

Arch. exp. Path. u. Pharm. 62, 93, 104 (1910)
 ⑮Roessingh: Deut. Arch. Klin. Med. 138, 367 (1922)
 ⑯Denecke: Z. f. g. exp. Med. 36, 179 (1923) ⑳尼
 子: 医事新聞 1142号 ㉑Barkan: Hoppe-Seylers
 Z. 177, 205 (1927) ㉒Zeile u. Euler: Hoppe-Seylers
 Z. 195, 347 (1930) ㉓Deutsch u. Wagenfeld:

Deut. Arch. klin. Med. 171, 73 (1931) ㉔東: 朝
 鮮医学会誌 21, 122 (1931) ㉕Dambé: Z. f. g.
 exp. Med. 86, 595 (1933) ㉖Harrop u. Barron:
 J. of exp. Med. 48, 207 (1928) ㉗Michaels u.
 Salomon: Naturwiss. 18, 566 (1930) ㉘宮崎: 京府
 大誌掲載予定 ㉙大石: 日医放誌 10, 5, 6, 39 (1950)

有糸核分裂の週期的増減について

昭和30年4月28日 受付

信州大学医学部第一解剖学教室 (指導 尾持昌次教授)

井 上 智 弘

Study on the Periodic Variation of the Number of Mitosis

Tomohiro INOUE

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Shinshu University,
 (Director: S. Omochi)

A certain periodic variation has already been reported in the rate of cell multiplication during a day. The present study concerns mainly the periodic variation of the number of mitosis.

The abdominal skin of frogs (*Rana temporaria*) which is stratified squamous epithelia, were kept in the Ranvier's alcohol. The preparations of the exfoliated epithelia for microscopic examination were made and then stained with haematoxylin. Five frogs were killed and the number of cells and mitosis in the whole unit area of the germinal layer were counted every 60 minutes during 24 hours.

In this study a variation was observed in the actual number of mitosis as well as in the ratio of its number to the whole cells of the germinal layer. It was, however, very difficult to find out any periodicity of cell multiplication and the factor which were responsible for the variation. Also the variation observed in this study was different from those which have been reported in the literatures.

The rate of mitosis, however, did not seem to be under complete irregularity. Further study will be required to clarify this problem. According to my opinion amitosis may be one of the important factors which are responsible to this variation.

Another result obtained in this study was that the number of cells in the unit area of the germinal layer showed almost constant in these frogs.

生物の生長は細胞の増殖によつて行われ、しかも主として細胞の有糸核分裂によると云われている。しかし生物の生長は毎時平等に行われるものでないことは古くから云われる所であつて、1880年 Strasburger は「アヲミドロ」によつてこれを証明し、その他高等植物の莖或は根の生長点について、Kellicott, Karsten, Friesuer, Stalfelt, Kojima 或は木田等の諸氏が研究されているというが、それによれば有糸核分裂は一昼夜

の間に数回の分裂数の旺盛期があるという。一方動物細胞については、1936年木田氏がオタマジヤクシ角膜上皮に於て観察し一日に3回の旺盛期があると報告している。又当教室の尾持教授は1937年トノサマガエルのオタマジヤクシ角膜上皮を用いて核分裂数は午前になく午后に増加することを述べておられる。尾持教授は更に1938年ガマのオタマジヤクシの角膜上皮に於て、同様有糸核分裂数を数えて週期的増減のあること

を記述されており、又1948年には多数のガマのオタマジャクシを用いて追試され大体同じ様な結果を報告されている。併しこの研究では個体的差異が甚だしく簡単に結論を得ることは慎重を要すると述べておられる。

以上いずれもオタマジャクシという様な発育過程におけるものを用いているが、これは成体での観察が困難である結果ではないかと考える。そこで私は成熟せるトノサマガエルの上皮を用いて、私共の考案した方法により有糸核分裂の数を量的に観察することに成功したので、ここに報告する次第である。

材料及び研究方法

標本の作成法については、曩きに信州医学雑誌第1巻第2号に詳しく報告した通りであるが、一言にして言えば蛙の腹皮の中央約2平方センチを切りとり室温にて3～5時間Ranvier 3分1のアルコールに浸して重層扁平上皮の層を下層の結合組織から膜状に剝離するのである。これをより詳述すると、上述時間を経た腹皮の表面に略々上皮層と思われるだけの深さにメスで割を入れてこの割面にメスを差込みRanvierアルコール中で枇杷の果実の皮を剥ぐ様に上皮層を剥ぐ。すると蛙の腹皮には乳頭がないので一様な厚さの上皮層だけが膜状にとれる。そこでこれを10%ホルマリン中に固定保存し、順次Zenker液で約2時間再固定し脱昇液、脱コード、ベーメル氏ヘマトキシリンによる単染色、脱水、バルサム封入を氷結切片又はツエロイデン切片に於けるが如くに操作して永久標本を作った。この際観察を容易にするために上皮の深層を上方に向け又位置を明らかにするために上皮の頭側、尾側を一定の方向に定めた。即ち標本は上皮の深層がカバーガラスの方に向い、頭側は上方に、尾側は下方にある如くスライドグラスにはりつけた。

材料は特別の注文をつけずに集めた蛙であつて、約1平方メートルの箱の内にて飼養し始めてから1時間後にその中から順次採取し始めた。飼養箱に当る光線はなるべく自然に近くする様心掛けたが、箱を研究室内に置いたので夜間は電燈光が多少影響した。昭和26年7月19日午後1時より20日午後0時にいたるまでの24時間に亘つて1時間毎5匹づつを採取し、体重を計測して、屠殺、腹皮を上述の方法に従つて切りとり後に内臓を開いて性別を記録した。切りとつた腹皮は上述の方法で処置した。

かくして出来上つた標本は千代田顕微鏡を以て機械的筒長160ミルを確保しつつ接眼鏡10倍、対物鏡90倍油浸にて観察した。即ち一枚の標本には一個体の蛙の腹皮の中の表皮が膜状をなして封入されているのであるが、その表皮を蛙の身体に於ける左右及び頭側、中間部、尾側の都合6区劃に分けて、その1区劃より、上

皮表面に開口する腺の導管部をさける様注意して、各々2ヶ所づつを選定して場所を定め、その各々について網状マイクロメーター100網目の区域を観察した。これで各個体について腹皮の一定の場所を選んで一定の面積観察し得たこととなる。こうして選んだ場所の胚芽層の細胞総数を記録し、更にその間に存在する有糸核分裂像を観察してその各期を記録した。この際網状マイクロメーターの区劃の境界線に存在するものについては境界線の上方及び左方の線にかゝる細胞は記録し、下方及び右方のそれは除くように統一して記録の正確を期した。斯くして得た数値は後に1個体ごとに集計し胚芽層の細胞総数に対する有糸核分裂の百分率を計算した。

自家所見及び考察

かくして記録した数値を整理して得た結果は第一表に示す通りであるが、これを説明すると、例えば番号PM1-1は午後1時にRanvierアルコールに入れた第一番目の蛙の意味であつて、同様にAM2-3は午前2時に採取した3番目の蛙を意味する。又PM1-1の体重は17g、性別はメス、観察した一定面積中の胚芽層の細胞総数は1428個でその中有糸核分裂は24個であつたことを示す。しかしてその百分比は1.69である。時刻は蛙を屠殺して腹皮をRanvierアルコールに投入した時刻を示し、以下それに準じている。第二表は同じ時刻に採取した材料に於ける有糸核分裂数及びその全細胞数に対する百分率の平均値を示している。第一表及び第二表を基として第一図及び第二図を作成した。従つてこれは有糸核分裂数の時間的推移を表わしたもので黒点は各個体の値であり、中間の白点はその時刻に於けるものと平均値である。

今第一図及び第二図を詳細に観察するに、この両図はほぼ同一の増減を示している。これは後述するが一定面積中の細胞総数は同じ一定面積中に於ける有糸核分裂の数よりも個体差が非常に少いということを示すものである。それ故に有糸核分裂数の増減の傾向を知る目的にはこの様に百分率をも算出しなくても、単に一定面積中の有糸核分裂数を直接考えるだけでこと足りることがわかる。

第一図について文献に従つて算術平均値を見るに、午後4時、午前3時及び午前10時には核分裂数が減少し、分裂数が最も増加するのは午後2時でありその他午後9時を頂点とする様漸増し、午前5時に再び頂点が現われる。この様に前後3回づつにわたり核分裂の旺盛期と休止期を考へることが出来る。この何回かの増減のあることは木田氏及び尾持教授の実験に一致する点である。併しその時刻については木田氏の云われる所、或は尾持教授の数回にわたる実験値、及び今回の私の値ともいづれも必ずしも一致していない。これ

第一表

番号	体重(g)	性別	細胞総数	有糸核分裂数	百分率	番号	体重(g)	性別	細胞総数	有糸核分裂数	百分率
PM 1-1	17	♀	1428	24	1.69	AM 1-1	8	♂	1294	8	0.62
PM 1-2	14	♂	1065	25	2.35	AM 1-2	10	♂	1144	5	0.44
PM 1-3	16	♂	1554	17	1.09	AM 1-3	11.5	♀	1186	9	0.76
PM 1-4	14	♀	1292	11	0.85	AM 1-4	7.5	♂	1106	14	1.26
PM 1-5	15	♂	1568	16	1.02	AM 1-5	8.5	♀	1238	2	0.16
PM 2-1	18	♂	1437	21	1.46	AM 2-1	13.5	♂	1005	3	0.30
PM 2-2	16	♀	1738	31	1.78	AM 2-2	6.5	♀	1268	2	0.16
PM 2-3	19	♀	1464	25	1.71	AM 2-3	7.5	♀	1157	6	0.52
PM 2-4	18	♀	1395	30	2.15	AM 2-4	11	♀	1010	7	0.69
PM 2-5	13	♀	1433	19	1.33	AM 2-5	7.5	♂	1117	5	0.45
PM 3-1	16	♂	1456	13	0.89	AM 3-1	13	♂	973	7	0.72
PM 3-2	19	♀	1708	18	1.05	AM 3-2	9	♀	1130	3	0.27
PM 3-4	13	♀	1106	20	1.81	AM 3-3	23	♂	1275	3	0.24
PM 3-5	13.5	♂	1142	11	0.96	AM 3-4	9	♀	1154	6	0.52
PM 4-1	14	♂	983	7	0.71	AM 3-5	10	♀	1079	5	0.46
PM 4-2	14	♀	1325	4	0.30	AM 4-1	10	♂	1341	27	2.01
PM 4-3	14	♀	1412	7	0.50	AM 4-2	8	♀	865	11	1.27
PM 4-4	13.5	♀	1412	5	0.35	AM 4-3	7.5	♀	1185	5	0.42
PM 4-5	10	♀	1376	9	0.65	AM 4-4	10.5	♀	1145	14	1.22
PM 5-1	15.5	♀	1465	1	0.07	AM 4-5	8	♂	1322	11	0.83
PM 5-2	15.5	♀	1289	6	0.47	AM 5-1	8	♀	1406	11	0.78
PM 5-3	10.5	♀	1255	9	0.72	AM 5-2	9.5	♀	1326	14	1.06
PM 5-4	9	♂	1277	8	0.63	AM 5-3	9	♀	1301	16	1.22
PM 5-5	7.5	♂	1250	6	0.48	AM 5-4	7.5	♂	1227	15	1.22
PM 6-1	19	♀	1392	8	0.57	AM 6-1	8	♂	1231	6	0.49
PM 6-2	14.5	♀	1304	6	0.62	AM 6-2	6	♂	1296	10	0.78
PM 6-3	10	♂	1337	5	0.37	AM 6-3	7	♂	1234	8	0.65
PM 6-4	10	♀	1192	6	0.76	AM 6-4	6.5	♂	1122	11	0.98
PM 6-5	10	♀	1238	10	0.81	AM 6-5	7	♀	1281	13	1.07
PM 7-1	10	♂	1135	2	0.17	AM 7-1	8	♂	1275	11	0.86
PM 7-2	8.5	♀	1292	12	0.93	AM 7-2	9.5	♀	1107	2	0.18
PM 7-3	13.5	♀	986	7	0.71	AM 7-3	8	♀	1131	2	0.18
PM 7-4	14.5	♂	1205	11	0.91	AM 7-4	8.5	♀	1107	3	0.27
PM 7-5	7.5	♂	1025	14	1.30	AM 7-5	8	♀	1165	7	0.60
PM 8-1	6	♂	1036	21	2.03	AM 8-1	27	♀	1211	8	0.66
PM 8-2	13.5	♂	1126	12	1.07	AM 8-2	7.5	♂	1255	3	0.24
PM 8-3	9	♀	1073	5	0.47	AM 8-3	6	♀	1170	10	0.84
PM 8-4	10	♀	1235	9	0.73	AM 8-4	7.5	♂	1286	3	0.23
PM 8-5	10.5	♂	1257	5	0.40	AM 8-5	6.5	♂	1156	5	0.43
PM 9-1	12.5	♀	953	10	1.05	AM 9-1	7.5	♀	1290	7	0.57
PM 9-2	9	♀	1092	15	1.37	AM 9-2	7	♂	1177	7	0.54
PM 9-3	8.5	♀	1299	14	1.08	AM 9-4	7	♀	1178	4	0.34
PM 9-4	9.5	♂	1328	20	1.51	AM 9-5	6.5	♂	1101	8	0.73
PM 9-5	28	♀	1338	14	1.05	AM10-1	9	♂	1215	6	0.49
PM10-1	9	♂	1205	1	0.08	AM 10-2	6.5	♀	1245	2	0.16
PM 10-2	25.5	♀	1014	2	0.20	AM 10-3	8	♂	1204	6	0.50
PM 10-3	10.5	♀	1143	13	0.11	AM 10-4	7	♀	1160	3	0.26
PM 10-4	8.5	♀	1200	18	1.50	AM 10-5	7.5	♂	1280	3	0.23
PM 10-5	9.0	♀	1392	7	0.50	AM11-1	35	♀	1193	14	1.17
PM11-1	7.5	♀	1280	4	0.31	AM 11-2	6.5	♀	1336	9	0.67
PM 11-2	9.5	♀	1616	8	0.53	AM 11-3	7.0	♂	1264	6	0.47
PM 11-3	15.0	♀	1038	13	1.25	AM 11-4	7.0	♀	1316	5	0.38
PM 11-4	7.5	♂	1162	1	0.09	AM 11-5	7.0	♂	1056	23	2.18
PM 11-5	14.0	♂	1065	16	1.50	AM12-1	9	♀	1041	11	1.05
PM12-1	8	♂	1206	5	0.41	AM 12-2	6	♀	1214	1	0.08
PM 12-2	7	♀	1140	1	0.09	AM 12-3	6	♂	1271	1	0.08
PM 12-3	39.5	♀	1244	14	1.11	AM 12-4	8	♀	1306	3	0.23
PM 12-4	15.5	♂	1232	8	0.65	AM 12-5	6.5	♂	1090	4	0.37
PM 12-5	11	♂	1019	5	0.49						

りながらこの増減の山や谷は必ずしも一致してわれない。これは第三図に掲げた通りである。第三図を更に考えるに各々の実験に従つてその増減は個々であつて、所期の目的である有糸核分裂の週期的増減を規則づけることは不可能のことゝ云われなければならない。

この様に有糸核分裂数の増減が実験ごとに變動して一定しないとすることは、その時々有に変化する因子を考慮しなければならぬ。第一に考えられることは温度の差であるが、これは尾持教授の昔々の実験に於ても述べられておる如く、核分裂に及ぼす水温の影響は甚だ大ではあつても、同じ水温の下に於ても尚活潑な核分裂の増減があることよりして温度と核分裂の増減の山と谷とを直接に関係づけることは困難であつて、私の今回の実験に於ても同様であるから大なる因子とは考えられない。電燈照射による影響についても既に尾持教授によつて実験され週期には関係のないことが述べられている。

こゝに於て再び第一図を見るに同じ時刻に於ける個体差が余りにも大きいことに気付くであろう。これは個々の材料による差ではないかと考えて記録した蛙の体重及び性別に關係を求めて見たが、いづれも明らかな關係は示めさなかつた。

は実験に用いた動物の種類及び用いた器官の差ということも考えねばならないが、尾持教授の数次に亘る実験に於ても同じガマのオタマジャクシの角膜上皮であ

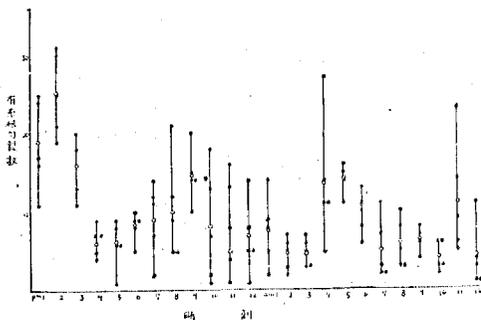
個体差に
ついては尾
持教授も非
常に注目は
されている
がその原因
は解かれて
はいない。
しかしこの
個体差こそ
はこの様に
実験毎に数
値の変動を
来す最も大
きい因子の
一つではな
いかと考
える。例えば
第一図の午
前4時或は
午前11時の
如き甚だし
い個体差を
単に算術平
均値を以て

番号	時刻(時)	有糸核分裂数 算術平均値	百分率
PM 1	午後 1	19	1.40
// 2	2	25	1.69
// 3	3	16	1.18
// 4	4	6	0.50
// 5	5	6	0.47
// 6	6	8	0.63
// 7	7	9	0.80
// 8	8	10	0.94
// 9	9	15	1.21
// 10	10	8	0.48
// 11	11	5	0.74
// 12	12	7	0.55
AM 1	午前 1	8	0.65
// 2	2	5	0.42
// 3	3	5	0.44
// 4	4	14	1.15
// 5	5	14	1.07
// 6	6	10	7.79
// 7	7	5	0.42
// 8	8	6	0.48
// 9	9	6	0.53
// 10	10	4	0.33
// 11	11	11	0.67
// 12	12	4	0.36

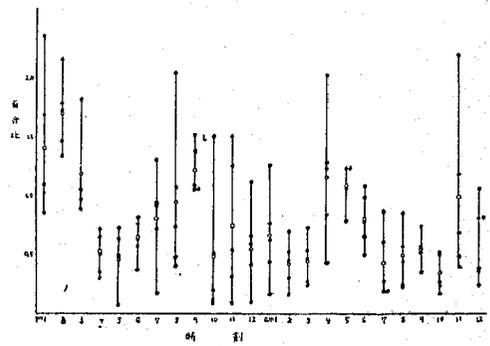
その時刻の核分裂数とするが如きことが、前述の様に
実験ごとにその値を異にする所以と考える。それ故に
しからば何故にこの様な大きい個体差が現われるかを
考えることが必要である。

以上述べて来た様な核分裂数の週期的増減の変動
性、或はこの数値の同時刻に於ける個体差は他にも原
因があるとも思うが、何れにしても細胞の増殖が有糸
核分裂のみによつて行われるものでないことに起因し
ているのでないかと思う。即ち細胞の増殖には無糸核
分裂が今まで考えられていたよりも意外に多くしかも
正常と思われる細胞に於て発見された事実があるから
である。現在までに行われた実験に於ては有糸核分裂

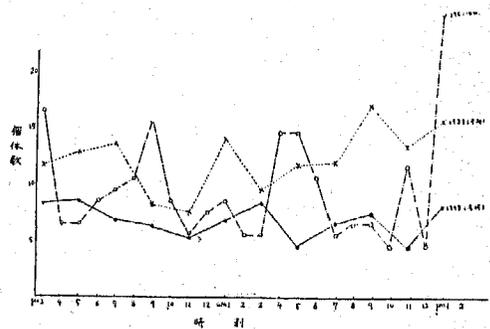
第一図 有糸核分裂数増減の時間的關係



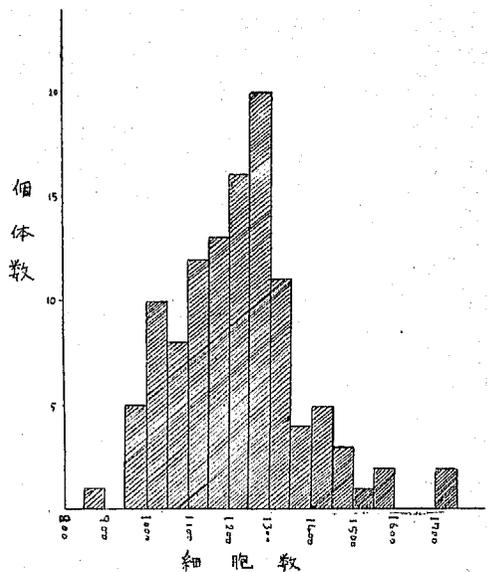
第二図 単位面積の細胞数に対する有糸核分裂数
比の時間的關係



第三図 文献による研究成績との比較



第四図 単位面積中の細胞数の分布關係



のみを以て細胞の増殖と考へたので、そのみの週期
的増減しか明確に現われなかつたからかくも数値の変
動を来したのであつて、無糸核分裂をも数値的に記録
して、有糸核分裂のそれに加算すれば、こゝに始めて
細胞の増殖についてもつと恒常性のある結果が得られ

るのではないかと思う。

以上で週期的増減に関する考察は終るが、次に一定面積中の細胞数に関して述べ様と思う。第四図は一定面積中に於ける蛙の腹皮の重層扁平上皮の胚芽層に於ける細胞の数のグラフであるが、それに依ると例外的に細胞数の多いものや、少くないものはあるが大部分の蛙では、一定面積中に1200~1300個までの細胞をもっていることがわかる。そしてこれを中心として漸増又は漸減する分布曲線を示している。即ち蛙の大小にかゝらず単位面積中の細胞数はそれ程大きい個体差を示さないということが出来ると思う。しかし一定面積中に見られる有糸核分裂の数は第一表又は第一図を見ても明かなように非常に個体差の大きいものである。しかも一定面積中の細胞総数とその場合に見られる有糸核分裂の数とは必ずしも比例しないから、前述した如く有糸核分裂数の時間的増減を見るには、今回私が行つたように一定面積中の細胞総数に対する有糸核分裂数の比率を求めるような面倒なことをしなくても一定面積中の有糸核分裂の総数を検べるだけで充分であつたのである。

総合的結語

以上述べたことを総括すれば次の如くである。

トノサマガエルの腹皮の上皮の剝離標本を作つて、一定面積中の胚芽層の細胞総数とその中に散見する有糸核分裂数を観察して、有糸核分裂数の週期的増減を

調べた結果、有糸核分裂数は或る週期を以て減するようではあるがその週期は文献に挙げられたものと必ずしも一致しないことを認めた。更に同じ時刻のものを見てもその数値には個体差が多く、このことが増減の週期の一致しない一因をなしていると考えられる。そしてこのように個体差が非常に大きいのは細胞の増殖が有糸核分裂によるものゝ外に無糸核分裂によるものが多いことに起因しているのではないかと考えている。

尚単位面積中の胚芽層の細胞総数の個体差は少いから有糸核分裂の時間的増減を知る為には今回私が行つた様に百分比を求める必要は少いと思う。

稿を終るに当り御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師尾持教授に深き感謝の意をさしげます。

文 献

- ①尾持昌次、小島徹、井上智弘；我等の分離上皮永久標本作製法 信州医学雑誌1巻1号 1952、②尾持昌次、高木定夫；核分裂数ノ週期的増減ニ関スル実験的研究 大阪医学会雑誌36巻5号 1937、③尾持昌次、谷奥博；核分裂数ノ週期的増減ニ関スル実験的研究 大阪医学会雑誌37巻11号 1938、④尾持昌次；核分裂数の週期的増減について 解剖学雑誌25巻4号 1950、⑤木田義雄；核分裂ノ週期的増減ニ就テ 大阪医学会雑誌35巻9号 1936。

グルクロン酸代謝に関する研究 (3)

PAS服用患者におけるグルクロン酸代謝

昭和30年3月16日 受付

信州大学医学部第二内科学教室 (主任 大島良雄教授)

長野通信病院内科 (院長 小野 勤博士)

井 内 正 彦

Studies on the Metabolism of Glucuronic Acid (3)

Metabolism of Glucuronic Acid in Patients with Tuberculosis Using PAS Perorally

Masahiko IUTI

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Y. Oshima)

Influence of PAS on the metabolism of glucuronic acid was studied with Fishman's method in patients with tuberculosis and following results were obtained.

1) Elimination of glucuronic acid in the urine and glucuronic acid content in the blood were normal in the patients to whom PAS was not administered.

2) Elimination of glucuronic acid in the urine of patients taking PAS was significantly increased.