代 1/50 000 「モル」、第 4 世代 1/30 000 「モル」、第 5 世代 1/20 000 「モル」、第 6 及ビ第 7 世代 1/10 000 「モル」、第 8 及ビ第 9 世代 1/7 000 「モル」、第 10 及ビ第 11 世代 1/5 000 「モル」、第 12 及ビ第 13 世代 1/3 000 「モル」、第 14 及ビ第 15 世代 1/2 000 「モル」、第 16 及ビ第 17 世代 1/1 000 「モル」、第 18 及ビ第 19 世代 1/700 「モル」、第 20 世代 1/500 「モル」ト漸嵩的

ニ増量シタルニ、組織ノ生長ハ第1—第5世代ニ於テハ頗ル旺盛ニシテ、正常培養ト異ナラズ、第6—第10世代ニ於テハ生長ハ僅ニ抑制セラレ、爾後世代ヲ重ネルト共ニ生長ハ次第ニ悪シクナレリ、然ルニ本實驗ニ於ケル成績ヲ、對照トシテ正常培養基ニ並行シテ連續移植セル上皮組織ニ就テ、此等各濃度ノ鹽酸_Lモルフィン_Tニヨリテ受クル影響(2世代毎ニ對照検査ヲ行ヘリ。)ヲ觀タルニ、其生長抑制ノ度ハ4世代マデハ本實驗ニ於ケルト差異ヲ認メザリシモ、第8世代以後ニ於テハ本實驗ノ場合ニ比較シテ生長佳良ニシテ、而カモ斯カル相違ハ培養世代ヲ逐ヒテ益々著シクナルヲ觀タリ、從ツテ兩者ノ生長係數ノ比率 $\left(\frac{G}{H}\right)$ ハ第6世代以後逐次増大シ、而シテ第20世代ニ於テハ、1/500_Lモル_T 鹽酸_Lモルフィン_T 加培養基ニ移植培養セルニ、鹽酸_Lモルフィン_T 加培養基ニ連續培養セルモノニアリテハ全例生長シ、0,17ナル生長係數ヲ示シタルニモ拘ラズ、正常培養基ヨリ初メテ 斯カル濃度ノ鹽酸_Lモルフィン_T 中ニ移セル對照ニアリテハ、5例中2例ニ於テ僅微ノ生長ヲ觀タルノミナリキ(以上第3圖及ビ第4表參照)。

第4表. 漸滴的ニ鹽酸_Lモルフィン_T 濃度 (1/100 000_Lモル_T ——1/500_Lモル_T) ヲ高メツ、20世代ニ亘リテ連續培養セラレタル虹彩上皮組織ノ生長。

培 養 世 代	鹽 酸 濃 度 Lモルフィン ^T	鹽酸 Lモルフィン ^T 1/100 000—1/500 Lモル ^T				對 照	G H
		實 驗 (連續培養)		對 照 (1世代培養對照)		(連續培養)	
		比 生 較 長 價 (平均)	生 係 長 數 G	比 生 較 長 價 (平均)	生 係 長 數 H	比 生 較 長 價 (平均)	
I	1/100 000 Lモル ^T	9,2	1,02			9,0	
II	1/70 000 Lモル ^T	7,3	0,95	7,5	0,97	7,7	0,98
III	1/50 000 Lモル ^T	10,6	1,05			10,1	
IV	1/30 000 Lモル ^T	10,3	0,94	10,4	0,95	10,9	0,99
V	1/20 000 Lモル ^T	11,0	1,01			10,9	
VI VII	1/10 000 Lモル ^T	9,4	0,84	8,9	0,71	11,2	1,18
VIII IX	1/7 000 Lモル ^T	9,2	0,85	7,7	0,72	10,7	1,18
X XI	1/5 000 Lモル ^T	8,9	0,87	6,5	0,71	9,1	1,23
XII XIII	1/3 000 Lモル ^T	6,6	0,75	5,3	0,60	8,8	1,25
XIV XV	1/2 000 Lモル ^T	6,6	0,69	4,7	0,50	9,5	1,38
XVI XVII	1/1 000 Lモル ^T	5,2	0,57	4,0	0,43	9,2	1,33
XVIII XIX	1/700 Lモル ^T	3,8	0,38	2,6	0,26	10,0	1,46
XX	1/500 Lモル ^T	1,7	0,17	—	—	10,1	—

組織學的検査ヲ行ヘルニ、「モルフィン」-「メヂウム」中ニ連續培養スルトキ、其濃度稀薄ナルトキハ異狀ヲ認メザリシモ、濃度上昇シテ $1/10\,000$ 「モル」(第6世代) トナストキハ、發育周邊部ノ細胞配列ハ粗鬆トナリ、原形質内ニ粗大ナル脂肪顆粒並ニ空胞ノ形成ヲ觀タリ、斯カル變性現象ハ「モルフィン」ノ濃度上昇ニ從ツテ愈々著明トナリ、殊ニ $1/1\,000$ 「モル」(第16世代) 以上ノ高濃度「モルフィン」ヲ作用セシムルトキハ、細胞間ニ著シキ空隙ヲ構成スルニ至レリ、然レドモ之ト正常培養基ヨリ直チニ當該世代ニ於ケルト同一濃度ヲ有スル鹽酸「モルフィン」含有培養基中ニ移植セラレタル對照トソノ變化ヲ比較スルニ、稀薄濃度ノ場合ニハ兩者ノ間ニ明ナル相違ヲ認メザルモ、稍々高濃度、 $1/2\,000$ 「モル」ニ及ブトキハ、本實驗ノモノハ對照ニ比シ變性度ノ輕キヲ認メ、而カモコハ濃度ノ高クナル程益々著明ナル差ヲ示セリ、即チ豫メ上皮組織ヲ正常培養基ヨリ其 $1/500$ 「モル」鹽酸「モルフィン」中ニ移シタルモノニアリテハ、5例中2例ニ於テ僅少ノ細胞發生ヲ認メタレドモ、斯カル細胞ハ悉ク球形ヲ呈シ、核ノ痕跡ヲモ留メザルモノ多ク、時ニ細胞ノ崩壊セルモノヲ觀タルモ、豫メ「モルフィン」ヲ漸嵩的ニ作用セシメタルモノニアリテハ、細胞ノ球形ヲ呈セザルモノモ存シ、核ハ微細構造不鮮明ナレドモ、其消失セルモノ稀ニシテ、細胞ノ崩壊ヲ觀ザリキ、

即チ培養基中ノ鹽酸「モルフィン」量ヲ微量ヨリ漸次高メツ、虹彩上皮組織ヲ連續培養スルトキハ、該培養ノ生長ハ終ニ豫メ「モルフィン」ヲ作用セシメズシテ正常培養ヨリ直チニ同一濃度ノ鹽酸「モルフィン」ヲ作用セシメタル對照ヨリ大トナル、而シテコノ差ハ培養ノ世代ヲ増スニ從ヒ、即チ「モルフィン」濃度ヲ高ムルニ從ヒ益々著明トナリ、最後ニハ正常培養基ヨリ移植セラレシモノ、生長セザル高濃度ノ「モルフィン」中ニ於テサヘ、「モルフィン」ヲ漸嵩的ニ作用セシメタル組織ハ依然トシテ生長スルヲ觀ル、

考 察

既述實驗結果ヲ通覽スルニ、 $1/100\,000$ 「モル」或ハ $1/10\,000$ 「モル」鹽酸「モルフィン」含有培養基ニ長期連續培養セラレタル虹彩上皮組織ノ生長ハ、前者濃度ニ於テハ20世代ヲ通ジ對照ト同様ニシテ、一定ノ變化ヲ認メザリシモ、後者濃度ニ於テハ初メ稍々著明ニ抑制セラレ、後其度ヲ減ジ、而カモ抑制減弱ノ度ハ世代ヲ重ヌルトトモニ益々著シクナルヲ觀タリ、而シテ上記兩濃度ノ鹽酸「モルフィン」-「メヂウム」ニ養ハレタル組織ヲ、各世代毎ニ $1/1\,000$ 「モル」鹽酸「モルフィン」-「メヂウム」中ニ移シ高濃度「モルフィン」ノ侵害度ヲ觀ルニ、イヅレモ豫メ稀薄「モルフィン」中ニ養ハル、コト長キニ從ヒ、生長度ハ正常培養基ヨリ同様ノ移植ヲ行ヘルモノニ比シ漸次佳良トナリ、又形態的ニモ其侵害ノ度ノ減ズルヲ觀タリ、而シテ此場合豫メ作用セシメタル「モルフィン」濃度ノ高キモノハ低キモノヨリモ該高濃度「モルフィン」ニヨリテ受クル侵害ノ減少ハ早期ニ現ハレ、且其減少度ハ大ナリキ、

コハ蓋シ虹彩上皮細胞が「モルフィン」中ニ培養セラル、トキ、「モルフィン」ニ對シ習慣性（抗毒性）ヲ獲得シ、該習慣性ハ培養期間ノ長キ程益々強クナルガ故ニ、「モルフィン」ノ侵害ニ抗シテ旺盛ナル生長ヲ示スニ至レルモノナルベク、又組織ノ「モルフィン」ニ對スル習慣性獲得並ニ其増大ハ、「モルフィン」濃度ノ高キトキハ低キトキヨリモ迅速ニ發現シ、且強大トナルタメナルベシ。

更ニ「モルフィン」ノ濃度ヲ極メテ稀薄ヨリ漸次増嵩シツ、虹彩上皮組織ヲ連續培養シタル實驗ニ於テハ、著明ニ「モルフィン」ニ對スル習慣性獲得ヲ認メタルノミナラズ、斯カル處置ヲ施ストキハ、「モルフィン」濃度ヲ高ムルニ從ヒ習慣性ハ漸次著シクナリ、最後ニハ正常培養基ヨリ移植セラレタルモノ、生長セザル高濃度「モルフィン」中ニ於テサヘ、斯カル操作ヲ加ヘタル組織ハ依然トシテ生長スルヲ觀タリ、即チ「モルフィン」ニ對スル上皮細胞ノ習慣性ハ「モルフィン」ヲ漸嵩的ニ作用セシムルコトニヨリテ頗ル強度トナシ得ルヲ識ル。此等ノ諸點ニ於テ余ノ實驗ハ「フィブロブラステン」純培養ニ就テ行ヘル瀨村氏¹⁰⁾ノ實驗結果ト全然合致ス。

抑々生體ガ藥物ニ對シ習慣スルニハ、生體ガ該物質ヲ變化、分解シテ無効トナス性能ノ發生、又ハ増加ヲ來ス爲メカ、或ハ組織細胞自體ノ藥物ニ對スル抵抗力ノ増加ヲ來スニ因ルトセザルベカラズ、而シテ生體ニ關スル「モルフィン」習慣ノ原因ニ就テモ、現今體內ニ於ケル分解解毒作用ノ亢進ト、「モルフィン」ニ對スル組織抵抗力ノ増加ヲ以テ説明セラル、ガ如シ、而シテ余ガ虹彩上皮組織體外培養實驗ノ結果ヨリ「モルフィン」習慣ノ原因ヲ推察スルニ、細胞自己ノ「モルフィン」ニ對スル抗毒性ノ増進、即チ組織免疫ノ成立ハ毫モ疑フ餘地ナシ。

次ニ虹彩上皮組織ヲ「モルフィン」-「メデウム」(1/10 000「モル」)ニ培養スルトキ其生長ハ初メ不良ナルモ、移植ヲ續行スル間ニ或ル時期マデハ漸次佳良トナリシモ、更ニ移植ヲ繼續スルトキハ、却テ再ビ次第ニ惡化スルヲ認メ、コノ時培養組織ノ濃厚「モルフィン」(1/1 000「モル」)ニ對スル態度ヲ檢スルニ、丁度稀薄「モルフィン」中ニ於ケル發育ノ度ト相並行シテ該濃厚「モルフィン」ニ對スル抵抗性ハ一定度ハ漸次增強スルモ、後其減弱ヲ來ス。又「モルフィン」-「メデウム」ニ培養シ「モルフィン」ニ對シ抵抗性ヲ獲得セル組織ヲ、突如正常培養基ニ移植スルトキ却テ其生長ハ不良トナレリ、此等ノ事實ハ當教室ニ於テ瀨村氏¹⁰⁾ガ「フィブロブラステン」ニ就テ認メタル事實ト一致ス、即チ虹彩上皮組織ガ「モルフィン」ニ對シテ習慣性ヲ獲得スルトキ、細胞自體ハ之ニ對シテ抵抗力ヲ増加スルト共ニ「モルフィ

ン」ニ適應シ、且之ヲ欲求スルニ至リ、タメニ突然之ヲ除去スルトキハ、却テ細胞機能ノ惡化ヲ來シ、從テ其生長ガ不良トナレルモノニシテ、生體ニ於ケル禁斷現象ヲ組織培養ニ就テ適確ニ立證スルコトヲ得タリ。

總 括

1. 培養セル虹彩上皮組織ニ「モルフィン」ヲ作用セシムルトキ、該組織ハ「モルフィン」ニ對シ習慣性ヲ獲得ス。
2. 該習慣性ハ「モルフィン」ヲ作用セシムルコト長キニ隨ヒ益々顯著トナル。而カモ「モルフィン」ノ濃度比較的濃厚ナルトキハ、稀薄ナルモノニ比シ早期ニ習慣性ヲ獲得シ、且其度モ大ナリ。
3. 「モルフィン」ノ極メテ稀薄ナル濃度ヨリ漸嵩的ニ濃度ヲ高メツ、作用セシムルトキハ、虹彩上皮培養ハ終ニ高度ノ習慣性ヲ獲得シ、正常培養組織ヲ死滅セシムルガ如キ高濃度「モルフィン」中ニ於テモ生長スルニ至ル。
4. 虹彩上皮組織ヲ稀薄ナル「モルフィン」-「メヂウム」(1/10 000「モル」)ニ長期ニ亘リ培養スルトキ、初メ不良ナリシ其生長ハ或時期マデハ漸次佳良トナルモ、後再ビ次第ニ惡化ス。而シテ此場合組織ノ濃厚「モルフィン」ニ對スル抵抗性モ之ニ並行シ、漸次増加シタル後減少ス。
5. 「モルフィン」ニ習慣セル組織ヲ正常培地ニ移植スルトキ、一時其生長ハ不良トナル。
6. 虹彩上皮組織ノ「モルフィン」習慣性獲得ハ、細胞ノ抗毒性ノ増進、即チ免疫性ノ成立ト至大ノ關係ヲ有ス。

附記. 本實驗ニ際シ文部省自然科學獎勵金ノ補助ヲ得タリ。茲ニ感謝ノ意ヲ表ス。

引 用 書 目

- 1) Faust, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 217, 1900.
- 2) Cloetta, ibid. Bd. 50, S. 453, 1900.
- 3) Rübsamen, ibid. Bd. 59, S. 227, 1908.
- 4) van Egmond, ibid. Bd. 65, S. 197, 1911.
- 5) Raech, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 16, S. 321, 1914.
- 6) van Dongen, Pflügers Arch. Bd. 162, S. 54, 1915.
- 7) Tamura, Mitteilungen d. med. Fakul. d. Kaiserl. Univ. Tokio Bd. 23, S. 219, 1920.
- 8) Rosenbach, Die Deutsche Klinik am Eingang des XX Jahrhunderts Bd. I, S. 213, 1903,
zit. n. Starkenstein, Heffers Handbuch d. exp. Pharmakol. Bd. 2, S. 937, 1924.
- 9) Takayanagi, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 102, S. 183, 1924.
- 10) Semura, Folia Pharmacol. Japon. Vol. 17, S. 34 u. 49, 1933.
- 11) Sanjō, ibid. Vol. 13, p. 405, 1932.