

家兎骨髓組織液体培養法による鉄、銅及び

コバルトの増血作用に関する研究

第 2 編

銅 及 び コ バ ル ト の 増 血 作 用

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

副 手 久 米 田 克 哉

目 次

第1章 緒 言	添加
第2章 実験方法	第4節 グルコン酸第2鉄、硝酸コバルトの添加
第3章 コバルト単独の増血作用	第6章 銅の増血作用
第1節 塩化コバルト添加	第1節 硫酸銅添加
第2節 硫酸コバルト添加	第2節 塩化銅添加
第3節 硝酸コバルト添加	第3節 硫酸銅、塩化銅と血清の合併添加
第4章 コバルトと血清の合併添加	第4節 グルコン酸第2鉄、硫酸銅の合併添加
第1節 塩化コバルト血清の合併添加	第5節 グルコン酸第2鉄、塩化銅の合併添加
第2節 硫酸コバルト、硝酸コバルトと血清の合併添加	第7章 鉄、銅、コバルトの3者同時添加
第5章 鉄剤とコバルトの合併添加	第8章 総括及び考按
第1節 グルコン酸第2鉄、塩化コバルトの添加	第9章 結 語
第2節 硫酸第1鉄、塩化コバルトの添加	
第3節 グルコン酸第2鉄、硫酸コバルトの	

第1章 緒 言

1929年 Waltner and Waltner⁸⁰⁾ によりラットの食餌中に少量のコバルトを添加すれば著明な赤血球增多症を惹起することが発見されて以来、多くの学者により犬、家兎等に於ても同様の事実が確認された。又1948年には Rickes, Brink⁸¹⁾ 等により V. B₁₂ の分子中にコバルトの存在することが確認されて諸家の注目するところとなり、近来は貧血治療剤の一端に盛にコバルトが利用されつつある。而してコバルトは鉄と異り、之を正常な血液状態にある動物に用いた場合にも増血を来す特徴を有しているが、増血作用の本態に関しては Orten⁸²⁾ 一派、鈴木^{79,80,81)} 等諸家の研究が見られるとはいえその詳細についてはなお不明の点が多い。

次に銅は19世紀始めより動・植物体内に存する

ことが知られ、1838年には Devergie & Hervey⁸³⁾ により人体組織中に、1849年には Deschamps⁸⁴⁾ により血液中にも存することが確認された。而して銅は下等動物に於て、恰も高等動物の Hb 分子中の鉄の如くヘモチアニンなる血色素の一成分として存在し呼吸に関係していることが知られている以外、その生理的意義に関しては不明であつた。然るに近年に至り銅は生体内に於て種々の重要な生理的役割を演じていることが漸次明かとなり、殊に之が貧血恢復に対し有効なことが知られるに及び一般学者の注目を惹くようになった。即ち1928年以來、Waddel⁸⁵⁾、Titus, Cave & Hughes⁸⁶⁾ 等により鉄剤の補血作用上銅の存在の極めて有意義なことが認められ、Inoue & Flinn³¹⁾、Harque²⁰⁾、Heally & Hill 等も同様に Hb 生成上銅は重要な役割を演じていることを記述し、又本邦に於ても服部²³⁾、桜井⁶⁶⁾

等は臨床上鉄、銅併用療法を行つて良好な成績を収めている。而してその増血機転に関しては、赤血球新生に対し刺戟を与えると共に、鉄を Hb の Hem 核中に導入せしめる触媒的作用を営むことが近時明かにされている。

私は以上のコバルト及び銅の増血作用を更に端的に究明したいと思ひ、家兎骨髓組織液体培養を行い、之に直接コバルト、銅を添加し、聊か興味ある事実を得たので茲に報告する。

第2章 実験方法

前編に於て述べた如く、健康幼弱家兎より骨髓細胞浮游液をつくり、之にコバルト、銅の各塩類水溶液及びグルコン酸第2鉄（大日本臓器製薬製のグルフェリコン）を添加、Warburg 氏恒温槽で振盪培養し、4 及び8 時間後その一部をとり計測を行つた。実験方法の詳細については第1 編に述べたので省略する。

第3章 コバルト単独の増血作用

第1節 塩化コバルト添加（第1, 2表, 第1, 2図）

表に示す如く赤血球数は 5 mg 添加では4 時間で -13.3%, 10 mg 添加では同じく -35.9%と減少し、対照が21.7%の増加を示したのに対し、明かに悪い結果を示した。8 時間では 5 mg, 10 mg 共更に減少し、対照も -42.3%と大きく減少した。Hb 量は同じく4, 8 時間共に培養前より減少しているが、10 mg 添加の場合は8 時間で4 時間よりもやや増加している。対照も時間と共に減少するが添加例に比

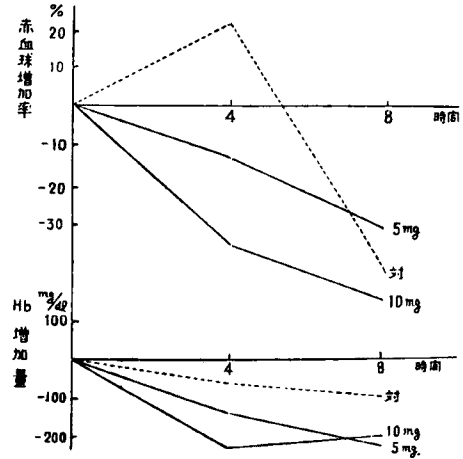
第1表 塩化コバルト添加（1）

		培養前	4 時間	8 時間
赤血球数 (10 ⁴)	5 mg	12.8	11.1	8.8
	10 mg	11.4	7.3	5.6
	対	12.0	14.6	6.9
赤血球増加率 (%)	5 mg	—	-13.3	-31.2
	10 mg	—	-35.9	-50.8
	対	—	21.7	-42.3
Hb 量 (mg/dl)	5 mg	430	290	210
	10 mg	420	190	230
	対	385	325	290
Hb 増加量 (%)	5 mg	—	-140	-220
	10 mg	—	-230	-190
	対	—	-60	-95

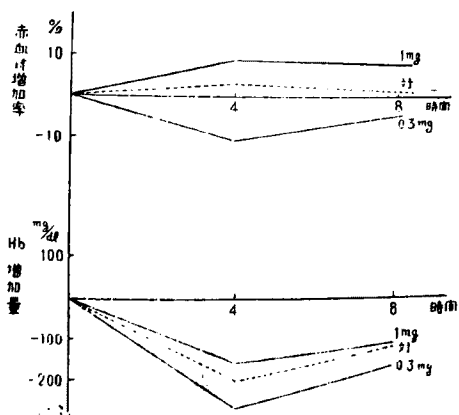
第2表 塩化コバルト添加（2）

		培養前	4 時間	8 時間
赤血球数 (10 ⁴)	0.3 mg	41.7	35.8	39.5
	1 mg	32.4	35.3	34.7
	対	36.6	37.8	36.8
赤血球増加率 (%)	0.3 mg	—	-11.8	-5.3
	1 mg	—	8.9	7.1
	対	—	3.3	0.7
Hb 量 (mg/dl)	0.3 mg	615	340	450
	1 mg	615	450	500
	対	615	405	500
Hb 増加量 (%)	0.3 mg	—	-275	-165
	1 mg	—	-165	-115
	対	—	-210	-115

第1図 塩化コバルト添加（1）



第2図 塩化コバルト添加（2）



して重度である。

次に添加量を減少し1mg及び0.3mgとする
と、1mgで赤血球増加率が初めて4、8時間共対
照をやや上廻つたが、0.3mgではやはり培養前よ
り却つて減少した。Hb量は何れも4時間で200mg
内外の減少、8時間では之より僅かに増加し150mg
前後の減少を示し、ほぼ対照と等しい。以上塩化コ
バルト水溶液の直接添加では諸氏の静注或は経口的
投与の結果と相反し、1mgで僅かに赤血球増加率
が対照より大となる他はすべて骨髓に対し寧ろ障害
的な作用を及ぼすように思われる。

第2節 硫酸コバルト添加(第3, 5表, 第
3, 5図)

5mg及び10mgを添加するに、5mgで4時間
11.7%, 8時間21.1%, 10mgでは4時間33.4%,
8時間26.1%と対照の2.1%及び-0.2%に比し著明
な赤血球増加率を示した。又1mg添加では4時間
で32.0%, 8時間20.9%と10mgの場合と同様な
増加を示す。之に対しHb量は5, 10mg共4時間
及び8時間で600mg以上の減少を来し、対照の平
均250mgの減少を大きく上廻つた。又1mg添加
では4, 8時間共培養前に比し大きい変動は見られ
ない。又対照とも大差をみない。何れにしても硫酸
コバルトの添加は、諸家のいう如く甚しい赤血球増
多を惹起するが、Hb量は逆に却つて大きく減少す
るか又は著しい変化なく、即ち明かな低色性の増血
作用を認めた。

第3節 硝酸コバルト添加(第4, 5表, 第
4, 5図)

赤血球増加率は5mg添加では4時間で増減なく、

第3表 硫酸コバルト添加(1)

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	5mg	18.0	20.1	21.8
	10mg	18.0	24.0	22.7
	対	21.0	23.1	20.8
赤血球増加率(%)	5mg	—	11.7	21.1
	10mg	—	33.4	26.1
	対	—	2.1	-0.2
Hb量(mg/dl)	5mg	1345	740	670
	10mg	1345	500	740
	対	740	500	480
Hb増加量(%)	5mg	—	-605	-675
	10mg	—	-845	-605
	対	—	-240	-260

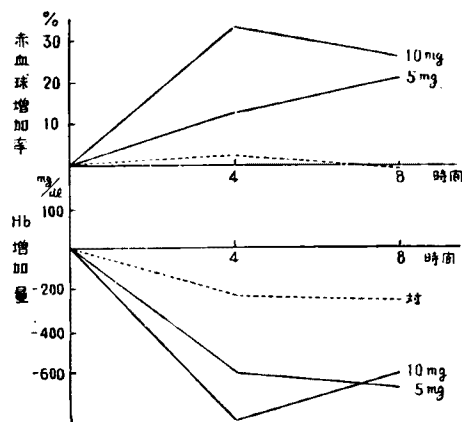
第4表 硝酸コバルト添加(1)

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	5mg	25.5	25.5	15.9
	10mg	18.1	20.1	15.0
	対	16.3	16.7	12.3
赤血球増加率(%)	5mg	—	0	-37.6
	10mg	—	11.0	-17.1
	対	—	2.5	-24.5
Hb量(mg/dl)	5mg	240	220	210
	10mg	290	390	310
	対	290	330	230
Hb増加量(%)	5mg	—	-20	-30
	10mg	—	100	20
	対	—	40	-60

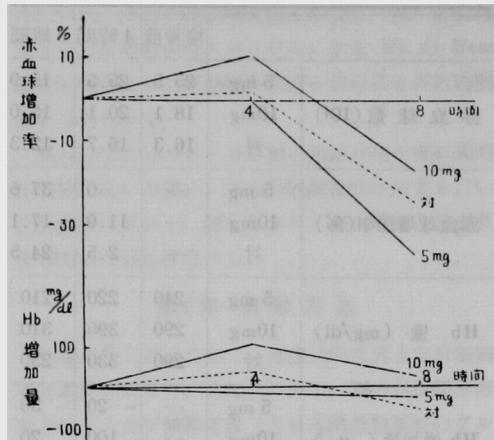
第5表 硝酸コバルト, 硫酸コバルト添加(2)

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	硝コ.1mg	16.0	19.8	15.6
	硫コ.1mg	17.2	22.7	20.8
	対	18.7	19.9	15.6
赤血球増加率(%)	硝コ.1mg	—	23.7	-2.5
	硫コ.1mg	—	32.0	20.9
	対	—	6.5	-16.5
Hb量(mg/dl)	硝コ.1mg	270	290	170
	硫コ.1mg	325	300	250
	対	250	260	190
Hb増加量(%)	硝コ.1mg	—	20	-100
	硫コ.1mg	—	-25	-75
	対	—	10	-60

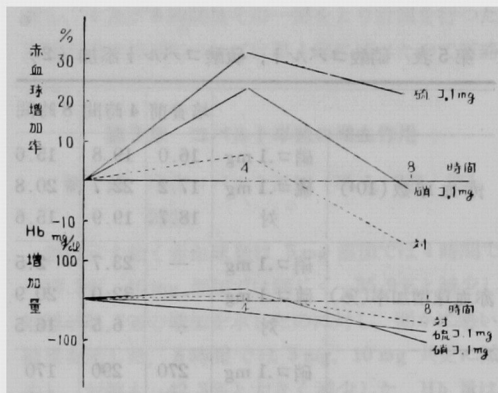
第3図 硫酸コバルト添加(1)



第4図 硝酸コバルト添加 (1)



第5図 硝酸コバルト, 硫酸コバルト添加 (2)



8時間では著明に減少し共に対照よりやや悪いが、10mg添加では4時間で11%の増加を示し、対照の増加率2.5%に比しかなりよい、8時間では5mgの場合の如く17.1%の減少を示すが対照の24.5%の減少よりやや軽度である。次に1mgでは先ず23.7%と大きく増加、次で減少し培養前よりごく僅か減少するが、対照の4時間6.5%増加、8時間16.5%の減少に比し明かに差をみる。

次にHbの増加をみると5mgでは4時間-20mg、8時間-30mgと僅かに減少してゆすが対照では夫々40mg増、-60mg減となり、即ち4時間では対照より増加がやや悪く8時間ではほぼ同様となる。然るに10mg添加では4、8時間共100mg及び20mgの増加となり夫々対照より大である。次に1mg添加では4時間で20mg増加しほぼ対照と同様であり、8時間では逆に100mg減少となり対照より少し悪い。以上硝酸コバルトでは1mg及び10mgの添加で赤血球増多を起すが5mgでは変化なく、又Hb量は硫酸コバルト、塩化コバルトと

異り、10mgで対照よりやや増加を示し、赤血球の増加とはほぼ平行するが、5mg、1mg添加では対照より幾分減少を示し赤血球増加率と較べて劣り、やはり所謂低色性の増血作用がみられる。

第4章 コバルト、血清の合併添加

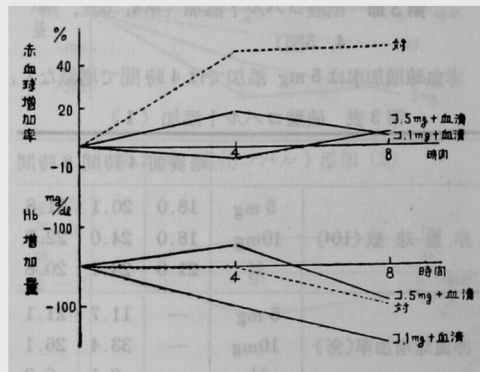
第1節 塩化コバルト、血清の合併添加 (第6表、第6図)

血清は第1編鉄剤の実験の場合と同様健康家兎より無菌的に採取し、塩化コバルト1mg及び5mg

第6表 塩化コバルト血清添加

		培養前	4時間	8時間
赤血球数 (10 ⁴)	コ.1mg+血.	7.9	9.3	8.3
	コ.5mg+血.	8.1	7.7	8.7
	対	5.6	8.3	8.4
赤血球増加率 (%)	コ.1mg+血.	—	17.7	5.1
	コ.5mg+血.	—	-4.9	7.4
	対	—	48.2	50.0
Hb量 (mg/dl)	コ.1mg+血.	290	190	90
	コ.5mg+血.	140	190	45
	対	190	190	90
Hb増加量 (%)	コ.1mg+血.	—	-100	-200
	コ.5mg+血.	—	50	-95
	対	—	0	-100

第6図 塩化コバルト+血清添加



に夫々0.3cc宛添加した。

先づ5mg添加の場合、赤血球増加率は4時間で-4.9%、8時間で7.4%に止まり対照の夫々48.2%、50.0%に比し甚しく劣り単独添加の場合と何等変化が見られない。次に1mgの場合は4時間で17.7%、8時間で5.1%の増加を示すがやはり対照の増加率とは明かに劣り、更にこの場合は単独添加

1mg で赤血球増加率が対照よりやや大であると反対の結果を示した。次にHb量の関係をみると5mg 添加では4時間で対照の増減0に対し僅かに50mg の増加を示し、8時間では対照と同じく100mg の減少を示し、単独添加で4、8時間共対照よりHb 増加が悪いのに対し、血清添加が良効をもたらす如く見える。然るに1mg 添加では常にHb 量は対照より減少し単独添加の場合より悪い。

以上塩化コバルトの造血効果に対し、血清合併添加の結果は不定であるが、少く共グルコン酸第2鉄(以下グ.)の場合の如く明かにコバルトの増血作用を助ける如き結果は見られない。

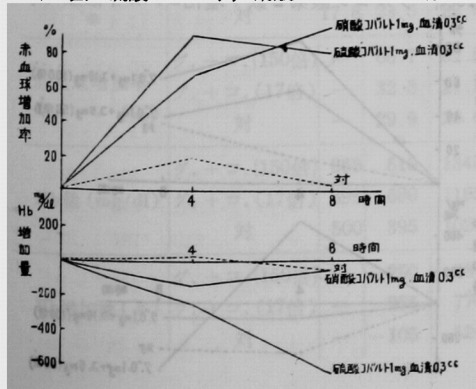
第2節 硫酸コバルト、硝酸コバルトと血清の合併添加(以下硫コ., 硝コ.)

硫コ., 硝コ.各々1mg に血清0.3ccを合併添加した。赤血球増加率は両者共に著しく大となり、4時

第7表 硫酸コバルト、硝酸コバルト+血清添加

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	硫コ.+血.	6.0	11.4	10.8
	硝コ.+血.	6.1	10.2	11.9
	対	7.2	8.6	7.4
赤血球増加率(%)	硫コ.+血.	—	90.0	80.0
	硝コ.+血.	—	67.2	95.1
	対	—	19.4	3.3
Hb量(mg/dl)	硫コ.+血.	1470	1230	820
	硝コ.+血.	1345	1200	1295
	対	1200	1270	1150
Hb増加量(%)	硫コ.+血.	—	-240	-650
	硝コ.+血.	—	-145	-50
	対	—	20	-50

第7図 硫酸コバルト、硝酸コバルト+血清添加



間で硫コ.90%, 硝コ.67.2%, 8時間で硫コ.80%, 硝コ.95.1%となり、之に対し対照の増加率は夫々19.4%, 3.3%に過ぎない。即ち対照との差が硫コ.では4時間70.6%, 8時間76.7%, 硝コ.では4時間47.8%, 8時間では91.7%となり著しい差異を示す。之を更に単独添加の場合に比すると4時間での増加率の対照との差硫コ.25.5%, 硝コ.17.2%及び8時間での差硫コ.37.4%, 硝コ.14%に比して明かに血清添加の場合が強い増血作用をあらわす。之に対しHb量の方は硫コ., 硝コ.共に対照よりかなり増加が悪く、4、8時間共に培養前よりも減少し殊に硫コ.は4時間で240mg, 8時間で650mgの減少を示す。対照は殆んど各時間共増減をみない。而して単独添加の際には両者共に明かな対照との差はなく、4時間で対照との差硫コ.10mg, 硝コ.35mg, 8時間では夫々15mg及び40mgで、両者共培養前の値より甚しい減少は見られない。即ちこの際血清の添加はHb生成に対し悪影響を与える。

以上コバルト類と血清の合併添加を要約すると、単独添加で増血効果の悪かつた塩化コバルトでは血清の添加は赤血球、Hb何れの増加にも好影響を与えないが、硝酸コバルト、硫酸コバルトでは単独添加で見られた低色性の増血効果を助長するように思われる。

第5章 鉄剤とコバルトと同時添加

第1編に於て試みた諸種鉄剤の中、最もHb増量を来さしめたグルコン酸第2鉄と第3章に述べた各種コバルト塩類とを同時に添加しその効果を検した。先づ最も増血効果の悪かつた塩化コバルト(以下塩コ.)を用い、鉄剤との量比を種々に変えて添加してみた。

第1節 グルコン酸第2鉄、塩化コバルト添加(第8表, 第8図)

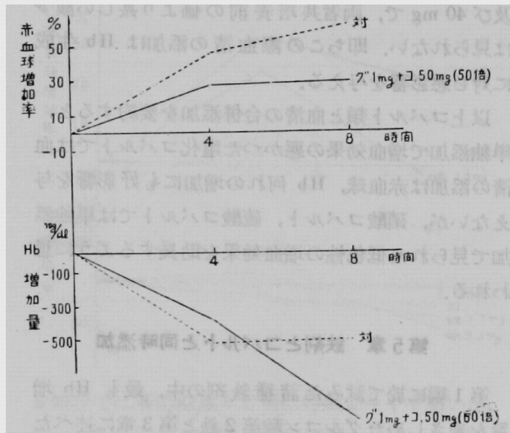
先づグ.1mg に対し塩コ.50mg, 即ちグ.:コ.を50倍の比に加えてみるに赤血球増加率は第8表の如く4、8時間共に対照より悪い。又Hb量も時間と共に減少の一途を辿り、4時間に於ては対照より少しく減少の度が小であるが、8時間では甚しく減少し対照よりも400mg以上減る。第1編に述べた如く、グ.1mg 単独添加では赤血球は対照に比し増加率がかなり大きく、又Hb量も僅かに対照より増えているに拘わらず、コバルト添加を行うとかかる増血障害を起すのはコバルトの添加量が多すぎるのではないかと思ひ、次にグ.0.4mg とコ.20mg とを同

第8表 グルコン酸第2鉄+塩化コバルト添加(1)

グ.=グルコン酸第2鉄

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	グ.+コ.(50倍)	13.1	16.6	16.9
	対	10.2	14.8	16.6
赤血球増加率(%)	グ.+コ.(50倍)	—	26.7	29.0
	対	—	45.0	62.1
Hb量(mg/dl)	グ.+コ.(50倍)	1010	615	40
	対	865	395	345
Hb増加量(%)	グ.+コ.(50倍)	—	-395	-970
	対	—	-470	-520

第8図 グルコン酸第2鉄+塩化コバルト添加(1)

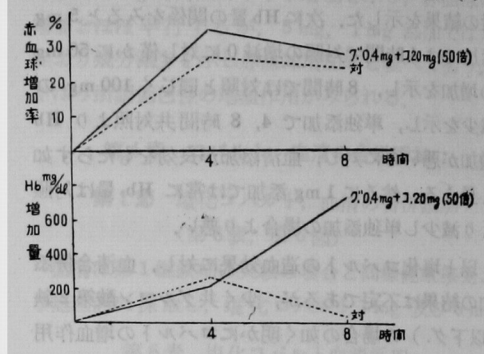


時に添加してみた(第9表, 第9図). 表の如く先づ赤血球増加率は4時間で7.7%, 8時間で3.6%対照より大となり, 又 Hb 量は4時間ではほぼ対照と同じ増加を示すが, 8時間に至るや対照は30 mg

第9表 グルコン酸第2鉄+塩化コバルト添加(2)

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	グ.+コ.(50倍)	8.9	12.0	11.3
	対	14.4	18.3	17.5
赤血球増加率(%)	グ.+コ.(50倍)	—	34.8	27.0
	対	—	27.1	23.4
Hb量(mg/dl)	グ.+コ.(50倍)	375	600	1100
	対	190	445	220
Hb増加量(%)	グ.+コ.(50倍)	—	225	725
	対	—	255	30

第9図 グルコン酸第2鉄+塩化コバルト添加(2)



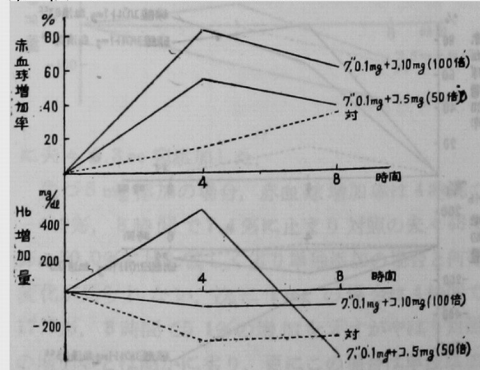
に減少するに對し添加例は725 mg と甚しい増加を示した.

次に更にグの量を0.1 mg に減らすと共にコ.の量も5 mg に減じグ.コ.の比はやはり50倍にして添加するに(第10表, 第10図), 対照の赤血球増加率は4

第10表 グルコン酸第2鉄+塩化コバルト添加(3)

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	グ.+コ.(50倍)	9.1	14.1	12.5
	グ.+コ.(100倍)	8.4	15.5	13.7
	対	11.0	12.8	14.9
赤血球増加率(%)	グ.+コ.(50倍)	—	55.7	38.0
	グ.+コ.(100倍)	—	83.3	62.0
	対	—	17.0	35.5
Hb量(mg/dl)	グ.+コ.(50倍)	500	980	110
	グ.+コ.(100倍)	190	100	100
	対	420	120	150
Hb増加量(%)	グ.+コ.(50倍)	—	480	-390
	グ.+コ.(100倍)	—	-90	-90
	対	—	-300	-270

第10図 グルコン酸第2鉄+塩化コバルト添加(3)



時間17.0%に過ぎないのに対し、55.7%と甚しく増加し8時間では之より減少して大体対照と等しくなる。

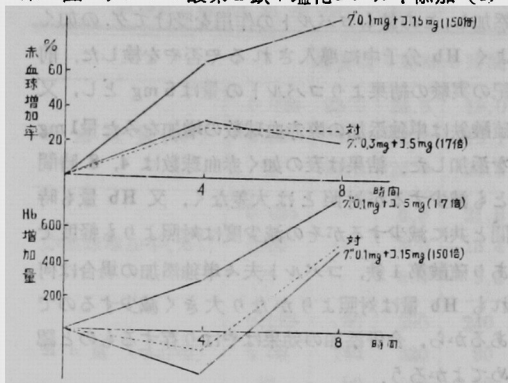
次に Hb は対照が4時間で培養前に比して300 mgの減少を示すに対し、480 mgの増加をみ、著明な差を示す。8時間では之より急激に減少し、対照よりもやや少なくなる。以上の如く鉄の添加実験に於てグ.0.1 mg 単独添加では著明な赤血球の増加も Hb の増量も見られず、又塩コ.5 mg の単独添加でも却つて(-)の増血効果をみるのに対し、上記の如くグ.に適当量のコ.を同時に添加するとはじめて赤血球数殊に Hb 量の明かな増加が見られた。かつこの Hb の増加は第1編に述べたがグ.+血清の際の Hb 増加量、例えばグ.0.6 mg に血清0.5 cc を添加した場合の205 mg と比較して更に大きく、従つてコバルトはグ.の Hb 構成を積極的に支持することが推量される。

次にグ.0.1 mg に対し塩コ.10 mg、即ちグ.コ.=1:100の比に添加してみた(第10表、第10図)。赤血球増加率は対照の4時間17%、8時間35.5%に対し、夫々83.3%及び63%と大きい差をみるが、Hb量は対照の4時間300 mg減、8時間270 mg減に比し夫々90 mg減で、即ち対照よりやや減少率が低い。更にコバルトの量を増しグ.:コ.=1:150の比にすると(第11表、第11図)、赤血球増加率はやはり大きく対照を引き離し、4時間で36.8%、8時間で54.5%の差をみる。然るに Hb の増加量は却つて対照より劣り、4時間で145 mg、8時間で40 mgの差

第11表 グルコン酸第2鉄+塩化コバルト添加(4)

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	グ.+コ.(150倍)	7.0	11.8	12.8
	グ.+コ.(17倍)	16.0	21.1	19.4
	対	17.8	23.0	22.8
赤血球増加率(%)	グ.+コ.(150倍)	—	66.7	82.5
	グ.+コ.(17倍)	—	32.3	21.5
	対	—	29.9	28.0
Hb量(mg/dl)	グ.+コ.(150倍)	865	615	1345
	グ.+コ.(17倍)	395	680	1165
	対	500	395	1020
Hb増加量(%)	グ.+コ.(150倍)	—	-250	480
	グ.+コ.(17倍)	—	285	770
	対	—	-105	520

第11図 グルコン酸第2鉄+塩化コバルト添加(4)



を認める。更に次には反対にコ.の量を減らして5 mg とし、グ.の量は0.3 mg としグ.コ.=1:17の比にして添加すると(第11表、第11図)、赤血球増加率は各時間共対照と殆んど差をみないが、Hb量は4時間で285 mg、8時間で770 mgの増加を示し、対照との差は夫々390 mg及び250 mgであり、既述の如く、添加するコ.の量が多いと増血効果は障害されるようである。

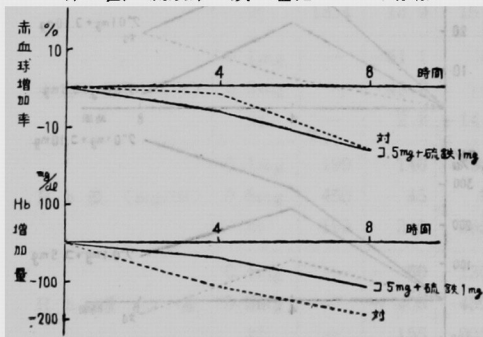
第2節 硫酸第1鉄、塩化コバルトの添加(第12表、第12図)

前編に於て無機鉄の2価として添加したが最も増

第12表 硫酸第1鉄+塩化コバルト添加

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	コ.+硫酸鉄	18.8	17.6	15.8
	対	18.0	17.7	15.1
赤血球増加率(%)	コ.+硫酸鉄	—	-6.4	-16.0
	対	—	-1.7	-16.1
Hb量(mg/dl)	コ.+硫酸鉄	615	580	500
	対	580	470	395
Hb増加量(%)	コ.+硫酸鉄	—	-35	-115
	対	—	-110	-185

第12図 硫酸第1鉄+塩化コバルト添加



血効果の悪かつた硫酸第1鉄と塩化コバルトを合併添加し、この鉄もコバルトの作用を受けてグ.の如くよくHb分子中に導入されるや否やを検した。前記の実験の結果よりコバルトの量は5mgとし、又硫酸鉄は単独添加の際赤血球数の増加をみた量1mgを添加した。結果は表の如く赤血球数は4,8時間とも減少するが対照とは大差なく、又Hb量も時間と共に減少するがその減少度は対照よりも軽度であり硫酸第1鉄、コバルト夫々単独添加の場合は何れもHb量は対照よりかなり大きく減少するのであるから、合併添加の効果はやはり存するものと認めてよからう。

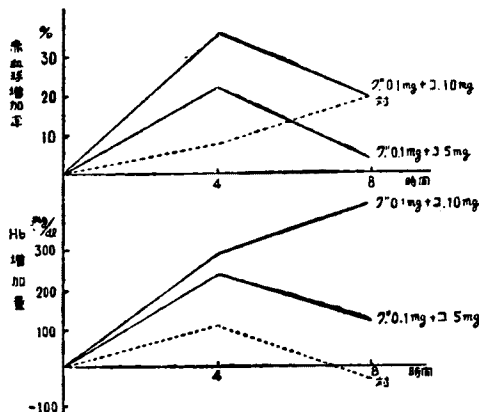
第3節 グルコン第2鉄、硫酸コバルトの添加 (第13表, 第13図)

グ.0.1mg に対し硫コ.5mg 及び10mg を、即ち両者の比を50倍及び100倍にして合併添加した。先

第13表 グルコン酸第2鉄+硫酸コバルト添加

		培養前	4時間	8時間
赤血球数 (10 ⁴)	グ.+コ.5mg	33.1	40.6	34.2
	グ.+コ.10mg	26.3	35.6	31.4
	対	31.9	34.4	38.1
赤血球増加率 (%)	グ.+コ.5mg	—	22.6	3.3
	グ.+コ.10mg	—	35.3	19.8
	対	—	7.8	19.4
Hb量 (mg/dl)	グ.+コ.5mg	500	740	615
	グ.+コ.10mg	450	740	865
	対	500	605	460
Hb増加量	グ.+コ.5mg	—	240	115
	グ.+コ.10mg	—	290	415
	対	—	105	-40

第13図 グルコン酸第2鉄+硫酸コバルト添加



づコ.5mg の場合は赤血球増加率は4時間では対照より約15%大きい、8時間では逆に16%小となる。Hb量は之に対し各時間に於てよく増加し、対照より140mg内外の増量を示す。次にコ.10mg の場合は赤血球増加率は前者の場合より多くなり、4時間で対照との差27.5%、8時間ではほぼ対照と等しくなる。Hb量もまた著明に増加し、4時間で対照よりも185mg増加、8時間では対照が40mg減となるに対し415mgの増加を示す。即ちグ.と硫コ.の合併添加ではコ.を100倍の比に鉄と合併した場合が増血効果がよく、赤血球増加率は単独添加或は第1編に述べたグ.と血清の合併添加の場合に比し大差ないが、Hbは単独添加の場合何れの添加量でも著明に減少するにも拘わらずこの場合には著明な増加を示した。又このHb増加量はグ.+塩コ.を1:50の比に加えた場合の最大増加量より劣り、グ.+血清の場合のそれよりもかなり大きい値を示した。

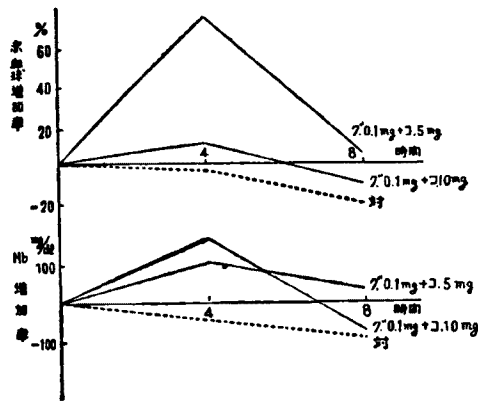
第4節 グルコン酸第2鉄、硝酸コバルトの添加 (第14表, 第14図)

同じくグ.0.1mg に対し硝コ.を5mg 及び10mg 添加した。赤血球増加は5mg で著しく、4時間で75%の増加率を示し、対照は逆に2.9%の減少を示す。8時間では急激に減少するが、なお対照よりはよく、単独添加の場合、各時間とも対照よりやや増加率が悪かつたのに比し明かに合併添加の効果が認められた。10mg の場合は各時間共対照より大であるが5mg の場合ほどの大差はなく、又単独添加の際と比較しても殆んど差をみない。次にHb量について述べると5mg 合併添加では単独添加の際4

第14表 グルコン酸第2鉄+硝酸コバルト添加

		培養前	4時間	8時間
赤血球数 (10 ⁴)	グ.+コ.5mg	11.2	19.6	11.8
	グ.+コ.10mg	13.5	15.0	12.1
	対	13.8	13.4	11.0
赤血球増加率 (%)	グ.+コ.5mg	—	75.0	5.4
	グ.+コ.10mg	—	11.1	-10.4
	対	—	-2.9	-20.3
Hb量 (mg/dl)	グ.+コ.5mg	215	320	245
	グ.+コ.10mg	300	460	220
	対	310	265	220
Hb増加量 (〃)	グ.+コ.5mg	—	105	30
	グ.+コ.10mg	—	160	-80
	対	—	-45	-90

第14図 グルコン酸第2鉄+硝酸コバルト添加



時間で対照より 60 mg 増加の少なかつたのに対し 150 mg 増加が大となり、8 時間でも単独添加の場合対照より 30 mg 減少度が小であつたのに対し今度は対照の -90 mg に対して +30 mg であるので、結局対照より 120 mg の増加を示した。又 10 mg を合併添加した場合にはその増加量は 4 時間で対照の増加量より 205 mg 大であり、硝コ 10 mg 単独添加の際の増加量が対照より 60 mg 大であつたのに比しすぐれた効果を示す。即ち硝酸コバルトもまたグと合併した場合かなり著しい増血効果の増大を示し、特に Hb 量の増大は 10 mg 合併の場合、即ちグ：コを 1：100 の比に加えた場合がまさっている。しかしこの増加量はグ：塩コを 1：50 の割合に加えた場合よりは劣る。

第6章 銅の増血作用

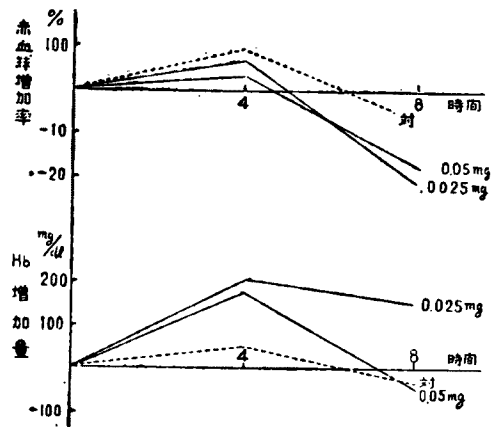
第1節 硫酸銅添加 (第15表, 第15図, 第16表)

予備実験に於て銅イオンは鉄イオン、コバルトイオンよりかなり金属毒性が強いことが分かつたので添加量を減じ、0.025 mg 及び 0.05 mg とした。どの場合も赤血球増加率は対照より 2~5%前後悪いが、Hb 増加量は対照より大きく、殊に 0.025 mg 添加では 8 時間で 190 mg の差をみた。0.05 mg でも 4 時間では対照に比し 130 mg 増加大となり、あまり著明とはいえないが銅の Hb 構成促進作用が認められる。次に試みに添加量を多くして 0.1 mg 及び 0.5 mg とすると第 16 表の如く何れも著明に赤血球数、Hb 量を減少せしめ、銅イオンの骨髓細胞に対する毒性の強いことを示す。

第15表 硫酸銅添加 (1)

		培養前	4 時間	8 時間
赤血球数(10 ⁴)	0.025	23.0	24.5	18.0
	0.05	23.4	22.7	19.1
	対	24.8	26.9	23.5
赤血球増加率(%)	0.025	—	6.8	-21.8
	0.05	—	3.0	-18.4
	対	—	8.9	-5.3
Hb 量 (mg/dl)	0.025	90	290	240
	0.05	140	320	90
	対	90	140	50
Hb 増加量 (%)	0.025	—	200	150
	0.05	—	180	-50
	対	—	50	-40

第15図 硫酸銅添加 (1)



第16表 硫酸銅添加 (2)

		培養前	4 時間	8 時間
赤血球数(10 ⁴)	0.1mg	17.5	6.8	—
	0.5mg	13.8	4.0	—
	対	18.4	18.9	15.7
赤血球増加率(%)	0.1mg	—	-61.1	—
	0.5mg	—	-49.2	—
	対	—	2.2	-14.7
Hb 量 (mg/dl)	0.1mg	190	140	60
	0.5mg	450	45	0
	対	190	345	395
Hb 増加量	0.1mg	—	-50	-130
	0.5mg	—	-405	-450
	対	—	155	205

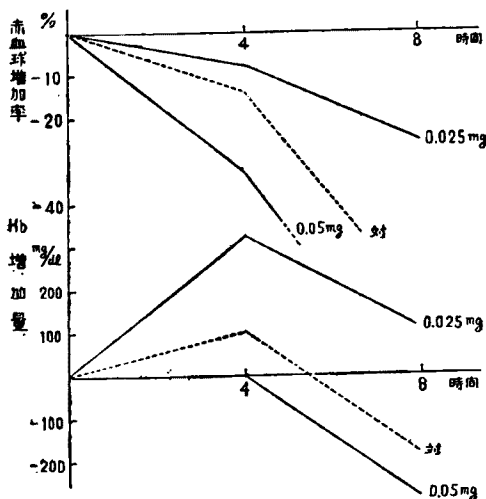
第2節 塩化銅添加 (第17表, 第17図, 第18表)

同じく添加量は 0.025 mg 及び 0.05 mg とした。共に赤血球増加率は悪く、殊に 0.05 mg では8時間で測定不能となつた。Hb 量は 0.025 mg 添加で4時間及び8時間に於て対照より夫々 225 mg 及び 295 mg 増加大となるが、0.05 mg 添加では逆に対照より少し悪くなる。0.1及び0.2 mg の大量を添加すると硫酸銅の場合と同じく著明な障害作用を認め赤血球、Hb 共激減する。以上塩化銅は硫酸銅よりやや金属毒性が強いが、なお少量を添加すればHb増成作用をあらわす。

第17表 塩化銅添加 (1)

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	0.025	13.0	12.0	9.6
	0.05	12.0	8.0	—
	対	16.3	14.1	5.7
赤血球増加率(%)	0.025	—	-7.8	-26.1
	0.05	—	33.0	—
	対	—	-13.5	-65.0
Hb量 (mg/dl)	0.025	290	615	395
	0.05	290	290	0
	対	190	290	0
Hb増加量(%)	0.025	—	325	105
	0.05	—	0	-290
	対	—	100	-190

第17図 塩化銅添加 (1)



第18表 塩化銅添加 (2)

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	0.1mg	27.7	5.6	—
	0.2mg	25.6	4.9	—
	対	27.9	30.5	29.7
赤血球増加率(%)	0.1mg	—	-76.9	—
	0.2mg	—	-80.9	—
	対	—	9.3	6.1
Hb量 (mg/dl)	0.1mg	395	190	0
	0.2mg	415	490	14.5
	対	450	500	395
Hb増加量	0.1mg	—	-200	-395
	0.2mg	—	75	-270
	対	—	50	-55

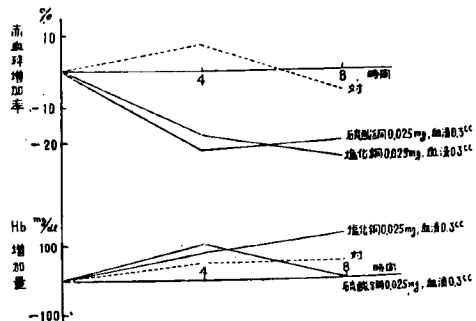
第3節 硫酸銅、塩化銅と血清の合併添加 (第19表, 第19図)

両者共に 0.025 mg を血清 0.3 cc と併せて添加し

第19表 塩化銅、硫酸銅+血清添加

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	塩銅, 血.	11.9	9.7	8.9
	硫銅, 血.	9.0	7.0	7.2
	対	15.8	17.0	14.9
赤血球増加率(%)	塩銅, 血.	—	-18.5	-25.2
	硫銅, 血.	—	-22.2	-20.0
	対	—	7.6	-5.8
Hb量 (mg/dl)	塩銅, 血.	110	190	240
	硫銅, 血.	190	290	190
	対	190	240	240
Hb増加量	塩銅, 血.	—	80	130
	硫銅, 血.	—	100	0
	対	—	50	50

第19図 塩化銅、硫酸銅+血清添加



た、結果は共に単独添加の場合より却つて成績が悪く、赤血球増加率は各時間共15~30%対照より悪い、Hb量は4、8時間何れも対照と大差をみない。即ち鉄の場合と異り血清の添加は増血作用に好影響を与えない。

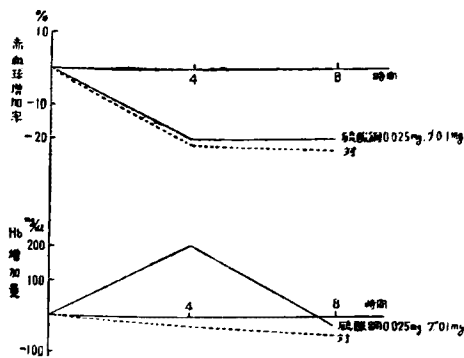
第4節 グルコン酸第2鉄、硫酸銅の合併添加 (第20表、第20図)

銅0.025 mgにグ.0.1 mgを併せて添加してみるに、赤血球数は時間と共に減少するがその減少度は対照より僅かに大であり、又Hbは4時間で対照が20 mgの減少を示すに對し200 mgの増加をみ、単独添加の際の増加率の差150 mgより少し大きい差を示す。既述の如く銅イオンは金属毒性が強く更にその上に鉄イオンを加えたのであるから赤血球数は減少したが、なおHbは単独添加の際よりよく増量した。

第20表 硫酸銅+グルコン酸第2鉄添加

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	銅,グ.	14.1	11.3	11.3
	対	17.5	13.9	13.5
赤血球増加率(%)	銅,グ.	—	-20.0	-20.0
	対	—	-20.1	-22.8
Hb量 (mg/dl)	銅,グ.	140	340	110
	対	140	120	90
Hb増加量(%)	銅,グ.	—	200	-30
	対	—	-20	-50

第20図 硫酸銅+グルコン酸第2鉄添加



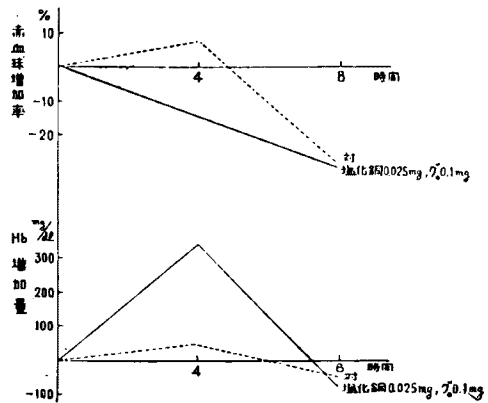
第5節 グルコン酸第2鉄、塩化銅の合併添加 (第21表、第21図)

前節と同じく銅0.025 mgとグ.0.1 mgを添加した、赤血球増加率はやはり悪く、4時間で対照が

第21表 塩化銅+グルコン酸第2鉄添加

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	銅,グ.	13.8	11.9	9.8
	対	18.4	19.8	13.3
赤血球増加率(%)	銅,グ.	—	-13.8	-28.9
	対	—	7.6	-27.7
Hb量 (mg/dl)	銅,グ.	240	605	160
	対	290	335	240
Hb増加量(%)	銅,グ.	—	365	-80
	対	—	45	-50

第21図 塩化銅+グルコン酸第2鉄添加



7.6%の増加を示すのに対して13.6%の減少をみ、8時間に於ては更に減少するが対照とほぼ等しくなる。Hb量は4時間で365 mgの増加をみ、対照より320 mg増加量が大きく、又単独添加の際の増加量の差225 mgよりも大であり、硫酸銅の場合と同様の結果を得た。8時間では金属毒性のためものと値より減少し対照とほぼ等しくなっている。

第7章 鉄、銅、コバルトの3者同時添加

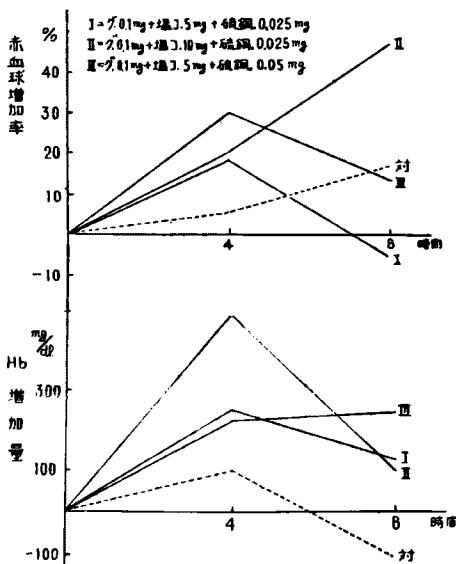
以上鉄、銅、コバルトの各々を単独或はその中の2者を適宜に組合せて添加し、何れも単独添加に優る増血効果を認めたが、ここにその3者を同時に併せ添加し、2者添加に更に優る効果を得るや否やを検した(第22表、第22図)。

即ちI・グ.0.1 mg,塩コ.5 mg,硫酸銅(以下硫酸銅)0.025 mg, II グ.0.1 mg,塩コ.10 mg, 硫酸銅.0.025 mg, III・グ.0.1 mg,塩コ.5 mg, 硫酸銅.0.05 mgとし各々を比較すると、先づ赤血球増加率は4時間

第22表 鉄, コバルト, 銅三者添加

		培養前	4時間	8時間
赤血球数(10 ⁴)	I	19.1	22.6	18.0
	II	16.8	20.2	24.8
	III	19.9	25.9	22.5
	対	18.1	19.1	21.2
赤血球増加率(%)	I	—	18.7	-5.8
	II	—	20.3	47.5
	III	—	30.2	13.1
	対	—	5.5	17.1
Hb量(mg/dl)	I	615	865	740
	II	520	1010	615
	III	615	845	865
	対	400	505	290
Hb増加量(%)	I	—	250	125
	II	—	490	95
	III	—	230	250
	対	—	105	-110

第22図 鉄, コバルト, 銅三者添加



ではIIIが最も高く対照のそれより24.7%大で、次でII, Iの順となる。8時間ではIIが最も高く対照の増加率を30.4%上回り、次でIII, IIの順で全体的に見てIIが最もよくIが最も悪い。しかしながらこの

増加率は硫コ. 10 mg 単独添加の際4時間で示す対照との増加率の差31.3%, 或は硫コ., 硝コ.と血清を合併した際の80.6%, 47.8%, 或はグ.+塩コ.(100倍)の際の66.3%等に比すると, 3者同時添加は最大の効果は驚さないことが分かる。Hbの場合も同様でI, II, III何れも明かに対照よりよく増量するが, 最も著明なIIの4時間に於ける対照との増加量の差は385 mgで、之はグ.+塩コ.(50倍)の際の780 mgに及ばない。なおHb増加量は表の如く全体的に見るとIIが最も大で、次でIII, Iの順となる。

第8章 総括及び考按

1929年 Waltner Klara 及び Karl Waltner⁸⁰⁾はRachitisを鉄塩により実験的に生成せしめる実験を続行中、偶然にコバルトが著明な Polycythämie を惹起せしめることを発見した。即ち彼等は幼弱なラットの食餌中にコバルトの粉末を2%の割合に混じて投与するか、又はその塩類水溶液を皮下に注射すると、約1週間後に赤血球数及びHb量が20~25%増加することを発見した。しかしこの投与量を続けると、その金属毒性のためラットは約4週後に死亡するので、後にその量を減じ0.5%の割合に混じたが、なお平均1050万の赤血球数増加、165%に及ぶHbの増加を来したという。又この増血作用はコバルトの投与を続ける限り動物の死に至るまで持続するが、投与を止めれば赤血球数もHb量も次第に正常値に復帰するという。而してこのコバルトの増血作用について特記すべきことは、鉄と異り之を貧血状態に陥っていない動物に用いてもなお正常値を遙かに越える増血状態をあらわすことで、之は又マンガンにも認められ、L. Schwartz は軟マンガン鉱山に働く鉱夫に Polycythämie を認めている。

さてこのコバルトの増血作用はその後多くの学者により追試せられた。即ち Mascherpa⁴⁸⁾ は犬に、Sutter⁷⁸⁾ は二十日鼠、海狼及び蛙に、Kleinberg³⁸⁾ は家兔に、又 Stare⁷⁴⁾ 等は豚にコバルトを与えて各々明らかな赤血球增多症を起すことを認めた。而してその増血機転については Orten 一派⁸²⁾ の多彩な研究が発表せられており、本邦に於ても鈴木⁷⁹⁾⁸⁰⁾⁸¹⁾、安川⁹¹⁾ 等の報告がある。即ち1935年 Orten はコバルトの増血作用に脾は何等主要な役割を演じないとし、この Polycythämie はコバルトが直接又は間接に骨髓を刺戟してその赤血球産生を増加せしめるためであると述べている。氏はラットを用い、塩化コバルトを経口的或は皮下注射により

与えて赤血球数及び Hb 量の著明な増加の起る以前に網赤血球の注目すべき増加を来すこと、又コバルト (以下 Co) を注射した動物の血清ビリルビンは対照動物のそれに比して次第に増量してゆく等のことを認め、従つて Co-Polycythämie は骨髓に於ける赤血球及び Hb 形成の増加によるもので、決して脾による赤血球破壊作用の減退に起因する流血中の赤血球の蓄積によるものでないことを知つた。安川もまた Co-Polycythämie は甲状腺及び脾の剔出により何等影響を受けず、又 Co-Polycythämie を生ぜしめた骨髓は組織学的に赤血球形成巢の著明な増殖が認められると述べている。又安川は網内系填塞動物では本症は惹起されないことを述べている。

さて然らば Co は如何なる作用機転で骨髓を刺戟し赤血球形成を増加せしめるかというに、Barron 等²⁾は Ascorbin 酸の投与により Co-Polycythämie の発現が障害されることを知つて、Co は骨髓の呼吸障害を起し、そのために未熟赤血球が多数に流血中に放出されるため Polycythämie を来すのであろうと述べている。Co は Mn, Fe と元素の週期律表上近接の位置にあり、化学的性質上之等に類似すること、又 Tsunaki³⁵⁾等により合成された或種のコバルト塩類は Hb の如くよく酸素と結合すること等の事実を考えれば、Co が兎に角組織細胞の呼吸に何等かの作用を及ぼすことは想像に難くない。Orten 等は硫コ. を与えて Polycythemia を起したラットの血中の Methemoglobin 量及び Hb の酸素飽和能力を測定し、之等は正常動物のそれと差のないことを知り、又 Co-Polycythemia を起した後の血中の Co はスペクトログラム上痕跡的にしか認められない等のことから、Polycythemia の機転は酸素飽和能力の減退した変性ヘモグロビンやメトヘモグロビンの形成による general anoxemia によるものでなからうといつている³⁾。又鈴木も之に同意している。而して近時 Orten, Barron²⁾等は Co は S-H 基群と親和性が強く、Cobalt-cystein となり、ために組織呼吸の酵素系連鎖が中断され組織の内部呼吸障害、tissue anoxia が起り、之が骨髓を刺戟して Polycythemia を起すという。又教室の国延⁴³⁾も Warburg 氏検圧装置を用いて骨髓の呼吸解糖代謝面の研究を行い、Co に組織呼吸の酵素系連鎖中断作用のあることを認めている。実際に Co-Polycythämie が何等かの呼吸障害によるものであろうことは、之が高山地帯に住む人々に見られる Polycythämie に類似していることから想像されること

である。

さて以上の諸氏の実験は何れも Co を経口的或は皮下注射により動物に投与しているが、私はその増血作用を更に端的に知りたいと思ひ、先に前編で行つた鉄の実験に続いて Co を単独或は鉄と共に骨髓組織に直接添加した。先づ単独添加では硫コ., 硫コ. には確かに著しい赤血球増多が見られたが、塩コ. では逆に対照より赤血球が減少し、骨髓に直接添加した時塩コ. の毒性の強いことを示している。Waltner は硫コ. 及び塩コ. を用いて実験しているが、塩コ. はその毒性が強く、Polycythämin 惹起作用が時に不定であると述べている³⁶⁾。而して私の実験では Hb 量は却つて培養前より減少することが多く、諸家の如く少くとも著しい Hb の増量を見ない。勿論諸家の実験に於ても Hb 増加量は赤血球数の増加に比すれば寧ろ低く、即ち低色性増血が認められている。この実験では骨髓細胞は培養前に Gey 液で数回洗滌され、従つて血清鉄は供給されない状態に置かれているのであるから、Co の作用により母細胞よりの赤血球生成のみが刺戟され、Hb 生成が之に及ばないことは当然考えられる。しかしながら次に血清を同時に添加しても増血作用に好結果を及ぼさなかつたのであり、この原因はなお今後の追求に俟たねばならないが、恐らく血清の添加量に問題があつたのではなからうかとも考えられる。

さて以上の事実から Co と共に Fe を同時に与えたならば恐らく Hb もよく増加するものと考え、前編での成績から最もよく骨髓細胞に利用される形と考えられるグルコン酸第 2 鉄を同時に添加してみた。結果は果して赤血球の増加と共に Hb 量増加も著しく、特に鉄とコバルトの量比を 1:50 にして添加した場合が著明であつた。但し同じ 1:50 の比に加えてもグ. 1 mg とコ. 50 mg の如く、コバルトの量が多くなるとその金属イオンの毒性のため却つて増血が障害される。

なお以上は塩コ. の場合であるが硫コ., 硫コ. の場合はその分子量が大であるからグ. に 100 倍の比に加えた場合にもよく増血を起す。而して以上の場合グ. の単独或は血清と共に添加した際の Hb 増加量を遙かにしのぐ甚しい Hb 増加が見られることから、Co には鉄の Hem への合成を強力に促進する作用の存することが考えられる。

なお硫コ., 硫コ. とグ. を合併した際の赤血球増加が之等を単独或は血清と共に添加した際の赤血球増加に比して著しく大でない原因はやはり恐らくは金属

イオンの増加による障害が幾分あらわれるためである。

次に前編に於て単独添加で最も増血効果の悪かつた硫酸第1鉄はやはり Co と合併添加しても著明な効果のみならず、この無機2価鉄は骨髓に制用されにくい形であることを更に裏書きした。

次に銅の添加実験成績について考按する。既述の如く、銅の増血作用は古くから知られているが殊に近年鉄の補血作用上、銅の極めて重要なことが判明してきた。古く Schultz⁶⁸⁾等は銅は赤血球形成に対して刺戟を与え、かつ鉄の存在を俟つて Hb の形成に与るものならんと述べており、近時その機転に関しては Granick¹⁷⁾等により、銅は鉄の Protoporphyrin 環への導入の触媒として働くものであるといわれている。なお又銅は生体内に於て Cytochrome A, Cytochrom Oxydase, Katalase 等の形成に重要な役目を有することが知られており、之も銅の色素増生の機序の一面をなすものであろうことが考えられる。又最近 Wintrobe⁶⁷⁾等は白鼠等の実験に於ける銅欠乏時の貧血で銅剤を投与すると腸管に於ける鉄の吸収が促進されることを見ている。

さて私の実験に於ては単独添加では硫酸銅、塩化銅共に赤血球増加作用はなく、鉄、コバルトよりも骨髓細胞に対する毒性が強いことが分かった。しかし少量添加では殊に塩化銅に於てかなりの Hb 増加を認めた。しかし血清を添加するもこの効果に影響はなかつたが、グを同時に与えるならば赤血球は依然減少するが Hb 量は著明に増大し、銅或いはグの単独添加の際の増加量を越えたので、やはり銅は細胞の鉄の利用を助長することが確められた。

次に鉄、コバルト、銅の3者を同時に添加したところ、かなり著明な増血作用を認めたが、既述の如き鉄、銅の合併或は鉄、コバルトの合併添加で見られる程の著しい増血効果はなく、結局金属イオンの量の増大が細胞に障害を与えるものと考えられ、各々の添加量の問題又添加の量比等について今後なお検討の余地が残されている。

第9章 結 語

1) 家兎骨髓組織液体培養法によりコバルト及び銅を単独或は鉄と合併して添加しその増血効果を検討した。

2) コバルト単独添加では、塩化コバルトを除きいずれも著明な赤血球増多を起すが、Hb 量は却つて減少する場合が多い。而してこの低色性増血作用

の原因は鉄の供給不足にあるものと考えられる。

3) グルコン酸第2鉄と同時にコバルトを添加すれば Hb 量は極めて著明に増加し、殊にグルコン酸第2鉄と塩化コバルトを 1:50 の比に加えた場合に著しく、コバルトが鉄の Hem 核への導入を強く支持することが示唆された。

4) 銅は単独添加でも、鉄と合併してもその金属毒性が強赤血球増加を起さないが、鉄と合併した場合には Hb 量が著しく増加し、やはり銅はコバルトと同様、鉄の Hb 構成を促進することが認められた。

5) 鉄、銅、コバルトの3者併用添加は最大の効果を示さず、その添加量に金属毒性の問題を考慮する必要があると考える。

全編の総括

1) 1936年 Osgood により創始せられた骨髓組織液体培養法はその後 Hays, Norris & Majnarich, 伊藤, 牧野等により変法が考案され、種々の物質を直接骨髓に添加してその増血機能に及ぼす影響が検討されている。私は教室に於ける骨髓組織培養研究の一端として鉄、銅、コバルト塩類の直接骨髓赤血球系に及ぼす影響をみるため液体培養法を応用せんとしたが、諸氏により発表された従来の方法に於て骨髓採取方法、細胞浮游液作製法等にお改良すべき点を見出し、種々工夫検討の結果、次の改良法を考案した。即ち家兎を屠殺後直ちにその四肢骨を剔出し、骨鉗子で注意深く骨を割りその全骨髓をとり Glucose free の Tyrode 液で洗滌後之をホモゲナイザーにかけ低速で破砕した。これにより末梢血の混入を最小限度に抑えて均等な骨髓細胞浮游液をつくることに成功した。なお培地としては Gey 氏第 II 液を用い、Warburg 氏恒温槽で振盪培養し4時間及び8時間後のデータをとつた。

2) 次にこの方法を用いた家兎骨髓液体培養に対し無機、有機の2価鉄及び3価鉄を添加し、その増血作用を観察した。結果は有機3価鉄たるグルコン酸第2鉄が最も増血効果がよく、殊に血清を合併添加すると Hb 量の著しい増加をみ、鉄の Hem 核への導入には血清中の因子の必要なることを知つた。しかし同じ有機3価鉄のクエン酸鉄アンモンには単独或は血清の合併添加でもみるべき増血効果がなく、又無機2価の硫酸第1鉄と無機3価の塩化第2鉄との増血効果には著しいものがなく、両者の差も認められなかつた。更に無機3価鉄の塩化第2鉄と有機

3価鉄たるクエン酸鉄アンモンとの間にも増血効果に大差が認められなかつた。以上の成績より鉄が骨髓に利用されるのにはその原子価或は無機、有機の差よりもむしろ鉄の化合物の形が関与するものと考えられる。

3) 次に種々のコバルト及び銅の塩類を夫々単独或は鉄と合併して添加した。先づコバルト単独添加では塩化コバルトを除き何れも明らかな赤血球増多を起すが、Hb量は却つて減少する場合が多く、更に血清を合併しても影響がみられなかつた。即ち明らかな低色性の増血効果を認めたのであるが、その原因は鉄の供給不足によるものではなからうかと考え、次にコバルトと共に鉄を合併して添加した。結果は果して添加量が適当であれば赤血球数、Hb量共によく増加し、特にグルコン酸第2鉄を塩化コバルトに合併しその量比を1:50にして添加した場合が最も著明であつた。而してこの場合のHb増加量はグルコン酸第2鉄単独、或は之と血清を合併

して添加した場合の増加量を遙かに凌ぎ、コバルトが鉄のHem核への導入を強く支持することが示唆された。

4) 次に銅はその金属イオン毒性が強く、単独添加、血清との合併添加、更に鉄との合併添加の何れの場合にも赤血球増加は起らないが、Hb量のみは鉄と合併した場合に著しく増加し、銅もコバルトと同じく鉄のHb構成を促進することが認められた。

5) 次に鉄、銅、コバルトの3者を同時に添加してみたが、最大の効果を示さず、之には添加量の増加に伴う金属毒性の問題を考慮する必要がある。

綱筆するに当り御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師平木教授及び大藤助教授に対し深甚の謝意を表す。

(本稿の要旨は第17回日本血液学会総会及び第11回中四国内科学会に於て発表した)

文 献

- 1) Barkan, G.: Hoppe-Seylers Z., 177, 205, 1928.
- 2) Barron, A. G., S. G. Barron Proc. Exp. Biol. Med., 35, 407, 1935~1936.
- 3) Bucciero, M. C., J. M. Orten Blood, 4, 395, 1949.
- 4) Carrel, A., M. T. Burrows J. A. M. A., 55, 1379, 1910.
- 5) Carrel, A., M. T. Burrows J. Exp. Med., 13, 387, 1911.
- 6) Cartwright, G. E. et al., J. Clin. Inv., 32, 405, 1953.
- 7) Cartwright, G. E., et al., Am. J. Clin. Natr., 3, 11, 1955.
- 8) Deschamps Ann. Hyg. publ. PARIS, 41, 219, 1849.
- 9) Devergie, A., Hervey, O.: Ann. Hyg. publ. PARIS, 20, 463, 1838.
- 10) Erdmann, R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 15, 96, 1917.
- 11) Erdmann, R.: Am. J. Anat., 22, 73, 1917.
- 12) Fischer, A.: J. Exp. Med., 35, 367, 1922.
- 13) Foot, M. D.: Beitr. zur. Path. Anat. u. zur. Allg. Pathol., 53, 446, 1912.
- 14) 福井定光他: 日血会誌, 16, 4, 59, 昭28.
- 15) 福島寛四, 千田信之 臨床の進歩, 2, 97, 昭24.
- 16) Gey, G. O., Gey, M. K.: Am. J. Cancer, 27, 45, 1936.
- 17) Granick, S.: J. Biol. Chem., 164, 737, 1946.
- 18) Grossmann, W.: Beitr. zur. Path. Anat. u. zur. Allg. Pathol., 721, 195, 1924.
- 19) Harrison, R. G.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 4, 140, 1907.
- 20) Harque, M. C. et al. J. Biol. Chem., 78, 1928.
- 21) 長谷川弥人: 内科最近の進歩, II, 43, 昭31.
- 22) 長谷川吉康: 日血会誌, 17, 4~5, 49, 昭29.
- 23) 服部峻治郎: 実験医報, 20, 3, 418, 昭8.
- 24) Hays, E. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 63, 558, 1946.
- 25) Hays, E. E. Am. J. Med. Sci., 216, 528, 1948.
- 26) Heilmeyer, L. Das Serumeisen u. die Eisenmangelkrankheit, Jena. Gustav. Fischer, 1937.
- 27) Heubner, W. Hefters Handb. d. Exp. Pharm., III/2, 621, 1934.
- 28) 猪野退介: 日血会誌, 17, 30, 昭29.
- 29) 井上茂治: 大阪医事新誌原著版, 6, 1, 1, 昭10.
- 30) 井上嘉都治: 東北医学会誌, 21, 2, 105, 昭12.

- 31) Inoue, J., F. B. Flinn : J.A.M.A. 90, 1928.
- 32) Israëls, M, C. G. . J. Path. Bact., 51, 235, 1940.
- 33) 伊藤真次 : Vitamin, 5, 5, 28, 昭27.
- 34) 勝田甫 : 組織培養法, 納谷書店, 東京, 昭30.
- 35) 木村重男 : 広島医学, 4, 448, 昭26.
- 36) 木村廉 : 組織培養, 南条書店, 昭22.
- 37) 木村廉 : 京都医学雑誌, 25, 665, 昭3.
- 38) Kleinberg, W. . This Journal, 108, 545, 1934.
- 39) 小池五郎 血液討議会報告, 5, 71, 昭28.
- 40) 駒ヶ嶺定男 : 児科雑誌, 50, 1, 26.
- 41) 小松周治 : 日微病会誌, 25, 337, 昭6.
- 42) 紺野邦夫 生化学, 26, 3, 1, 昭29.
- 43) 国延益弘 岡山医学会誌, 67, 7~12, 73, 昭31.
- 44) Lewis, M. R., W. H. Lewis : J. A. M. A., 56, 1795, 1911.
- 45) Lintzel, W. . Z. Biol., 83, 289, 1925.
- 46) 牧野秀夫 Vitamin, 4, 450, 昭26.
- 47) Mann, T., Keilin, D. : Proc. Roy. Soc., B, 126, 303, 1938.
- 48) Mascherpa, P. : Arch. Ital. Biol., 82, 112, 1930.
- 49) Maximov, A. : Arch. f. Mik. Anat., 96, 494, 1922.
- 50) 中尾喜久 : 最新医学, 7, 165, 昭27.
- 51) Nissin, J. A. . Lancet, 49, 1947.
- 52) Norris, E. R., Majnarichi, J. J. Am. J. Physiol., 152, 175, 1948.
- 53) Norris, E. R., Majnarichi, J. J. Am. J. Physiol., 153, 496, 1948.
- 54) 大藤真 : 最新医学, 10, 12, 106, 昭30.
- 55) 大藤真 : 最新医学, 11, 2, 153, 昭31.
- 56) 大藤真 : 日内会誌, 43, 925, 昭30.
- 57) 小川三郎 : 日血会誌, 17, 4~5, 50, 昭29.
- 58) 奥田史郎 : 日微会誌, 19, 966, 大14.
- 59) Osgood, E. E., Muscovitz, A. N. . J.A.M.A. 106, 1888, 1936.
- 60) Osgood, E. E., Brownlee, I. E. : J.A.M.A. 107, 123, 1936.
- 61) Osgood, E. E., Brownlee, I. E. . J.A.M.A. 108, 1793, 1937.
- 62) Orten, J. M. : Am. J. Physiol., 114, 414, 1935.
- 63) Rickes & Brink : Science, 108, 134, 1948, Zitr. n. Suzuki.
- 64) Roux, V. W. : Zitr. n. Okuda.
- 65) 坂井藤吉 : 東北医学雑誌, 24, 441, 562, 昭14.
- 66) 桜井薫 : 児科雑誌, 384, 1041, 昭7.
- 67) Schilling, V. : Das Blutbild, Jema, Gustar. Fischer, 1935.
- 68) Schultze, K. W. . Kl. W., 12, 497, 1932.
- 69) 妹尾左千丸 : 血液討議会報告, I, 54, 昭23.
- 70) 妹尾左千丸 : 細胞化学シンポジウム, I, 55, 昭28.
- 71) 島田敏夫 : 綜合医学, 10, 3, 112, 昭28.
- 72) 島田敏夫, 吉野秀夫 : 綜合医学, 12, 835, 昭29.
- 73) Slack et al. : Lancet, 259, 11, 1949.
- 74) Stare, F. J., C. A. Elvehjem : J. Biol. Chem., 19, 473, 1932~33.
- 75) Starkenstein, E. : Arch. f. Exp. Path., 134, 288, 1928.
- 76) Starkenstein, E. : Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 127, 101, 1927.
- 77) Stockmann, R. : Brit. Med. J., 881, 1893.
- 78) Sutter, J. Compt. rend. Soc. biol., 116, 994, 1934.
- 79) 鈴木泰三 : 日本生理学会誌, 13, 1~2, 102, 昭26.
- 80) 鈴木泰三 : Tohoku. J. Exp. Med., 52, 1~2, 102, 1950.
- 81) 鈴木泰三 : Tohoku. J. Exp. Med., 53, 3~4, 367, 1951.
- 82) 館石叔 : 日医新報, 1534, 3664, 1535, 3756, 昭28.
- 83) Titus, R. V. et al. : J. Biol. Chem., No. 80, 1928.
- 84) Töttermann Zitr. n. Nakao, 日血会誌, 17, 4~5, 47, 昭29.
- 85) Tsumaki Bull. Chem. Soc. Japan, 13, 252, 1938.
- 86) Underhill, F. A., J. A. Orten, R. C. Lewis : J. Biol. Chem., No. 91, 1931.
- 87) Vannoti . Z. Exp. Med., 108, H. 3, 336, 1940.
- 88) Waddel et al. : J. Biol. Chem., 72, No. 1927, No. 77, 1928, No. 83, 1929.
- 89) Waltner, K., K. Waltner . Klin. Wschr., 8, 313, 1929.
- 90) Watson, C. J. : Downey's Handbook of Haematology, III, 2445, 1938.
- 91) 安川星三 : 日病会誌, 32, 220, 昭17.

Hematopoietic Action of Iron, Copper and Cobalt by Rabbit Bone Marrow Tissue Culture in Fluid Medium

Part 2 Hematopoietic Actions of Cobalt and Copper

By

Katsuya Kumeda

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

1. Hematopoietic actions of cobalt and copper, either singly or in combination with iron have been studied by means of rabbit bone marrow culture in fluid medium.

2. When various cobalt compounds are added singly, with exception of cobalt chloride, every one of them acts markedly to help erythropoiesis, but Hb content on the contrary often decreases by such addition. Consequently, this hypochrome erythropoiesis seems to be due to lack of iron supply.

3. In the case where ferric gluconate is added in combination with cobalt compounds, Hb increases markedly, especially so when the combination is ferric gluconate and cobalt chloride in proportion of 1:50; suggesting that cobalt greatly assists the induction of iron into the heme nucleus.

4. Due to its toxicity, copper addition either singly or in combination with iron does not help erythropoiesis to any great extent, but when in combination with iron as in the case of cobalt copper helps to increase Hb content.

5. The addition of three metals, iron, copper, and cobalt, does not yield the best result, indicating the necessity of giving a consideration to the toxicity arising out of the amount to added.
