Fibroblasten-培養ノ生長及ビ形態ニ及ボス Strychnin ノ影響, 並ニ該藥物ノ蓄積 作用ニ關スル實驗的研究

平 嶋 今 朝 義

(京都帝國大學醫學部藥物學教室〔尾崎教授〕)

(昭和九年十一月十六日受付〔特〕)

緒 言

Strychnin ヲ連用スルトキハ、蓄積作用ヲ發シ、大量ヲ一時ニ攝取シタルトキト同様ノ中毒ヲ發スルコトハ夙ニ臨床醫家ノ注目セシコロニシテ、動物實驗ニ於テモ *Meier*¹⁾, *Hare*²⁾ ヲ初メ多數ノ學者ニヨリテ確證セラレタル事實ナリ。

Strychnin ハ尿中ニ排泄セラレ、而モ其排泄ハ甚ダ緩慢ナルガ故ニ、該 Alkaloid ノ細胞内滯留ハ頗ル長キモノト想察セラレ、之ニ就テノ研究ニハ體外培養組織ヲ以テスルガ極メテ適切ナルモ、未ダ之ニ着手セルモノアルヲ聞カズ。又培養組織ニ對スル Strychnin ノ作用ニ關シテモ從來唯上井³⁾ノ報告アルノミ。同氏ニヨレバ雞胎兒心室組織培養ノ生長ニ對シ硝酸-Strychnin ハ微量ニ於テ促進作用ヲ及ボシ、之ヲ増量スルトキハ逆ニ生長ヲ阻礙スト云フ。余ハ雞胎兒心室組織ヨリ分離シテ得タル Fibroblasten-純培養ニ就テ Strychnin ガ其生長及ビ形態ニ如何ニ影響スルヤ、而シテ又實驗的ニ蓄積現象ヲ惹起セシメ得ルヤニ就テ研究ヲ遂ゲタルヲ以テ以下其成績ニ就テ報告セントス。

實驗材料及ビ實驗方法

培養組織ハ加温 8 日目ノ雞胎兒心室組織ヨリ分離セル Fibroblasten ノ純培養ヲ使用シ、培養術式ハ覆蓋硝子法ニ採レリ。實驗ニ供セル硝酸-Strychnin、並ニ *Ringer* 氏液調製ニ必要ナル藥物ハ總テ *Merck* 製純品ヲ以テセリ。

其他培養方法等實驗ニ關スル詳細ハ余ノ前報告⁴⁾ニ於ケル記載ト同様ナリキ(本誌 17, 209 參照)。

實 驗 成 績

本實驗ノ對照トナルベキ正常培養基ニ於ケル Fibroblasten ノ生長、並ニ其組織學的所

見ハ前回余ガ報告⁵⁾ セルト同様ナリキ。故ニ茲ニ再録セズ (本誌 17, 210 参照)。

余ハ Fibroblasten-培養ニ對スル Strychnin ノ作用ヲ檢スルニ、先ヅ其硝酸鹽ヲ 1/3 億—1/1 000 Mol ノ種々ノ濃度ニ培養基中ニ含有セシメ、Fibroblasten ノ生長及ビ形態ヲ 2 世代 (48 時間毎ニ移植) 觀察シタルニ次ノ事實ヲ得タリ (第 1—第 3 表参照)。

硝酸-Strychnin 1/3 億 Mol ニ於テハ Fibroblasten ノ生長度ハ對照ト同様ニシテ、Strychnin ノ生長ニ對スル影響ヲ認ムルコト能ハザリシモ、1/1 億 Mol ニ於テハ其生長ハ僅ニ促進セルヲ觀タリ。サレド本作用ハ初代培養ニ於テハ明瞭ナラザリシモ、第 2 代目ニ至レバ確實ニ視フコトヲ得タリキ。

濃度 1/3 000 萬 Mol ニ至レバ、生長ハ顯著ニ促進セラレ、其度第 2 代目ニ於テハ初代ヨリモ僅ニ強キヲ惟ハシメタリ。1/1 000 萬 Mol ニ於テハ Strychnin ニヨル生長促進ハ一層顯著トナレリ。而シテ此場合ハ前濃度ノ場合ニ反シ、生長促進ハ第 2 代目ニ至リ幾分減少セリ。1/300 萬 Mol ニ於テハ、生長促進ハ前濃度ヨリモ若干弱クナリ、初代ニ於テ略々 1/3 000 萬 Mol ノ場合ニ匹敵セリ。而シテ第 2 代目ニハ 1/3 000 萬 Mol ノ場合ニ反シ、初代ヨリモ促進度少クナレリ。

更ニ濃度ヲ高メ 1/100 萬 Mol ニ至レバ、初代ニ於テ生長ノ僅ニ促進サル、ノ觀アリシモ第 2 代目ニハ正常ノ生長度ヲ示セリ。

Strychnin 濃度 1/30 萬 Mol 以上ニ於テハ Fibroblasten ノ生長ハ促進セラル、コトナク、常ニ抑制セラル、ヲ觀タリ。而シテ其抑制度ハ Strychnin 濃度ノ増大スルニ從ヒ之ニ併行シテ增強セシコト勿論ナリ。而シテ 1/30 萬 Mol 及ビ 1/10 萬 Mol ニ於テハ其度比較的著シカラザリシモ、1/3 萬 Mol 及ビ 1/1 萬 Mol ニ於テハ頗ル著シク、1/3 000 Mol ニ於テハ其 2 代目ニ全然組織ノ増大ヲ來ササル例アルヲ認メ、1/1 000 Mol ニ於テハ既ニ初代ニ於テ 5 例中 3 例ハ全然母組織ヨリスル細胞ノ突出ヲ認メズシテ、該 2 例モ次代ニ於テハ全然之ヲ示サマリキ。1/30 萬 Mol 以上組織生長ノ抑制セラル、場合、イブレノ濃度ニ於テモ第 2 代目ニ於ケル生長抑制作用ハ初代ニ於ケルモノヨリモ著明ニ增強スルヲ認メタリ。

第 1 表. Fibroblasten-培養ノ生長ニ及ボス硝酸-Strychnin ノ影響 (其 1)。

硝酸-Strychnin 濃 度	培養 世代	1				2			
	實 驗 例	培 養 直 後 ノ 積	面 積 ノ 積	増 加 面 積	比 較 生 長 係 數	培 養 直 後 ノ 積	面 積 ノ 積	増 加 面 積	比 較 生 長 係 數
正 常 (對照)	I	1,2	11,4	9,5		1,5	16,5	11,0	
	II	1,5	15,5	10,3		1,7	17,9	10,5	
	III	1,8	18,4	10,2		1,9	20,4	10,7	
	IV	2,0	18,6	9,3		1,0	9,9	9,9	
	V	1,7	16,3	9,6		1,4	14,2	10,1	
	平均			9,8				10,4	
1/3 億 Mol	I	1,2	11,4	9,5		2,0	22,4	11,2	
	II	1,3	11,6	8,9		2,2	23,1	10,5	
	III	1,3	10,3	7,9	0,94	2,4	23,1	9,6	0,98
	IV	1,7	17,9	10,5		1,8	17,7	9,8	
	V	2,0	18,4	9,2		1,6	19,1	11,9	
	平均			9,2				10,2	

硝酸-Strychnin 濃 度	培養 世代	1				2			
	實 驗 例	培 養 直 後 ノ 積	時 間 後 ノ 増 加 面 積	比 較 生 長 價	生 長 係 數	培 養 直 後 ノ 積	時 間 後 ノ 増 加 面 積	比 較 生 長 價	生 長 係 數
1/1 億 Mol	I	1,5	17,3	11,5	1,05	1,4	14,7	10,5	1,10
	II	1,2	13,3	11,1		1,3	14,6	11,2	
	III	1,5	15,6	10,4		1,8	21,8	12,1	
	IV	2,0	19,6	9,8		1,6	15,4	9,6	
	V	1,8	15,7	8,7		1,1	15,5	14,1	
	平均			10,3				11,5	
1/3 000 萬 Mol	I	1,4	17,6	12,6	1,25	1,4	19,1	13,6	1,29
	II	1,2	14,2	11,8		1,8	23,1	12,8	
	III	1,1	12,0	10,9		1,6	22,6	14,1	
	IV	1,7	21,9	12,9		2,0	25,6	12,8	
	V	1,6	21,3	13,3		1,4	19,2	13,7	
	平均			12,3				13,4	
1/1 000 萬 Mol	I	1,5	21,9	14,6	1,48	2,2	30,4	13,8	1,35
	II	1,4	21,2	15,1		2,5	35,5	14,2	
	III	1,2	16,6	13,8		1,4	20,2	14,4	
	IV	2,2	29,7	13,5		1,8	22,7	12,6	
	V	2,1	32,6	15,5		1,2	18,0	15,0	
	平均			14,5				14,0	

備考: 本表並ニ以下(第2—第6)ノ表ニ記載セル面積ハ Zeiss 顯微鏡直立位ニ於テ對物れんす2,
接眼れんす5ノ場合ノ擴大セル面積ヲ示シ, 單位ハ1cm²ナリ.

第2表. Fibroblasten-培養ノ生長ニ及ボス硝酸-Strychninノ影響(其2).

硝酸-Strychnin 濃 度		培養 世代	1				2			
		實 驗 例	培 養 直 後 ノ 積	時 間 後 ノ 増 加 面 積	比 較 生 長 價	生 長 係 數	培 養 直 後 ノ 積	時 間 後 ノ 増 加 面 積	比 較 生 長 價	生 長 係 數
正 常 (對照)		I	1,8	17,1	9,5		1,5	13,8	9,2	
		II	1,6	15,7	9,8		1,3	14,6	11,2	
		III	2,3	23,5	10,2		1,7	18,4	10,8	
		IV	2,0	22,4	11,2		1,9	18,3	9,6	
		V	1,4	12,8	9,1		2,1	20,8	9,9	
		平均			9,9				10,1	
1/300 萬 Mol		I	1,2	12,4	10,3	1,23	1,8	20,5	11,4	1,15
		II	1,5	18,9	12,6		1,6	19,5	12,2	
		III	1,8	23,6	13,1		1,9	22,0	11,6	
		IV	2,2	24,9	11,3		1,4	14,4	10,3	
		V	1,7	17,4	10,2		0,9	11,3	12,5	
		平均			12,3				11,6	

硝酸-Strychnin 濃 度	培養 世代	1				2			
	實 驗 例	培 面 養 積 直 後 ノ	時 間 間 後 ノ	増 加 面 積	比 較 生 長 係 數	培 面 養 積 直 後 ノ	時 間 間 後 ノ	増 加 面 積	比 較 生 長 係 數
1/100 萬 Mol	I	1,3	14,4	11,1	1,07	1,6	18,6	11,6	0,98
	II	1,6	15,7	9,8		1,2	13,0	10,8	
	III	1,4	14,7	10,5		1,1	10,9	9,9	
	IV	2,1	23,7	11,3		2,1	24,2	11,5	
	V	2,3	23,7	10,3		1,9	25,1	13,2	
	平均			10,6				11,4	
1/30 萬 Mol	I	2,1	16,6	7,9	0,86	1,3	10,3	7,9	0,75
	II	2,5	22,0	8,8		1,8	14,6	8,1	
	III	1,8	14,8	8,2		1,5	9,8	6,5	
	IV	1,7	15,5	9,1		1,2	10,8	9,0	
	V	1,6	14,4	9,0		1,9	12,2	6,4	
	平均			8,6				7,6	
1/10 萬 Mol	I	1,3	9,3	7,1	0,72	1,5	9,3	6,2	0,60
	II	1,8	14,4	8,0		1,2	7,0	5,8	
	III	1,5	10,2	6,8		1,3	8,5	6,5	
	IV	2,1	14,1	6,7		1,8	13,0	7,2	
	V	1,6	10,3	6,4		1,4	6,7	4,8	
	平均			7,2				6,9	

第3表. Fibroblasten-培養ノ生長ニ及ボス硝酸-Strychnin ノ影響 (其3).

硝酸-Strychnin 濃 度	培養 世代	1				2			
	實 驗 例	培 面 養 積 直 後 ノ	時 間 間 後 ノ	増 加 面 積	比 較 生 長 係 數	培 面 養 積 直 後 ノ	時 間 間 後 ノ	増 加 面 積	比 較 生 長 係 數
正 常 (對照)	I	1,2	12,0	1,0		1,3	15,6	1,2	
	II	1,5	13,5	0,9		1,5	15,0	1,0	
	III	1,3	10,4	0,8		2,0	26,0	1,3	
	IV	1,4	19,6	1,4		1,3	14,3	1,1	
	V	0,9	10,8	1,2		1,2	18,0	1,5	
	平均			10,0				12,0	
1/3 萬 Mol	I	1,6	9,5	5,9	0,46	1,2	4,6	3,8	0,31
	II	1,6	7,4	4,6		1,0	3,4	3,4	
	III	1,3	6,7	5,1		0,9	3,8	4,2	
	IV	1,2	5,3	4,4		1,8	5,4	3,0	
	V	1,4	4,4	3,1		1,1	5,1	4,6	
	平均			4,6				3,8	

硝酸-Strychnin 濃 度	培養 世代	1				2			
	實 驗 例	培 養 面 直 後 ノ 積	時 間 後 ノ 増 加 面 積	比 較 生 長 價	生 長 係 數	培 養 面 直 後 ノ 積	時 間 後 ノ 増 加 面 積	比 較 生 長 價	生 長 係 數
1/1 萬 Mol	I	1,3	5,4	4,1	0,35	1,2	3,7	3,1	0,20
	II	1,2	3,9	3,2		1,5	3,1	2,3	
	III	1,5	5,4	3,6		1,1	2,8	2,5	
	IV	1,4	4,0	2,8		1,3	2,4	1,8	
	V	1,6	6,4	4,0		0,9	2,1	2,3	
	平均			3,5				2,4	
1/3 000 Mol	I	1,5	4,7	3,1	0,23	1,3	1,4	1,1	
	II	1,2	2,5	2,2		1,4	1,9	1,3	
	III	1,1	1,8	1,6		1,0	—	—	
	IV	1,4	3,5	2,5		2,0	2,4	1,2	
	V	0,9	2,0	2,1		1,2	1,3	1,1	
	平均			2,3					
1/1 000 Mol	I	1,2	3,6	0,3		1,1	—	—	
	II	1,1	—	—		1,1	—	—	
	III	1,4	5,6	0,4		1,3	—	—	
	IV	1,3	—	—		1,3	—	—	
	V	1,5	—	—		1,5	—	—	
	平均								

上記ノ Strychnin 含有培養基中ニ養ヒタル Fibroblasten ノ組織學的所見ヲ述ベシニ、組織生長ニ無影響又ハ輕微ナル影響ヲ呈スル 1/3 億及ビ 1/1 億 Mol ニ於テハ異常ナカリシモ、生長促進著明ナル 1/3 000 萬—1/300 萬 Mol ニ於テハ、細胞ノ配列ハ生長促進度ト並行シテ益々密トナリ、細胞原形質内脂肪顆粒ハ微細且少數、空胞亦著シク少カリキ。濃度 1/100 萬 Mol ニ於テハ組織的所見再ビ大體正常培養ニ觀ルガ如クナリシモ、1/30 萬 Mol 以上ニテ生長ノ抑制サル、ニ及ビ、其抑制制度ニ並行シテ益々著シキ變化ヲ觀タリ。即チ細胞ノ配列ハ密ヨリ粗トナリ、其形狀長紡錘形ヨリ次第ニ球形トナリ、原形質内顆粒ノ大サハ漸次増加シ、且其數モ多數トナレリ。而シテ高濃度 1/3 000 及ビ 1/1 000 Mol ニ至ルトキハ、原組織ノ周緣部ニ相互ノ連絡ヲ絶チ、其間ニ空隙ヲ構成シ點在スル球形ヲナセル細胞ヲ觀タルノミニシテ其變性極度ニ達シタリ。細胞核ハ濃染シテ大塊狀ヲ呈シ、其微細構造明ナラザルモノアリ、遂ニ死滅セルモノヲモ認メタリキ。

次ニ余ハ上記實驗ヲ行ヘル硝酸-Strychnin ノ濃度中、1/3 億、1/3 000 萬及ビ 1/30 萬 Mol ノ 3 種ヲ選ビ、斯ル濃度ヲ含有セル培養基ニ Fibroblasten ヲ 8 世代ニ互リ連續培養シ、其狀況ヲ觀察シタルニ次ノ結果ヲ得タリ(第 1 圖及ビ第 4 表參照)。

硝酸-Strychnin 1/3 億 Mol ニ於テハ、Fibroblasten-組織ノ生長ハ初メ 2—3 代ハ明ナル影響ヲ認メザルモ、第 4 世代ニ至リ輕度ナレドモ明確ニ促進セラル、ヲ觀、爾後第 8 世代ニ至ルマデ培養世代ヲ重ヌルト共ニ次第ニ生長促進ノ度ハ増加シ、終ニ第 8 世代ニ於テ其生長係數 1,38 ヲ算シタリキ。

第1圖. 1/3 億, 1/3 000 萬及ビ 1/30 萬 Mol 硝酸-Strychnin 含有培養基ニ於ケル Fibroblasten ノ生長狀況.

●—● : 1/3 億 Mol 硝酸-Strychnin,
○—○ : 1/3 000 萬 " " "
●—● : 1/30 萬 " " "

1/3 000 萬 Mol ニ於テハ、既ニ初代ニ於テ培養組織ノ生長ハ著明ニ促進セラレ(生長係數 1,27), 以後世代ヲ重ヌルト共ニ生長促進ハ益々著シクナリ、第5世代ノ頃極度ニ達シ(生長係數 1,47), ソレヨリ以後ハ移植ヲ重ヌルト共ニ生長促進度ハ次第ニ衰ヘ、第8世代ニ至レバ對照ト著差ナキニ至レリ.

1/30 萬 Mol ニ於テハ、既ニ培養初代ニ於テ組織ノ生長ハ若干抑制セラレ(生長係數 0,89), 爾後世代ヲ重ヌル毎ニ抑制度ハ漸次増加シ、第8世代頃ニ至レバ生長係數 0,40 ヲ算スルニ至レリ.

上記培養實驗ニ於ケル組織の所見ハ、前記實驗ニ於テ認メタルト全ク同様ニシテ組織生長度ト組織的變化トノ間ニハ不離ノ關係アルヲ觀タリ.

第4表. 1/3 億, 1/3 000 萬及ビ 1/30 萬 Mol 硝酸 Strychnin 含有培養基ニ於ケル Fibroblasten-培養ノ生長狀況.

培養世代	硝酸-Strychnin 濃度						
	對照	1/3 億 Mol		1/3 000 萬 Mol		1/30 萬 Mol	
	比較生長價 (平均)	比較生長價 (平均)	生長係數	比較生長價 (平均)	生長係數	比較生長價 (平均)	生長係數
I	9,8	9,3	0,95	12,5	1,27	8,7	0,89
II	10,1	9,9	0,98	13,1	1,30	7,6	0,75
III	10,3	10,8	1,05	13,8	1,34	7,2	0,70
IV	9,6	10,6	1,10	13,6	1,41	6,2	0,64
V	9,3	11,6	1,16	13,7	1,47	5,3	0,57
VI	9,5	11,9	1,24	12,9	1,36	4,7	0,49
VII	9,2	12,1	1,31	11,3	1,22	4,0	0,43
VIII	9,6	13,3	1,38	10,1	1,05	3,9	0,40

注意: 第4—第6表中ニ示セル比較生長價ハイヅレモ實驗5例ニ就テノ培養48時間後ノ比較生長價ノ平均値ヲ示ス.

余ハ更ニ硝酸-Strychnin 1/3 億 Mol 及ビ 1/100 萬 Mol 含有培養基ニ5世代培養シタル Fibroblasten ヲ6世代目ヨリ正常培養基ニ移シ、其狀況ヲ10世代(正常培養基移植後5世代)マデ觀察シタルニ以下ノ結果ヲ得タリ(第2, 3 圖及ビ第5, 6 表參照).

第2圖. 1/3 億 Mol 硝酸-Strychnin 含有培養基ヨリ正常培養基ニ移植セル Fibroblasten ノ生長狀況.

●—● : 1/3 億 Mol 硝酸-Strychnin,
○—○ : 正 常.

硝酸-Strychnin 1/3 億 Mol 含有培養基ニ於ケル Fibroblasten ハ、前實驗同様初メハ生長ニ異狀ナカリシモ、第5世代ニ至レバ著明ニ生長ノ促進セラル、ヲ觀タリ。茲ニ於テ組織ヲ2分シ、其一半ハ之ヲ從前同様ノ Strychnin-培養ヲ繼續シ、他ノ一半ハ之ヲ正常培養ニ移シ觀察ヲ續行セルニ、培養ヲ繼續セルモノハ觀察ヲ行ヒシ第10世代マデ世代ヲ重ヌル毎ニ生長促進益々著シクナルニ反シ、正常培養ニ移植セルモノハ第6世代(即チ正常培養ノ初代)ニテ生長促進度前代ヨリモ衰ヘ、第7世代ニ於テハ更ニ弱クナリ、第8世代以後ニ於テハ正常ノ生長ヲ示シタリキ。

第3圖. 1/100 萬 Mol 硝酸-Strychnin 含有培養基ヨリ正常培養基ニ移植セル Fibroblasten ノ生長狀況.

●—● : 1/100 萬 Mol 硝酸-Strychnin,
○—○ : 正 常.

次ニ 1/100 萬 Mol Strychnin-含有培養基ニ養ヘル Fibroblasten ハ、初代ニ於テハ生長僅ニ促進セラル、ノ觀アリシモ、第3世代ニ於テハ僅微ニ抑制セラレ、第5世代ニハ更ニ抑制度ノ増加スルヲ觀タリ。茲ニ於テ前記 1/3 億 Mol ノ場合ノ如ク 2 種ノ培養ヲ行ヒタルニ、Strychnin-培養ヲ繼續セルモノニアリテハ、組織ノ生長ハ世代ヲ重ヌルト共ニ次第ニ抑制度ハ強クナルニ對シ、正常培養基ニ移シタルモノニアリテハ、第6世代(正常培養初代)ニ組織ノ生長俄然旺盛ヲ極メ、組織増大度ハ遙ニ對照ヲ凌ギ(生

長係數 1,43), 漸次生長促進度ハ減退スレドモ尙 9 世代ニ於テモ生長促進ハ認メラレ, 第 10 世代ニ至リテ初メテ正常ノ生長ヲ示スニ至レリ。

本實驗ノ場合ニ於テモ, 余ハ前記實驗ニ於ケルガ如ク, 生長度ニ並行スル一定ノ組織學的變化ヲ認メタリ。

第 5 表. 1/3 億 Mol 硝酸-Strychnin 含有培養基ヨリ正常培養基ニ
移植セル Fibroblasten ノ生長狀況。

培 養 世 代	硝酸-Strychnin 濃度				
	0	1/3 億 Mol		1/3 億 Mol	
	正 常 (對 照)	(第 1—第 10 世代)		(第 1—第 5 世代) 0 (第 6—第 10 世代)	
	比較 生長 價 (平均)	比較 生長 價 (平均)	生 長 係 數	比較 生長 價 (平均)	生 長 係 數
I	9,5	8,9	0,93	同 左	同 左
III	10,1	10,8	1,07	"	"
V	10,4	12,4	1,19	"	"
VI	10,2	12,5	1,22	11,8	1,15
VII	9,8	13,1	1,33	10,8	1,10
VIII	9,5	13,2	1,39	9,9	1,04
IX	10,5	15,0	1,43	10,3	0,98
X	9,4	13,9	1,48	9,5	1,01

第 6 表. 1/100 萬 Mol 硝酸-Strychnin 含有培養基ヨリ正常培養基ニ
移植セル Fibroblasten ノ生長狀況。

培 養 世 代	硝酸-Strychnin 濃度				
	0	1/100 萬 Mol		1/100 萬 Mol	
	正 常 (對 照)	(第 1—第 10 世代)		(第 1—第 5 世代) 0 (第 6—第 10 世代)	
	比較 生長 價 (平均)	比較 生長 價 (平均)	生 長 係 數	比較 生長 價 (平均)	生 長 係 數
I	10,5	11,4	1,08	同 左	同 左
III	9,8	8,9	0,90	"	"
V	10,2	8,5	0,83	"	"
VI	10,3	7,8	0,75	14,8	1,43
VII	9,5	6,8	0,71	12,9	1,35
VIII	9,9	6,6	0,66	11,9	1,20
IX	10,1	5,8	0,57	11,1	1,10
X	10,4	4,9	0,47	10,0	0,96

考 察

余ハ叙上ノ實驗ニ於テ、硝酸-Strychnin ヲ $1/3$ 億 Mol ヨリ $1/1\,000$ Mol ニ至ルマデ大凡 12 種ノ濃度ニ於テ Fibroblasten-純培養ニ作用セシメタルニ、Strychnin ニハ培養ノ生長ニ對シテ促進ト抑制トノ兩作用ヲ並有スルヲ識レリ。此點ニ於テ雞胎兒心室組織培養ニ於テ行ヘル上井ノ實驗ト一致ス。勿論生長促進作用ハ或一定度ノ濃度ニ於テ最モ強ク現ハレ、抑制作用ハ濃度ノ増加スルニ從ヒ益々著シクナリ、遂ニ一定度以上ノ高濃度ニ於テハ全然培養ノ生長ヲ阻止スルニ至ルコト論ヲ俟タズ。又培養ノ生長ニ對シ促進的ニ現ハル、量ヨリ、抑制的ニ現ハル、量ニ移行スル一定濃度ニ於テハ宛モ藥物ノ作用皆無ナルガ如キ狀ヲ呈スルヲ觀ル。斯ル點ニ於テ Strychnin ノ作用ハ嘗テ余ガ研究報告セル水銀劑⁶⁻⁸⁾及ビ鉛鹽⁹⁾ノ作用ニ於テ觀タルト同様ナリ。然レドモ Fibroblasten-培養ニ對スル生長促進作用ハ Strychnin 及ビ水銀劑ニ於テハ頗ル著シキモ、鉛鹽ニ於テハ此等藥物ニ比シ遙カニ弱シ。

Strychnin ニ依リテ Fibroblasten-培養ノ生長ガ促進セラル、トキハ、細胞ノ配列ハ密トナリ、細胞原形質内顆粒ノ微細、且ツ少數トナルコト、又生長抑制サレシトキハ、其配列ハ粗トナリ、原形質内顆粒及ビ核等ニ於テ種々ノ變性的徵候ノ現ハル、點、而カモコレ等ノ組織學的變化ガ、培養ノ促進度又ハ抑制度ニ並行シテ益々著シクナルコトハ余ガ水銀劑、鉛鹽及ビ諸種ノ Natrium-鹽^{4,10)}ニ於テ觀タルト同様ナリ。

余ハ Strychnin ニ就テ、Fibroblasten ノ培養實驗ニ際シテ、常ニ培養世代ヲ重ヌル程其作用ノ著シク增強スルヲ認ム。即チ未ダ Strychnin ノ作用ノ現ハレザルガ如キ、或ハ稀薄ナル濃度 ($1/3$ 億 Mol) ニ於テモ、培養ヲ重ヌルトキハ生長促進作用、並ニ之ニ並行スル組織學的變化ノ現ハル、ニ至リ、培養ノ當初ヨリ著明ナル促進作用ヲ呈スルモ、尙其極度ニ達セザルモノ ($1/3\,000$ 萬 Mol) ニアリテハ、次第ニ該作用ハ增強セラレテ極度ニ達ス。更ニ Strychnin 濃度増加シ、促進度ノ却テ減ジタルガ如キ場合 ($1/300$ 萬 Mol) ニ於テハ、培養ヲ繼續スルト共ニ促進作用ハ減弱シ、進デ抑制作用ニ轉ズ。又初メヨリ抑制作用ヲ呈スルモノ ($1/30$ 萬 Mol) ニテハ、該作用ハ培養ノ進行ト共ニ增強シ、且ツコレニ並行スル組織的變化モ亦強クナル。

要スルニ、濃厚ナル Strychnin ニヨリテ起ル Fibroblasten-培養ノ初世代ニ於ケル生長度、並ニ形態的變化ハ、稀薄濃度ノ Strychnin ヲ加ヘタル培養基ニアリテハ、一定ノ世代ヲ重ネタル後現ハル。

次ニ比較的低濃度ノ Strychnin ヲ組織ニ作用セシメ、其生長促進作用ガ未ダ極度ニ達セザル場合ニ於テ、組織ヲ正常培養基ニ移セバ、促進作用ハ長時日ヲ經テ漸減シテ終ニ生長ハ正常ニ戻リ、組織の所見亦之ニ伴ヒ正常ニ復ス。又比較的高濃度ノ Strychnin ニヨリテ

組織生長ノ抑制セラレタル場合、之ヲ正常培養基ニ致ストキハ、俄然培養ノ生長ハ促進セラレ長時日ヲ經テ漸次正常ニ復スルヲ觀ル。

由是觀之、Strychnin ハ培養セル Fibroblasten-組織ニ於テモ明確ニ蓄積作用ヲ呈スルコトヲ識ル。

結 論

1. Fibroblasten-培養(雞胎兒心室ヨリ得タル純培養)ノ生長ニ對シ、Strychnin ハ促進及ビ抑制ノ兩作用ヲ具有ス。生長促進作用ハ既ニ Strychnin ノ微量(甚シキ稀薄濃度)ニ於テ現ハレ、其濃度ノ増加スルニ從ヒ一定度マデハ次第ニ增強シ、後次第ニ減退、消失ス。生長抑制作用ハ更ニ Strychnin 濃度ヲ増大スルトキ現ハレ、藥物濃度ノ増加ト共ニ益々甚クナリ、終ニ組織ノ生長ハ全然阻止セラル。故ニ生長ニ對シ促進作用ヲ呈スル濃度ト、抑制作用ヲ示ス濃度トノ間ニハ生長ニ對シ無關係ナル一定濃度存ス。

2. Strychnin ニヨリテ Fibroblasten-培養ノ生長促進セラル、トキ、細胞ハ緻密ナル配列ヲトリ、原形質内顆粒微細且ツ少數トナル。生長ノ抑制セラル、トキハ、細胞配列粗鬆トナリ、細胞ノ形ハ漸次球形ニ近ヅキ、細胞相互ノ連絡ヲ絶チ互ニ分離シ、其間ニ空隙ヲ構成ス。而シテ原形質内ニハ粗大ナル多數脂肪顆粒並ニ空胞ノ形成ヲ觀ル。核ハ濃染シテ塊狀トナリ、其微細構造明瞭ヲ缺キ、終ニ其消失スルニ至ル。

3. Fibroblasten-培養ニ一定濃度ノ Strychnin ヲ作用セシムルトキ、Strychnin ノ組織生長ニ對スル作用、從ツテ其組織細胞ニ及ボス影響ハ移植毎ニ強クナル。一定濃度ノ Strychnin ニヨリテ、培養ノ初世代ニ觀ラル、生長度、並ニ組織的變化ハ、稀薄濃度ノ Strychnin ニヨリテハ或ル世代ヲ重ネタル後ニ於テ觀ルコトヲ得。又 Strychnin 含有培養基ニ養ヘル Fibroblasten ヲ正常培養基ニ移シ培養スルトキハ、組織生長ノ Strychnin ニヨル影響ハ後長時日ニ互リ覗ハル。即チ此等ノ事實ニヨリテ吾等ハ Strychnin ガ Fibroblasten-培養ニ對シ、明確ニ且強度ニ蓄積作用ヲ呈スルコトヲ識ル。

引 用 書 目

- 1) Meier: Berl. Klin. Wochenschr. 1905, 1225.
- 2) Hare: Amer. Journ. of Physiol. 5, 332 (1901).
- 3) Uei: Folia Pharmacol. Japon. 1, 282 (1925).
- 4) Hirashima: Ibid. 17, 209 (1934).
- 5) Derselbe: Ibid. 17, 210 (1934).
- 6) Derselbe: Ibid. 19, 219 (1934).
- 7) Derselbe: Ibid. 19, 239 (1934).
- 8) Derselbe: Ibid. 20, 20 u. 38 (1935).
- 9) Derselbe: Ibid. 19, 355 (1935).
- 10) Derselbe: Ibid. 18, 163 (1934).