

組織化学の研究

(I) 臭素の組織化学 (其の1)

(本論文の要旨は第37回日本病理学会総会及び第1回十全医学会において発表した.)

金沢医科大学病理学教室(主任 石川教授)

医学士 白木光雄

Mitsuo Shiraki

目次

序論	臭化加里投与後の臭素
第1編 臭素の組織化学的証明	生体内分布の決定
方法の創案	中枢神経系統について
第2編 実験成績	第3編 一般臓器について

序論

本報告は、系統的組織化学的研究の第1部である。

私共、教室同人が提唱している化学的感受体系統(広汎性内分泌系統)学説においては、その機構を明確にするために、組織化学的研究を必要とした。本報告では臭素を取扱い、投与された臭素剤が生体内、就中私共にあつては、所謂化学的感受帯に如何に親和性があるかを究明することを以て主目的とした。

臭素の生体内分布に関しては、臓器定量的に行われた報告は多い。その結果についても様々な議論がある。しかし、私共に必要なのは臓器定量でなくて、臓器内の如何なる組織機構に親和するかを知ることにある。

臭素の組織化学的証明としては、僅かに近藤氏の方法がある。この方法は臭素を銀塩として証明するのであるが、これを検討するに致命的な欠陥は避けられない。即ち、組織内に大量に常存する塩素による銀塩生成の可能性がそれである。組織化学的証明の生命は、特異的微量反応を以て第一とする。

私は全く独創的な証明法として、フルオロセインを試薬とする方法を考案した。本反応は

組織化学的に、先ず臭素に特異的な反応とい得るし、その確認限度も0.17で、近藤氏の方法に優つている。創案した方法は、この外に組織化学的証明法が具えておらねばならぬ諸条件を満足せしめている。このためには就中、臭化物を酸化して臭素を遊離せしめる酸化剤と、反応終末産物であるエオジンを安定にするための方法とを見出すに苦心した。

臭素の組織化学的証明によつて、化学的感受帯の証明という問題と、臭素剤自体がもつ組織親和的役割とを考究することになつて来た。由来臭素は鎮静剤として使用せられ、この事は睡眠中枢の所在、その他脳幹の問題に直接関係して来る。

私は動物に臭素を投与して、その後の生体内運命を私の方法で忠実に観察し記載した。その大略は次のようである。即ち、注射を行つたものでは、多いものから列記すれば、脾臓、甲状腺、肝臓、腎臓、副腎、脳下垂体等であり、経口的に投与したものである肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺、副腎、脳下垂体及びその他の順序であつた。而して、広汎性内分泌系統学説に基いて考えて見ると、脾臓における莢動脈壁及び濾胞周

辺層，腎臓における腎小島，肺臓における潤管部上皮，脾臓における所謂 Complex neuro-insulaire 部分は，化学感受体系統であるといわれるが，この部分に相当量の臭素攝取を認めたことは，この学説に実験的証明を行つたことになると思える。又中枢神経系統において，臭素が最も多量に攝取されていたのは延髄，次いで

間脳であつた。所謂植物機能中枢に親和性が強い点の特記したい。又大脳皮質にも相当量の臭素を攝取しているのを認めた。

私は，第1編において臭素の組織化学的証明方法を詳記し，第2編には中枢神経系統における実験成績を，第3編には一般臓器における実験成績を述べる。

第1編 臭素の組織化学的証明 方法の創案について

目 次

第1章 緒言

第2章 試験管内反応

第3章 組織化学的方法

第4章 結論

第1章 緒 言

従来，臭素に対する組織化学的証明法は，近藤（昭16）³⁾の硝酸銀法があるのみである。この方法は臭素を非経口的に投与して，一定時間後に動物を殺し，硝酸銀溶液にて処理し臭化銀の顆粒を組織内に作る方法である。但しこの硝酸銀法は非常に危険な方法であつて，第1に硝

酸銀自体の沈着，第2には生体内の臭素：塩素は大體，1:150であるとされることより，塩化銀の顆粒生成が予想されるのである。

私は臭素に対する独自の新しい組織化学的証明法を考案したので，これによつて臭素を投与した臓器内の臭素分布を検索した。

第2章 試験管内反応

そもそも，組織化学に應用出来る分析法は，次の条件の大部分を具備していなければならない。即ち

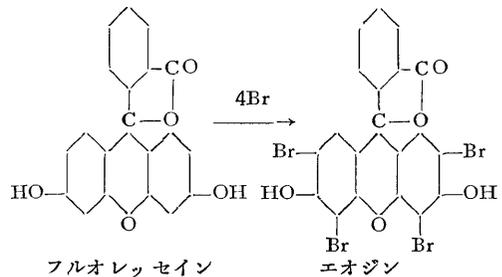
1. 特異的微量定量反応であること。
2. 出来れば，呈色反応であること。
3. 出来れば，沈澱反応であり，組織内に固定し得ること。
4. 全操作に亘つて，使用する試薬が以上の諸条件を損わず，且又生体組織を損わないこと。

斯くして，臭素の組織化学的証明法に應用すべき定量法を検べて見ると，

- (1) 硝酸銀法
- (2) アルファ・ナフトフラボン法⁴⁾
- (3) フルオレッセイン法⁵⁾

(4) フクシン法⁶⁾

等が挙げられる。私は，フルオレッセイン法を採用した。本法は原理としては，臭化物が酸化せられて臭素を遊離し，フルオレッセイン溶液に捕えられて紅色のエオジンを生ずる反応を應用したのである。



エオジンは水，アルコールに容易に溶解す

る。故に組織内に顆粒として残して置くためには、エオジンを不溶性の形に変えなければならぬ。これは試薬溶液を酸性（塩酸酸性）にすれば、エオジンは凝結するが、更にエオジンをバリウム塩とすれば、なお水に難溶性となる⁷⁾。従つて組織標本作成の全過程をこの線に沿わしめるならば、エオジンは難溶性型となつて臭素の所在位置を示指することになる。

私は臭化物を酸化して臭素を遊離せしめる酸化剤について苦心した。色々実験した結果15%クロム酸水を使用した。本液は30秒内に反応を開始し5分以内に完全に反応は終結し定量的であつた。

次いで、フルオレッセイン溶液に考慮を払つた。使用したのはフルオレッセインソーダ（武田化学薬品株式会社の化学用純品）であるが、これを50%アルコール及び、17%塩酸に飽和せしめて試薬とした。この両溶液を使用した理由は次の実験に基いたのである。（第1表）

第 1 表

試 薬	反 応	
	紅色発現	沈澱生成
アルコール溶液	卅	—
塩 酸 溶 液	+	卅
アルコール溶液塩酸溶液	卅	卅

（1%臭化加里1c.c.を検体に取り、後述の試薬を用い、その試薬において、フルオレッセインのアルコール及び、塩酸溶液と各別にして反応を観察した。）

この実験を見ると、アルコール溶液ではエオジンが溶解して沈澱を作らないが、紅色の発現は著明である。塩酸溶液においては、両反応共中等度である。アルコール及び塩酸溶液の混合試薬においては、紅色発現及び、沈澱反応は共に著明である。

第3章 組織化学的方法及び考按

動物に臭化加里を投与して、一定時間後に殺して臓器を約2mmの厚さに切り出し、無水ア

従つて、以上述べた考慮に基いて試薬溶液を列記すると、

(1) 飽和フルオレッセイン50%アルコール液

(2) 飽和フルオレッセイン17%塩酸溶液

(3) 20%クロム酸水

(4) 飽和塩化バリウム水溶液、となる。

（フルオレッセインのアルコールを50%に、塩酸を17%としたのは実験上最適と思われたからである。）

これらの試薬を使用して、反応の鋭敏度を測定した。（第2表）

第2表 鋭敏度測定
（臭化加里各濃度 1cc を検体として）

濃 度 反 応	1%	0.05%	2γ	対称
	紅 色 沈 澱	卅	卅	+~±

故に、確認限度 0.05c.c. 中 0.1γ 臭素
限界濃度 1 : 500,000
となる。

更に、以前報告されていた硝酸銀法とフルオレッセイン法の鋭敏度を比較して見ると次の表の如くである。（第3表）

第 3 表

濃 度 方 法	1%	0.05%	2γ	対称
	フルオレッセイン法	卅	卅	+~±
硝 酸 銀 法	卅	+	±~—	—

故に鋭敏度においても、フルオレッセイン法は硝酸銀法に優ることを示している。

以上、私の創案した臭素の組織化学的証明法の基礎とその検討とを記した。

アルコールにて固定する。臭化加里が無水アルコールに難溶性であるからこの固定法を応用し

た。無水アルコールの下層には、脱水硫酸銅を入れ、その上に濾紙を敷く。固定時間は24時間。斯くして固定を行つた臓器を、キシロールを以て透徹し、パラフィンに包埋する。これをマイクロトームで5~6 μ (ミクロン)の厚さの切片に切り、載物ガラスに張付ける。このものを次の方法によつて染色し標本とする。

方法：

- (1) 脱パラフィン操作：
キシロール→無水アルコール。(註¹)
- (2) 直ちに次の混合試薬中に没す。(30分間)(註²)

i) 飽和フルオレッセイン50%アルコール溶液	4
ii) 飽和フルオレッセイン17%塩酸溶液	4
iii) 飽和塩化バリウム水溶液	8
iv) 15%クロム酸水溶液	1
- (3) 次に3%塩酸中に浸す(10分間)。(註³)
- (4) 後染色：
飽和アリザリン青-S 3%塩酸溶液(註⁴)
(30秒内外)。
- (5) 水洗。(註⁵)
- (6) 封入：水ガラスを用う。(註⁶)

結果：

臭素の存在により、組織内に紅色の顆粒を認める。

註 1：

組織内に固定された臭化加里を、極度にその溶解を防止するため、脱パラフィン操作は、無水アルコールで中止する。この無水アルコールは第1と第2を用意する。

註 2：

試薬の個々については前述してあるが、その分量は実験の上、最適と思われたものである。この試薬

混液は使用直前に新調しなければならない。

註 3：

染色液を洗い落す操作であつて、一度新しい塩酸を交換する。3%塩酸はエオジン顆粒を溶解しない。

註 4：

後染色には、アリザリン青-Sを用いた。この色素は黒褐色の粉末で、塩酸に溶けて赤褐色となる。これで組織を染めると、同色に染まるが、封入に用いる水ガラスは、アルカリ性であるため封入後は青色に変ずる。特に核が鮮明に青色に染色せられる。染色液は3%塩酸に、使用直前に飽和せしめて使用する。

註 5：

水洗は可及的速かに而も、十分に餾水を以つて洗う。この時、切片が載物ガラスから薄れる惧れがあるから注意を要する。従つて私は、染色方法(4)以後は標本1枚宛行うようにしている。

註 6：

水ガラスは珪酸ソーダである。そしてアルカリ性を呈する。これを封入薬として使用したのは、エオジン顆粒を溶出せしめないのみか、エオジンの紅色を強め、又後染色に使用したアリザリン青-Sの青色を定着せしめ、而も透化度、屈折度は殆んどバルサムのそれに優るとも劣らず、乾燥すれば固着して半永久的標本を作る等の利点を見付けたからである。

水ガラスは常温にては難流動性の液体であるが、これを40°Cの孵卵器に入れて可動性とし、小硝子瓶に取り、これに温水を少量加えて適當の粘着度になるよう良く攪拌し、1~2日静置すれば透明な稀薄水ガラスが出来る。これを封入薬として使用する。

第4章 結 論

私は、臭素に対する新しい組織化学的証明方法を創案した。

この方法は、臭化加里をクロム酸で酸化し臭

素を遊離せしめ、試薬のフルオレッセインに結合せしめてエオジンを作り、これを顆粒状に組織内に固定せしめたのである

第2編 実験成績

臭化加里投与後の臭素生体内分布の決定

其の1 中枢神経系統について

目 次

第1章 緒言	第4章 総括及び考按
第2章 実験方法及び実験材料	第5章 結論
第3章 実験成績	文 献
第1節 非経口的投与実験成績	附 図
第2節 経口的投与実験成績	

第1章 緒 言

臭素化合物の中枢神経系における分布状態は、多くの学者、研究者によつて検索せられたが、その成績は区々別々である。しかし現在の一致した意見は、投与臭素の沈着状態即ち、臭素の親和性ある場所は主として植物神経系であるといわれている。

臭素の神経親和性は、リポイド溶解性に基くもので、有馬(1936)¹⁾によれば、細胞内における臭素の結合状態は臭素投与実験において、何れの臓器にあつても固有の脂肪並びに類脂体と有機的に結合して存在し、蛋白と結合するものは極めて僅少であると報じている。氏は肝臓を取出して試験管内における実験を試み、その事実を立証した。Oppenheim(1924)²⁾は臭素は脳内においては一部分はリポイドに溶解性の形として存在し、肝臓、腎臓、副腎においても亦同様なことを認め、吉富(大正5)³⁾は臭素剤適用後動物体内における臭素の分布及びリポイド可溶性につき研究し、臭素剤は血液中に少なく、脳、脂肪等に多量に含有せられると述べている。

次いでBier(1933)⁴⁾は中枢神経系統各部位における臭素の親和力について研究し、氏は臭化ナトリウム1回投与後、2日目には延髄に最も多く、次いで間脳、小脳、脊髄、大脳皮質であるとしている。そして延髄、間脳等の中枢は臭素の鎮静作用に対して意味を有するものであ

ると述べている。有馬⁵⁾は臭素投与動物の中枢神経系統の臭素攝取状態を時間的に定量的に追求して(Bier u Romann法)次の成績を得た。

即ち、間脳、延髄に絶対的に大量で、小脳、大脳皮質、脊髄これに次いでいる。時間的には4時間後が最高で、8時間目には何れも半減している。安達(昭17)⁶⁾は正常家兎の中枢神経系における臭素分布を定量し(Pincussen u Roman法)、間脳、橋脳に絶対的大量、延髄はこれに次々と報告している。

偕て、上記によつて臓器内分布の大略を定量的に窺知することが出来るが、これはあくまで臓器定量的で脳幹各部、各中枢における攝取状態を知ることは出来ない。後者は組織化学的検索によつてのみ可能である。臭素の脳組織内分布は脳幹諸中枢に対する親和性を吟味して始めて有意義となる。

臭素の組織化学的証明法としては、既に近藤氏の報告がある。⁷⁾氏の硝酸銀法の吟味は第1編に取扱つたように、塩素イオンの干渉を否定し得ないが、大量に臭素を投与した場合には、これを以てしても分布の大綱は承知し得ると思う。氏は臭素を家兎静脈内に投与して時間的に中枢神経における臭素攝取状態を検索しているが、時間的にも量的にも、大脳皮質におけるより延髄、中脳、間脳において優位であつたと報告し、それは全体として攝取が著明なのでなく

して、それら各部の内の植物性神経細胞群に特に親和性が高いことを認めた。而して大脳皮質においても軽視出来なく、その攝取状態は時間的に内層と外層に変化を認め（臭素の移動）、更に延髄における臭素攝取の著明なる縫線核、網様核及びその他臭素親和性の強い部分を機能的には恐らく植物性な部分であろうと述べている。

臭素剤は由来、鎮静剤並びに催眠剤として広く応用されているが、Pick (1927) は催眠剤を区別して、大脳皮質に作用するもの（パラアルデヒド、ヴェロナール、モルヒネ、臭化加里）と第3脳室周囲核群に作用するもの（クロレトン、カルシウム塩）とに分けた。それによれば睡眠の中枢は大脳皮質を視丘下部に存在することになる。睡眠中枢の概念は、嗜眠性脳炎 (Economo 1916-7) に端を発している。即ち、Economo は流行性（嗜眠性）脳炎を病理解剖学的に研究して、中脳と間脳の比較的限局された部位、詳しくいえば、第3脳室の側壁の下部から後壁へかけて、更に動眼神経核を含む Sylvius 導水管の周囲と黒質とに強く病変が認められ

た。それにより Economo はこの部分に睡眠中枢が存在しているのであろうと想定した。それ以来多くの学者がこの中枢の判定に努力を傾けて来たが、現在もなおその本態を把握することは出来ない。睡眠剤の作用機転は前述の如くリポイドに関係があり所謂脂肪学説が樹てられている。それによれば睡眠剤（臭化加里）が脳リポイドに可溶性であり、親和性のあることが、神経細胞内に吸収せられる理由であり、この吸収によつて惹起せられた物理化学的状态の変化が麻醉乃至催眠作用として現われるものである。

以上、私は臭素の脳幹中枢親和性に関する現在階梯の大要を記載した。これら諸問題殊に睡眠中枢の問題は今後の研究に俟つところが多いのであるが、臭素の中枢親和性の組織化学的決定は形態学的にこれを解釈する一つの鍵を与える。

私は、臭素に対する新しい組織化学的証明方法を考案した。この方法を用いて、次に興味深い以上の諸問題を窺知したいと考える。

第2章 実験方法及び実験材料

実験方法については、第1編に述べた通りである。実験材料は体重25瓦位の健康マウスの脳を使用し、大

脳皮質、間脳、橋脳、延髄、小脳の5部分に分けて時間的に分布を追求した。

第3章 実験成績

正常マウスの脳の何れの部分においても、私の組織化学的証明方法を以て臭素を証明しなかつた。

第1節 非経口の投与実験成績

脳を大脳、間脳、橋脳、延髄、小脳の順に臭素の攝取状態を検べた。

I. 大脳 (第1表)

大脳においては皮質に主として出現し、1時間目に内層にある多形神経細胞層に小～微量を認めるのが最高で、3時間目には中等量～小量となり、内顆粒層は小量、外顆粒層は小～微量である。

12時間目には外層に多く認められ、外顆粒層に小量、内顆粒層に小～微量、多形神経細胞層に微量となる。24時間目には外顆粒層は小～微量、内顆粒層微量、多形神経細胞層微量以下に減少した。連続注射の場合は三者の何れにも多量の攝取を認めた。グリヤ細胞においては陰性であり、髄質繊維には僅少であつた。

II. 間脳における臭素分布 (第2表)

間脳においては、視丘下部に最高で、視丘に少ない。即ち、6時間目で最高位を示し視丘下部は中等量～小量、脳室壁小～微量で、視丘においては微量以下であつた。視丘下部の詳しい

第 1 表 大脳における分布表

臓 器		時 間					連続注射
		1	3	6	12	24	
脳 膜		±	±	±	±	—	±
皮 質	グ リ ヤ 細 胞	—	—	—	—	—	—
	分 子 層	±	±	±	±	±	十~卅
	外 顆 粒 層	±	±~+	+	+	十~±	卅
	内 顆 粒 層	±	+	+	十~±	±	卅~卅卅
	多形神経細胞層	±~+	卅~+	+	±	±	卅
血 管	壁	±	±	±	±	±	±
	腔	±	+	+	±	±	+
髓 質	繊 維	—	±	±	—	—	十~±
	血 管	±	±	±	±	±	±
	壁	±	±	±	±	±	±
	腔	±	+	±	±	—	±

(註) 陰性—, 微量±, 少量+, 中等量++, 稍多大量卅, 大量卅卅, 極大量卅卅。

第 2 表 (a) 間脳における分布表

臓 器		時 間					連続注射
		1	3	6	12	24	
胼 胝 体		—	±	±	±	±	十~+
視 丘		—	—~±	±	±	±	±~+
第 3 脳室壁及び脈絡叢		±	±	±~+	十~±	±	+
視 丘 下 部		±~+	+	十~卅	+	十~±	卅~卅卅
血 管	壁	±	+	±	±	±	+
	腔	±	+	±	±	±	±

第 2 表 (b) 視丘下部の分布表

臓 器		時 間					連続注射
		1	3	6	12	24	
上 視 神 經 核		±~+	+	+	十~±	±	卅
副 脳 室 核		+	+	十~卅	+	十~±	卅
乳 頭 体 核		±~+	+	十~卅	+	十~±	卅~卅卅
写 翯 間 核		±	±	±	±	±	±~+

分布は第 2 表 (b) の如くであつて、1 時間目より副脳室核に少量、上視神経核、乳頭体核に小~微量、写翯間核に微量以下、3 時間目には稍多増加し 6 時間目には最高で、副脳室核及び乳頭体核は中等量~少量、上視神経核は少量となる。

連続注射の場合には間脳に全体に多く攝取せ

られ視丘下部 (主として乳頭体核) に稍多大~中等量、胼胝体、視丘には小~微量を認めた。

III. 橋脳における臭素分布 (第 3 表)

橋脳においては、1 時間目より大脳導水管壁及び中心灰白層中神経細胞核に微量を認め、6 時間まで続くが以下は痕跡となる。連続注射の場合にも同様であつた。

第 3 表 橋脳における分布表

臓器		時間					連続注射
		1	3	6	12	24	
背側部	大脳導水管壁	±	±	±	±	±	±
	中心灰白層(神経核)	±	±	±	±	±	±
	連合臂	±	±	±	—	—	±
底部	纖維束	±	±	—	—	—	±
	血管壁腔	± +	± ±	± ±	± ±	± —	± ±

IV. 延髄における臭素分布 (第4表)

延髄においては一般に臭素攝取は多量である。即ち、3時間目には縫線核稍大~中等量、網様核中等量、6時間目は最高の分布を示し両者共、稍大~中等量を示し、背側迷走神経核に中等量、前庭神経核及び橄欖核に小~微量を

認めた。網様体核及び縫線核の臭素の排泄は緩慢で24時間後にもなお中等量~少量を示す。錐体束には陰性であつた。連続注射の場合には、縫線核、網様体核に共に大量、背側迷走神経核に中等量、前庭神経核に少量を認めた。

第 4 表 延髄における分布表

臓器		時間					連続注射
		1	3	6	12	24	
縫線附近の核		++~+++	+++~++++	+++~++++	++	++~+	+++
網様体内の核		+	++	+++~++++	++	+	+++
背側迷走神経核		±	±	++~+++	+	±~+	++
前庭神経核		±	±	±~+	±	±	+
橄欖核		—	±	±~+	±	±	±~+
錐体束		—	—	—	—	—	—

V. 小脳における臭素分布 (第5表)

小脳においては、12時間目が最高の攝取を示し、それは皮質におけるプルキネー氏細胞に小

量~微量、顆粒層に微量を認めた。連続注射の場合にはプルキネー氏細胞に少量、その他は微量であつた。

第 5 表 小脳における分布表

臓器		時間					連続注射
		1	3	6	12	24	
皮質	プルキネー氏細胞	±	±	±	±~+	±	+
	顆粒層	—	±	±	±	±	±
髄質	纖維束	—	±	±	±	±	±
	血管	±	±	±	±	±	±
	血管腔	±	±	±	±	—	±

第2節 経口の投与実験成績

I. 大脳における臭素分布 (第6表)

大脳においては皮質に多く、6時間目に多形神経細胞層に少量、内及び外顆粒層に微量。次

いで24時間目には外顆粒層少量，内顆粒層微量
多形神経細胞層は微量以下となつた。連続注射

においては3層共少量の分布を示した。グリア
細胞には陰性，髓質には殆んど陰性であつた。

第 6 表 大脳における分布表

臓 器		時 間						連続投与
		½	1	3	6	12	24	
脳 膜		—	—	±	±	±	±	+
皮 質	グ リ ヤ 細 胞	—	—	—	—	—	—	—
	分 子 層	—	±	±	±	±~+	±	+
	外 顆 粒 層	—	±	±	±	+	+	+
	内 顆 粒 層	—	±	±	±	+	±	+
	多形神経細胞層	—	±	±	±	±~±	±~±	+
血 管	壁 腔	—	±	±	±	±	±	±
		±	+	+	±	±	±	±
髓 質	繊 維	—	—	—	±	±	±	±
	血 管	—	±	±	±	±	±	±
		壁 腔	±	±	+	±	±	±

II. 間脳における臭素分布 (第7表 a, b)

間脳における攝取は視丘下部が最も優位で、
次いで第3脳室壁及び脈絡叢であつて視丘は低
位であつた。視丘下部においては第7表 (b) の

如く、3時間目より著明に攝取し副脳室核に小
量，上視神経核，乳頭体核に小~微量，6時間
目~12時間目に三者共増加し最高を示した。連
続投与の場合も大体同様の分布を示した。

第7表 (a) 間脳における分布表

臓 器		時 間						連続投与
		½	1	3	6	12	24	
胼 胝 体		—	—	—	±	±	±	—
視 丘		—	—	±	±	±	±	±
第3脳室壁及び脈絡叢		—	±	±~+	+	+	±	+
視 丘 下 部		—	±	+	+	+	+	++
血 管	壁 腔	—	±	±	±	±	±	±
		—	±	±	+	±	±	±

第7表 (b) 視丘下部の分布表

臓 器		時 間						連続投与
		½	1	3	6	12	24	
上 視 神 經 核		—	±	±~+	++	++	++~+	++
副 脳 室 核		±	±	+	++	++	++~++	++
乳 頭 体 核		±	±	±~+	++	++	++~+	++~+++
写 刷 間 核		—	—~±	±	±~+	+	+	±~+

III. 橋脳における臭素分布 (第8表)

橋脳においては6~12時間目に背側部大脳導

水管壁，中心灰白層の神経核に微量を認めたと 過ぎない。

第 8 表 橋脳における分布表

臓 器		時 間						
		½	1	3	6	12	24	連続投与
背側部	大脳導水管壁	—	±	±	±	±	±	±
	中心灰白層神経核	—	±	±	±	±	±	±
	連 合 臂	—	—	—	—	±	±	±
底 部	織 維 束	—	—	—	—	±	—	±
	血 管 壁 腔	±	±	±	±	±	±	±
		—	—	±	±	±	—	±

IV. 延髄における臭素分布 (第9表)

延髄においては6時間目に縫線核に中等量，網様体核に少量，12時間目は最高を示し縫線核に稍大〜中等量，網様体核に中等量，背側迷

走神経核に少量を示す。連続注射の場合には縫線核稍大〜中等量で最高，次いで網様体核中等量，背側迷走神経核少量，前庭神経核及び橄欖核に微量の攝取を認めた。錐体束には陰性であつ

第 9 表 延髄における分布表

臓 器		時 間						
		½	1	3	6	12	24	連続投与
縫線附近の核		—	±	+	++	++~+++	++~+	+++
網様体内の核		—	±	±~+	+	++	+	++
背側迷走神経核		—	±	±	±~+	+	±	+
前庭神経核		—	±	±	±	±	±	±
橄欖核		—	—	—~±	±	±	±	±
錐体束		—	—	—	—	—	—	—

た。

V. 小脳における臭素分布 (第10表)

小脳においては12時間目にはプルキネー氏細胞に少量で最高を示している。

第 10 表 小脳における分布表

臓 器		時 間						
		½	1	3	6	12	24	連続投与
皮質	プルキネー氏細胞	—	—~±	±	±~+	+	±	+
	顆粒層	—	—	±	±	±	±	±
髓質	織維束	—	—	±	±	±	±	±
	血管	±	±	±	±	±	±	±
	管腔	±	±	+	+	±	±	+

第4章 総括及び考按

以上の成績を総括すると，先ず私の考案した臭素の組織化学的証明方法を以て正常なマウス

の脳各部に臭素を証明しなかつた。次いで脳各部における臭素攝取状態を非経口的と経口的の

場合を比較検討して見ると次の如くであつた。

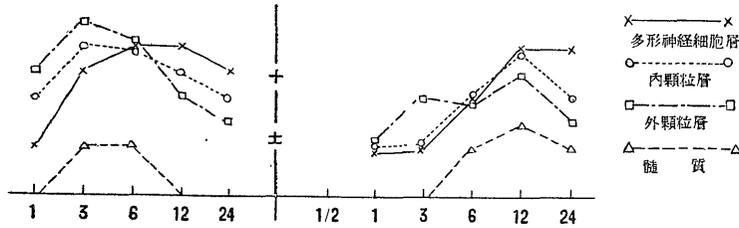
I. 大脳における分布 (第1図)

大脳においては注射の場合(以後Aと代名す.)及び経口的の場合(以後Bと代名する.)共に皮質における臭素分布は非常に興味深く、

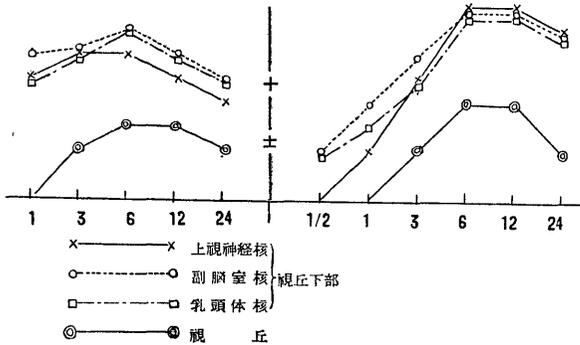
Aでは3時間目、Bでは12時間目に最高であるが、共に初期に内層に多く、後期には外層に多く認められるようになる(臭素の移動)。髄質には非常に攝取は少ない。

II. 間脳における分布 (第2図)

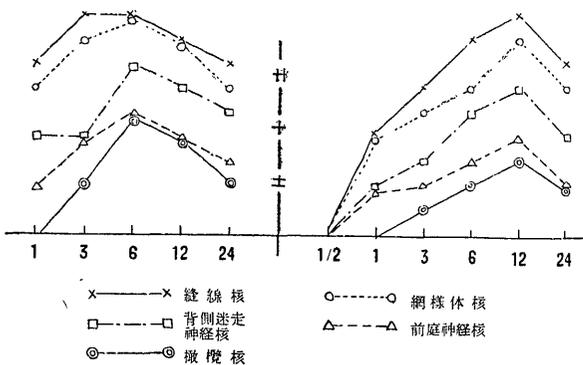
第1図 大脳における分布



第2図 間脳における分布



第3図 延髄における分布



間脳においてはA, B共に視丘下部に圧倒的に多量に攝取せられ、視丘には少ない。Aにおいて6時間目、Bにおいては6~12時間目に最高で、それは副脳室核及び乳頭体核に中等量、上視神経核に中等量或いは少量でこれらは Economo が睡眠中枢として指摘した部分に相当し、或いは近接している。第3脳室壁及び脈絡叢に相当優位な分布を示し、投与した臭素の脳脊髄液への相当度の移行を思わしめる。

III. 橋脳における分布

Aにおいては1~6時間目、Bでは6~12時間目に大脳導水管壁及びその周囲の灰白層に散在する神経細胞核に認められた。

IV. 延髄における分布 (第3図)

延髄における臭素分布は脳内臭素分布の最高であつて、迅速に多量に攝取していた。即ち、Aでは3~6時間目は最高の分布を示し縫線核及び網様体核は稍々大量(網様体核は6時間目における値)を示す。Bでは12時間目が最高で、縫線核に稍々大~中等量の分布、網様体核に中等量の分布を認めた。

V. 小脳における分布

小脳においては A, B に大した摂取の時間的差はない。12時間目にプルキネー氏細胞に少量を認めるのが最高であつた。髓質には少ない。

偕て、大脳、間脳、橋脳、延髄、小脳の分布を通覧すると、延髄における臭素の摂取が最も多く、それは縫線核、網様体核、背側迷走神経核においてである。次いで間脳に多く、それは視丘下部の各核においてである。又大脳皮質における臭素分布は興味深く、内層及び外層の臭素摂取の時間的変化は第1図の如くである。

以上の成績によつて考えるに、緒言に述べた Pick による催眠剤の分類で、臭化加里が皮質性催眠剤であることは誤りで、これは Bier, 有馬その他の定量化学的研究において、大脳皮質よりも延髄、間脳に多くの臭素が摂取せられると述べていることと一致した結果である。而して睡眠中枢の問題は、以上の諸成績から直ち

に判定することは出来ないが、臭素の組織化学的証明に基くと、形態学的には延髄及び間脳、そして幾らかは大脳皮質が睡眠作用に最も関係があることは想像出来る。而して延髄における網様体中の神経細胞、迷走神経背核、又間脳における視丘下部（上視神経核、副脳室核、乳頭体核等）或いは又前庭神経核は自律神経系として知られている。そしてこれらの自律神経系に、上記の実験成績の如く特に臭素摂取が他の部分より迅速に多量に行われ、而も比較的排泄が緩慢であることは、臨床経験より見て睡眠作用に重要な意味があるものと思われる。又大脳皮質における臭素の摂取も相当に強い点から見て、近藤³⁾の意見に一致して、皮質においても植物性の機能を有する部分があつて、これが睡眠作用と密接な関係を有するものと思われる。

第5章 結

論

臭素に対するフルオレッセインを使用する新しい組織化学的証明法を考案し、臭素投与後の動物の大脳、間脳、小脳、橋脳、延髄の臭素摂取状態を時間的に検索したのに次の結果を得た。

(1) 最も迅速に多量に摂取したのは延髄であつて縫線核、網様体核に多い。

(2) 次いで間脳における視丘下部であつて、副脳室核、乳頭体核及び上視神経核であつた。

(3) 大脳皮質にも相当に多くその摂取状態は

興味深い。

以上を要するに、臭素は延髄及び間脳における自律神経系に親和性強く、この自律神経系が睡眠作用と密接なる関係があるものと思われ、又大脳皮質においても植物性機能を有する部位があつて睡眠に関係を有するものと考えられる。

稿を終るに当り、恩師石川教授の御指導、御校閲の労を深謝し、併せて御鞭撻せられたる池田医専教授に感謝の意を表す。(昭 24. 1. 1)

文

献

I. 第1編

- 1) B. Brodie u M. Friedman : J. Biolog. Chem. Vol 124. 511. (1938). 2) Pincussen u Roman : Biochem. Z. 207, 416. (1929). 3) 近藤 : 精神々経学雑誌, 第41巻, 6号, 425頁, (昭12) 同 : 北海道医学雑誌, 第15年 1775頁, 昭12. 下半期. 同 : 科学, 第7巻, 9号, 257頁, (昭12). 4) F. Schulek : Z. anal. Chem. 102, 111. (1935). 5) D. Ganassini : Chem. Zbl. I, 1172. (1904). 6) Pillat : Z. Physiol. Chem, 108, 158. (1919).

II. 第2編

- 1) 有馬 : 長崎医学会雑誌, 14巻, 4号, 617. (1936). 2) Oppenheim : Arch. exper. Path u Pharm. 89, 29. (1924). 3) 吉富 : 日新医学, 6巻, 515, (大正5年). 4) Bier : Arch. exp. Path u Pharm. 173, 503. (1933). 5) 有馬 : 長崎医学会雑誌, 14巻, 4号, 576. (1936). 6) 安達 : 日本公衆保健協会雑誌, 18巻, 11, 12号, 493, (昭17) 7) 近藤 : 精神々経学雑誌, 第45巻, 6号, 259頁, (昭16) 8) Pick : Wien Klin. Wochenschr. Thg 40 Heft 23, 634. (1927).

第3編 実験成績

臭化加里投与後の臭素生体内分布の決定

其の2 一般臓器について

目 次

第1章 緒言

第2章 実験材料及び実験方法

第3章 実験成績

第1節 非経口的投与実験成績

第2節 経口的投与実験成績

第4章 総括及び考按

第5章 結論

第1章 緒 言

臭素の各臓器内分布の研究について古今の文献を見ると、Dario-Baldi (1898)¹⁾が生理的甲状腺に初めて臭素を発見し、Pribran (1906)²⁾はこれを否定した。Lobat (1912)³⁾も亦20余例の甲状腺について臭素の検索を行い、その結果臭素の痕跡も認めないと述べたが、Gnareschi (1913)⁴⁾は多数の実験により臭素の少量は常成分であると述べている。Pillat (1919)⁵⁾はこの反証を報告し、Damicus (1910)⁶⁾、Bernhardt u Ucko (1926)⁷⁾等は犬及び人の血液及び臓器中に臭素が常在することを証明した。なお Zondeck u Bier (1932)⁸⁾は Romann の法¹⁸⁾を使用し実証している。我が国においても、倉次 (昭8)⁹⁾は血液中に臭素の常存を認め、安達 (昭17)¹⁰⁾も追証している。

次いで臭素剤投与後の動物体内における臭素

の分布を、検索研究したものには、Joxopeus (1930)¹¹⁾、Ernst Frey (1937)¹²⁾、Wallace u Brodie (1937)¹³⁾、Weir u Hastings (1939)¹⁴⁾、Walter Nell (1941)¹⁵⁾、我が国には、吉富 (大正5)¹⁶⁾、有馬 (大11)¹⁷⁾、等の報告が見られる。

臭素の臓器内定量的分布は以上の報告によつて知られるが、組織化学的証明となると現在までには、近藤 (昭16)¹⁸⁾の硝酸銀法があるのみである。この方法については第1編に述べてある。

私は臭素に対して新しい組織化学的証明法を創案したので、これによつて臭素加里投与後の各臓器内臭素分布を時間的に追求し、何れの臓器に、而も何れの部分に多量に攝取せられているかを検索したいと考えて実験を開始した。

第2章 実験材料及び実験方法

組織化学的証明方法は、第1編において述べたのでここでは略す。

実験動物は、体重25瓦位の健康マウスを選び、非経口的及び経口的投与の2方法を行つた。

(I) 非経口的投与実験

5%臭化加里 0.5cc をマウスの腹腔内に注射を行つた。而して1時間、3時間、6時間、12時間、24時間後に各々心臓穿刺による空気栓塞を行つて瞬間にマウスを殺し、直ちに各臓器を、約2mmの厚さに切り出して固定する。

更に5%臭化加里 0.5c.c. を1週間毎日1回腹腔内

注射を行つた。最後の注射より24時間後に殺して固定する。

(II) 経口的投与実験

10%臭化加里 1c.c. を、胃消息子を以つて直接に食道を経て胃に注入し、30分、1時間、3時間、6時間、12時間、24時間後に前述の手段で殺して固定する。更に連続投与を行うのに、10%臭化加里 2c.c. をウドン粉に混じて団子を作り、毎日1回投与し、5日間飼育した。24時間後に殺して固定する。

固定標本は第1編に述べた方法で処置して染色標本を作る。

第3章 実験成績

私の創案したフルオレッセイン法によつて、正常マウスの各臓器について実験したのに、すべて陰性であつた。

第1節 非経口的投与実験成績

実験動物の剖検所見は著変を認めなかつた。唯連続注射を行つた動物においては、腹膜炎の症状強く、一般臓器は蒼白色に変色し、浮腫状を呈していた。屠殺に先だち、各時間における臭素の尿中排泄状態を検べた。検査方法は、尿0.5c.c.を採取して小試験管に取り、試薬を1c.c.を加えて紅色沈澱の生成有無を検べて判定した。(第1表)

第1表 臭素の尿中排泄状態

1時間	3時間	6時間	12時間	24時間	連続注射
±	±~+	++~+	+++~+	±	卍

但し、附号は第2編に準ずる。

第1表によれば、臭素が尿中に著明に排泄し始めるのは3時間である。以来臭素の尿中排泄は増加する。

次に、各臓器の分布状態を、I. 循環系、II. 消化器系、III. 呼吸器系、IV. 泌尿器系、内分泌系、その他に分けて検索した。

I. 循環系 (心臓, 脾臓, 淋巴腺)

(1) 心臓における臭素分布

心臓の臭素分布を見れば、主として心筋層毛細血管に多く認められ、3~6時間目が最高である。

(2) 脾臓における臭素分布 (第2表)

脾臓においては、3~6時間目が最も多量に攝取しており、それ以後は稍々排泄の経路をたどる。梁柱においては少量の分布で1時間目より認められ、その中の血管壁には3時間目において中等量の分布を示す。濾胞には一般に多量に見られ、周辺層は中心層に比して常に多量の臭素を攝取している。この周辺層は下記莢動脈

第2表 脾臓における分布表

臓器		時間					
		1	3	6	12	24	連続注射
被膜	被	-	-	±	±	-	±
	梁柱	±~+	+	+	+	±	+
血管	壁	±	++	+	+	±	+
	腔	-	±	±	±	-	+
濾胞	中心層	+	++	+++	+	±	卍
	周辺層	++	+++	+++	++	+	卍
中靜心脈	壁	±~+	++	++	++	+	卍
	腔	-	±	±	±	-	+
網様細胞	細	++~+	+++	+++	++	++	卍
	動脈壁	+	++	+++	++	±	卍
脾洞	内	±	+	+	+	±~±	++
	皮	-	-	-	-	-	-
淋巴球	球	-	-	-	-	-	-
	球	-	-	-	-	-	-

壁と共に、教室が提唱している化学的感受性の強い広汎性内分泌性機構に相当している。網様細胞には1時間目中等量、3~6時間目大量、

以下排泄を示している。化学的感受帯である莢動脈壁は、6時間目大量で最高位を示し、12時間目は中等量で、24時間目は微量である。脾洞

内皮細胞の分布は3時間目より少量となり、24時間目に小～微量となる。連続注射の所見は、網様細胞に極大量、莖動脈壁に極大量、濾胞に大量、脾洞内皮細胞に中等量の分布を示す。

(3) 淋巴腺における臭素分布

淋巴腺においては、1～3時間目に皮質縁洞内皮細胞及び腔内に小～微量を認め、又髓索及び髓洞内皮細胞には微量の分布を認めたに過ぎない。

II. 消化器系（唾液腺、胃、小腸、大腸、肝臓、胆嚢、膵臓）

(4) 唾液腺における臭素分布（第3表）

唾液腺において、粘液細胞に比して漿液細胞の臭素攝取量は多量で3～6時間目は少量の分布を示している。又分泌部、潤管部における分布は腺細胞のそれより多い。この部は化学的的感受帯と考えられている。連続注射においては、潤管部、腺細胞、分泌管に多量であつた。

第3表 唾液腺における分布

臓 器		時 間					連続注射
		1	3	6	12	24	
間質結締織		—	—	±	—	—	+
粘液細胞		—	±	±	±	—	+
漿液細胞又は半月		±	+	+	±	±～—	++
分泌管	壁	±	±～+	+	±～±	±	++
	腔	—	±	±	+	±	+
導管	壁	—	—	±	±	±	++
	腔	—	—	—	—	—	—
血管	壁	—	±	±	+	+	++
	腔	—	±	+	+	±	+
潤管部		±	+	++～+	+	±	++～++

(5) 胃における臭素分布

胃における分布は、1回注射の場合は殆んど陰性であるが、唯胃底腺中旁細胞及び固有層に微量を認める。即ち、旁細胞親和的であつて、この事は生化学的機能（塩酸分泌に代えて臭素の分泌が行われた）を裏書きするものであると思考する。従つて旁細胞の塩酸分泌を間接に組織化学的に証明したことになる。

(6) 小腸における臭素分布

小腸において、粘膜上皮細胞、固有層、粘膜下組織（腸腺）に12時間目に微量を示し、連続注射においては少量の分布を示す。従つて、臭素は小腸よりも排泄せられることを認める。

(7) 大腸における臭素分布

大腸において、粘膜細胞特に杯状細胞、固有層、粘液下淋巴小結節に微量を認め、連続注射

の場合は、固有層、淋巴小結節に少量、杯状細胞に小～微量を認めた。これらの像は大腸において臭素が再び逆吸収せられることを示すものである。

(8) 肝臓における臭素分布（第4表）

肝臓においては、星芒細胞に1時間目中等量、3～6時間目稍々大量、12時間目中等量となり、24時間目は小～微量に減ずる。肝細胞にては1時間目少量、3～12時間目中等量、24時間目は少量となり、星芒細胞では早期に多量に臭素を攝取し排泄も早い、肝細胞は排泄が緩慢である。中心静脈には1時間目より12時間目まで少量で、胆管壁では3時間目に小～微量、6時間目より少量となり、明らかに臭素の胆汁への排泄を示す。肝小葉中心層は1時間目より6時間目まで、周辺層よりも遙かに多量である

第 4 表 肝臓における分布表

臓器		時間						連続注射
		1	3	6	12	24		
肝星中心	細胞	+	++	++	++	+	卍	
	細胞	++	卍	卍	++	十~±	卍~卍	
	脈壁	+	+	+	+	±	+	
グリソン氏鞘	結核	—	±	±	±	±	±	
	動脈	±	±	±	±	±	+	
	静脈	±	±	±~+	±	±	+	
	胆管	±	±~+	+	+	±	++	

が、12時間目よりは両層は大體同量の分布を示し、周辺層では主として小胆管潤管部に多く認められる。この部分は肝臓の化学的感受帯と私共は考えている。連続注射の場合は肝細胞に極大量、星芒細胞に極大量~大量の分布を示し、肝細胞に稍々優勢である。

(9) 胆嚢における臭素分布

胆嚢においては、上皮細胞に12~24時間目に小~微量を呈し、臭素の排泄状態を示している。連続注射においても同様である。即ち、上

皮細胞に稍々大量、固有層に少量の分布を認める。

(10) 膵臓における臭素分布 (第5表)

膵臓においては、腺細胞に主として出現する。即ち、6時間目が最も多量で少量の分布、又胞心細胞、結締織、導管壁に微量、更に膵小島にも微量の分布を示し主として小島周辺部、所謂 Complex neuro-insulare の部分に認められた。

III. 呼吸器系 (肺臓)

第 5 表 膵臓における分布表

臓器		時間					連続注射
		1	3	6	12	24	
外分泌部	腺細胞	±	±~+	+	十~±	±	++
	心細胞	—	±	±	±	±	±
	小葉間結締織	—	±	±	±	±	+
	導管壁腔	—	±	±~+	+	±	+
膵小島	—	±	±	±	—	±	

(11) 肺臓における臭素分布 (第6表)

肺臓においては、気管枝潤管部上皮、周囲淋巴腔、肺胞上皮細胞及び毛細管に6時間目に多量で小~微量を呈する。気管枝潤管部及び周囲淋巴腔は教室同人によつて決定されたように、肺の化学的感受帯である。

IV. 泌尿器系 (腎臓, 膀胱)

(12) 腎臓における臭素分布 (第7表)

腎臓においては、主部細尿管に最も多量で、

1時間目中等量、3時間目稍々大量、6時間目中等~少量、12時間目少量と減じ、次いで潤管部は1時間目少量、3時間目中等~少量、6時間目も中等~少量、12時間目少量、24時間目は微量となる。腎小島においては、3時間目中等~少量で最高位を示す。この部分は腎臓における化学的感受帯である点で注目せられる。糸球体毛細血管係蹄部では1~3時間目に多く小~微量を示す。連続注射においては、主部細尿

第 6 表 肺臓における分布表

臓 器		時 間					連続注射
		1	3	6	12	24	
気 管 枝	気管枝腔	—	±	±	±	±	±
	気管枝上皮	±	±	±	±	±	±
	潤管部上皮	±	±	±~+	±	±	±~+
	附属粘液腺	—	—	±	—	—	±
	周囲結締織	—	±	±	±	—	±
	気管枝軟骨	—	—	—	—	—	—
	周囲淋巴腔	±	±	±~+	±	±	+
	気管枝筋細胞	—	—	±	±	±	±
淋 巴 濾	±	±	±	±	±	—	
肺動脈	壁	±	±	±	±	±	+
	腔	±~++	+	+	±	±	±
肺靜脈	壁	±	±	±	±	±	±
	腔	±~++	+	+	±	—	±
肺 胞	上皮細胞	±	±	±~+	±	±~±	+
	腔 毛細管	—	—	±	±	±	±
肋 膜	結 締 織	—	—	±	—	—	—
	血 管	+	+	±	±	±	+

第 7 表 腎臓における分布表

臓 器		時 間					連続注射
		1	3	6	12	24	
糸 球 体	ホーマン氏囊	—	±	±	±	—	±
	毛細血管係蹄	+	±~+	±	±	±	±~++
細 尿 管 部	主 部	++	+++	++~+	+	±	+++
	係 蹄 部	±	±	±	±	±	+
	潤 管 部	+	±~++	++~+	+	±	++
	集 合 部 (管腔)	±	±	±	±	±	+
	毛 細 血 管 間	±	+	+	±	±	+
髓 質 腎 小 島	血 管 壁	+	++	++	+	±	++
	小 島	±~+	±~++	+	±~±	±	+++

管、潤管部に大量、腎小島に稍々大量、毛細血管係蹄部に中等~少量の分布を認めた。

(13) 膀胱における臭素分布

膀胱においては、6時間目より上皮細胞に微量、12時間目に小~微量を認め明らかに尿中臭素排泄を示している。

V. 内分泌系 (脳下垂体, 甲状腺, 副腎)

(14) 脳下垂体における臭素分布 (第 8 表)

脳下垂体においては、前葉実質細胞に出現する。後葉グリア組織には陰性であった。

(15) 甲状腺における臭素分布 (第 9 表)

甲状腺においては、間質結締織には、3時間

第 8 表 脳下垂体における分布表

臓器		時間					連続投与
		1	3	6	12	24	
前葉	実質細胞	±				+	
	毛細血管結締織	+				±~++	
後葉	グリヤ組織	-				-	
	血管壁腔	± +				- ±	

第 9 表 甲状腺における分布表

臓器		時間					連続注射
		1	3	6	12	24	
間質結締織 濾胞上皮 膠様質	間質結締織	±	±~+	+	+	±	+
	濾胞上皮	+	±~++	++~+++	+++	+	++
	膠様質	±~+	++	+++~++++	+++	+	++
血管	壁腔	± ±	± ±~+	± ±	± ±	± ±	± ±

目小~微量, 6~12時間目小量, 濾胞上皮細胞には1時間目小量, 3時間目中等~小量, 6時間目稍々大量~中等量, 12時間目稍々大量, 24時間目小量となり, 膠様質においては, 1時間目小~微量, 3時間目中等量, 6時間目大量~稍々大量, 12時間目大量, 24時間目小量の分布を示し, 初期には濾胞上皮細胞に, 6時間以後は膠様質に多くの臭素を認める. 24時間目に

は, 排泄せられて小量となり迅速に排泄せられることを示す. 連続注射の場合には濾胞上皮細胞及び膠様質に中等量を示し比較的少量であるのは排泄が早いためであろうと思われる.

(16) 副腎における臭素分布 (第10表)

副腎においては皮質糸絨層に多く, 1~3時間目に中等量, 6時間目小量, 12時間目小~微量, 次いで索状層に1~3時間目中等~小量,

第 10 表 副腎における分布表

臓器		時間					連続注射
		1	3	6	12	24	
被膜		-	±	±	±	±	-
皮質	糸絨層	++	++	+	±	±	++
	毛細血管	+	++	+++	+	±	+
	索状層	±~++	++~+	±~±	±~±	±	++
	毛細血管	±~+	+	+	±	±	+
	網状層	±	±	±	±	±	±~±
毛細血管	±	±~+	±	±	±	+	
髓質	髓質細胞	-	±	±	±	-	±
	血管	±	+	±	±	±	+

6~12時間小~微量，網状層には微量の分布を示している。髓質細胞には陰性であった。糸球層は spermechanisms を行う血管帯である点において（私共の広汎性内分泌学説ではこの点を重視しているが）注目される。連続注射の場合には，糸球層，索状層に中等量，網状層に小~微量であった。

その他

(17) 睾丸における臭素分布

睾丸における臭素分布は非常に僅かであった。セルトリ氏細胞に3時間目に微量の分布を認めるのみであった。

(18) 筋肉における臭素分布

筋肉においては，筋繊維に6~12時間目に小~微量を認める程度である。

第2節 経口的投与実験成績

実験動物の剖検所見としては，1時間目の十二指腸及び小腸，3時間目以後では大腸まで弛緩状態を示し膨大し，弾力性を失っていた。又3~6時間目の動物では胆嚢，膀胱が中等度に膨大し，12~24時間目には非常に膨大していた。而してその内容液は臭素反応が陽性であった。尿についてその排泄状態を検べて見た。（第11表）

第11表 臭素の尿中排泄状態

30分間	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
-	-	±	+~++	++	+

即ち，6時間目に著明に出現し，24時間後もなお継続して排泄されていることが認められる。

各臓器の臭素攝取状態を非経口的投与実験に述べたと同じ順序を追って述べる。

I. 循環系（心臓，脾臓，淋巴腺）

(1) 心臓における臭素分布

心臓においては，6~12時間目に心筋層に少量の分布を示し，内膜内皮細胞には12時間目に微量を示す。

(2) 脾臓における臭素分布（第12表）

脾臓においては，網様細胞，莢動脈壁，濾胞周辺層に多量に認められ，これを時間的に追求すれば，3時間目には濾胞周辺層に少量，脾洞内皮細胞に微量を認め，6時間目には網様細胞，濾胞周辺層は中等~少量，莢動脈壁及び脾洞内皮は少量，12時間目には網様細胞大量となり最高値を示し，次いで濾胞周辺層稍~大量~中等量，莢動脈壁中等量，脾洞内皮及び濾胞中

第12表 脾臓における分布表

臓器		時間							連続投与
		1/2	1	3	6	12	24		
被梁	膜柱	-	-	-	-	±	±	±	
		-	±	±	+	±	±	±	
血管	壁腔	-	±	+	+	±	±	++	
		-	±	±	±	±	±	+	
濾胞	中周	-	-	±	±	+~++	+	+++~++++	
	心辺層	-	±	+	+~++	++~+++	++	+++	
濾胞	中靜心脈	-	±	±	+	+	++~+	+++	
	壁腔	-	±	±	±	±	±	+	
網莢脾淋	様動洞巴	細胞	-	-	±	+~++	+++	+++	+++
		脈壁	-	±	±	+	+	++~+	+++
		内皮	-	±	±	+	+~++	+	++
		球	-	-	-	-	-	-	-

心層は中等～少量となる。24時間目には網様細胞は大量、濾胞周辺層は中等量。莢動脈壁は中等～少量に減ずる。連続投与による場合は、網様細胞及び濾胞周辺層に極大量、莢動脈壁に大量の分布を示している。リンパ球にはすべて陰性であつた。濾胞周辺層及び莢動脈壁は化学的感受帯である。

(3) 淋巴腺における臭素分布

淋巴腺においては、主として皮質縁洞及び濾胞周辺に6時間目に微量を認め、髓洞内皮細胞

に6～12時間目に微量を認めた。

II. 消化器系(唾液腺、十二指腸、小腸、大腸、肝臓、胆嚢、膵臓)

(4) 唾液腺における臭素分布(第13表)

唾液腺においては、6～12時間目に多量で粘液腺に微量、漿液腺に小～微量、又潤管部に小～微量を認める。この部分は化学的感受帯である。

(5) 十二指腸における臭素分布(第14表)

十二指腸においては粘膜層及び粘膜下組織に

第13表 唾液腺における分布表

臓器		時間						
		1/2	1	3	6	12	24	連続投与
間質	結締織	—	—	±	±	±	±	±
粘液	細胞	—	—	±	±	±	±	±
漿液	細胞又は半月	—	±	±	++~+	+	±	+
分泌管	壁	—	±	±	±~+	±	±	+
	腔	—	—	—	±	±	±	±
導管	壁	—	—	—	+	±	±	±
	腔	—	—	—	—	±	±	±
血管	壁	—	±	±~+	+	±	±	±~±
	腔	—	±	±	+	±	±	+
潤管部		—	±	±~+	+	±~±	±	+

第14表 十二指腸における分布表

臓器		時間						
		1/2	1	3	6	12	24	連続投与
粘膜層	上皮細胞	++	+++	+++	++	++	±	++
	杯状細胞	±	±	±	++~++	+	—	++
	固有層	++~+++	+++	+++	++	++	±	++
粘膜下組織		+	+++	+++	++	++	±	++~+
筋層(毛細血管)		++	+++	+++	++	++	±	+
血管	壁	±	++	++	+	±	±	+
	腔	+	++	++	±	±	±	±
漿膜		—	—	—	—	—	—	±

多量であつて、粘膜層上皮細胞には30分目は中等量、1時間目～3時間目は大量、6～12時間目中等量を示し、固有層では30分目稍々大量～

中等量、1時間目稍々大量、3～12時間目に中等量を示し、粘膜下組織主として十二指腸腺に1時間目～3時間目大量、6～12時間目中等量

を認めた。

(6) 小腸における臭素分布 (第15表)

小腸においては十二指腸と大体同様の分布を示すが時間的移動を認め、3~6時間目が最高値を示すようになる。

(7) 大腸における臭素分布 (第16表)

大腸においては粘膜層上皮細胞に12時間目小

量, 24時間目小~微量, 杯状細胞には6~12時間目小量, 24時間目小~微量, 粘膜下淋巴小結節には6時間目小~微量, 12~24時間目小量となる。連続投与の場合, 粘膜上皮, 杯状細胞に中等量, 粘膜下淋巴小結節に小~微量を認めた。

(8) 肝臓における臭素分布 (第17表)

第 15 表 小腸における分布表

臓 器		時 間							連続投与
		1/2	1	3	6	12	24		
粘 膜 層	上 皮 細 胞	++	+++	+++	+++	++	+	++	
	杯 状 細 胞	±	±	+	+	±	+	++	
	固 有 細 胞	++	++	+++	+++	+++	++	++	
粘 膜 下 組 織		+	++	+++	+++	+	+	++~+	
筋 層 (毛 細 血 管)		±	+++	+++	+++	++	+	+	
血 管	壁 腔	±	±	++	+++	++	±	+	
		±	±	+	+	+	±	+	
漿 膜		-	-	-	-	-	-	±	

第 16 表 大腸における分布表

臓 器		時 間							連続投与
		1/2	1	3	6	12	24		
粘 膜 層	上 皮 細 胞	-	-	±	±	+	++~±	++	
	杯 状 細 胞	-	-	±	+	+	++~±	++	
	固 有 層	-	-	±	±	±	±	±	
粘 膜 下 組 織	淋 巴 小 結 節	-	-	±	±~+	+	+	±~+	
	血 管 壁	-	±	±~+	±~+	+	±	±	
筋 層		-	-	-	±	±	±	±	
漿 膜		-	-	-	-	-	-	±	

第 17 表 肝臓における分布表

臓 器		時 間							連続投与
		1/2	1	3	6	12	24		
肝 星 中 心	細 胞	±	+	++~+++	+++~+++	+++	+++	+++	
	芒 刺 細 胞	±	+	+++	+++	+++	++	+++~+++	
	静 脈 壁	+	+	+	+	+	±	+	
グ リ ソ ン 氏 鞘	結 締 織	-	±	±	±	±	±	±	
	動 脈 壁	-	±	±	±~+	±	±	±	
	静 脈 壁	±	±	±	±~+	±	±	±	
	胆 管 壁	-	-	±	+	+	±	±	

肝臓においては先ず星芒細胞には1時間目小量, 3時間目より12時間目まで大量, 24時間目中等量を示し, 肝細胞では1時間目小量, 3時間目稍々大量~中等量, 6時間目大量~稍々大量, 12時間目大量となり, 24時間目は稍々大量に減ずる. 胆管壁には6時間目より著明に認められ小量の分布を示す. 肝小葉中心層と周辺層の比較は, 前者は12時間目まで遙かに優位であつて, 24時間目には両者同量となる. 連続注射

においては肝細胞に大量, 星芒細胞に大量~稍々大量で, 肝小葉中心層及び周辺層は共に大量の分布を示す.

(9) 胆嚢における臭素分布

胆嚢においては粘膜層上皮細胞に6時間目に小量を認めそれ以後24時間目まで出現する. 連続投与の場合には中等量の分布を示す.

(10) 膵臓における臭素分布 (第18表)

膵臓において, 腺細胞に3時間目に小量, 6

第18表 膵臓における分布表

臓器		時間							連続投与
		1/2	1	3	6	12	24		
外分泌部	腺細胞	—	±	+	++~+	++~+	++~±	++	
	胞心細胞	—	±	±	+	++~±	±	±	
	小葉間結締織	—	±	±	±	±	±	±	
	導管壁腔	—	±	±	+	+	±	++~±	
膵小島		—	—	—	±	±	±~±	±	

第19表 肺臓における分布表

臓器		時間							連続投与
		1/2	1	3	6	12	24		
気管枝	気管枝腔	—	—	—	±	±	±	±	
	気管枝上皮	—~±	±	±	±	±	±	±	
	潤管部上皮	±	±	±	±~+	+	±	±~+	
	附属粘液腺	—	—	—	—	±	±	±	
	周囲結締織	—	—	—	±	±	±	±	
	気管枝軟骨	—	—	—	—	±	±	±	
	周囲淋巴腔	—	—	±	±	±~+	±	±~+	
	気管枝筋	—	—	—	—	—	—	—	
	淋巴濾胞	—	—	±	±	±	±	±~+	
肺動脈	壁腔	±	±	±~+	±~+	±	±	+	
	腔	±	++~+	+	±	±	—	—	
肺靜脈	壁腔	±	±	+	±	±	±	±	
	腔	—	±	±	±	±	±	±	
肺胞	上皮細胞	±	±	±~+	+	++~±	±	±~+	
	腔毛細管	—	—	—	±	±	—	±	
肋膜	結締織	—	—	—	±	±	±	±	
	血管	±	+	+	+	±	±	±	

時間目～12時間目中等量～小量，24時間目は小～微量となる。膵小島においては12～24時間目に微量を示しその部位は，島周辺部の所謂 Complex neuro-insulaire の部分に認められた。連続投与の場合は，腺細胞に中等量，膵小島に微量を認めた。

III. 呼吸器系 (肺臓)

(11) 肺臓における臭素分布 (第19表)

肺臓においては，気管枝潤管部に6時間目に小～微量，12時間目小量。周囲淋巴腔に12時間

目小～微量。肺胞上皮細胞には3時間目に小～微量，6時間目に小量，12時間目小～微量となる。その他は微量～痕跡である。気管枝潤管部及び周囲淋巴腔は化学的感受帯である。

IV. 泌尿器系 (腎臓，膀胱)

(12) 腎臓における臭素分布 (第20表)

腎臓においては，主部細尿管に最も多く，6時間目に中等～稍多量，12時間目大量，潤管部にては6時間目中等量。12時間目稍多量，24時間目小量。腎小島においては6時間目に中

第20表 腎臓における分布表

臓 器		時 間						
		½	1	3	6	12	24	連続投与
糸 球 体	ボーマン氏囊	—	—	—	—	±	—	±
	毛細血管係蹄	—	±	±	±～+	±	±	±～±
細 尿 管 部	主 部	—	±	±	++～+++	+++	+	+++
	係 蹄 部	—	—	—	±	±	±	±
	潤 管 部	—	±	±	++	+++	+	+++
	集 台 部 (管腔)	—	—	±	±	±～+	±～±	±
	毛 細 血 管 間	—	±	+	+	±～++	±	±～±
髓 質 血 管 壁	—	±	±	+	±～++	±	+	
腎 小 島	—	±	±	±～++	++～+++	±～±	++	

等～小量，12時間目に稍多量～中等量。毛細管係蹄部には6時間目小～微量を示す。連続投与にては主部大量，潤管部大量，腎小島稍多量，糸球層毛細血管係蹄部小～微量を示す。腎小島は化学的感受帯といわれている。

(13) 膀胱における臭素分布

膀胱においては粘膜上皮細胞に12時間目に小～微量を認める。連続投与においては小量の分布を示し臭素の尿中への排泄を示す。

V. 内分泌系 (脳下垂体，甲状腺，副腎)

(14) 脳下垂体における臭素分布 (第21表)

脳下垂体においては，前葉において3時間目

第21表 脳下垂体における分布表

臓 器		時 間						
		½	1	3	6	12	24	連続投与
前 葉	実 質 細 胞	—	±	+	±～++	++	±	++
	毛 細 血 管	±	±	±	++	±	±	+
	結 締 組 織	—	±	±	+	+	±	+
後 葉	グ リ ヤ 組 織	—	—	—	—	—	—	±
	血 管 壁 腔	±	±	±	±	±	±	±
		—	—	±	±	±	±	±

に少量。6時間目中等量～少量、12時間目中等量である。後葉グリヤ組織には陰性である。連続投与の場合は、実質細胞に中等量、グリヤ組織に微量を認めた。

(15) 甲状腺における臭素分布 (第22表)

甲状腺においては、濾胞上皮細胞に1時間目微量、3時間目少量、12時間目に中等量～少量、24時間目は少量である。膠様質には1時間目微量、3時間目中等～少量、6時間目中等量、12時間目大量～稍々大量で最高値を示し、24時間

目に中等量～少量で高率を示している。連続投与の場合は比較的攝取量少なく濾胞上皮細胞は中等量、膠様質は稍々大量であつた。

(16) 副腎における臭素分布 (第23表)

副腎においては皮質に多く認められ、それは糸毬層に3時間目に少量、6～12時間目に中等量～少量を示し、索状には3時間目に小～微量、6時間目に少量、12時間目に中等量～少量を、網状層においては6時間目に少量、12時間目に微量を認める。

第22表 甲状腺における分布表

臓器		時間							連続投与
		½	1	3	6	12	24		
間質	結締織	—	±	±	±	±	±	±	
	濾胞上皮	±	±	+	+	++~++	+	++	
	膠様質	—	±	++~++	++	+++~+++	++~+	+++	
血管	壁	—	±	±	+	+	±	±	
	腔	—	±	±	±	±	±	±	

第23表 副腎における分布表

臓器		時間							連続投与
		½	1	3	6	12	24		
被膜		—	—	—	±	±	±	—	
皮質	糸毬層	±	±	+	++~++	++~+	±	++	
	毛細血管	±	±	±~+	+	±	±	+	
	索状層	—	±	±~+	+	++~++	±	+	
	毛細血管	—	±	±	+	±	±	±	
	網状層	—	±	±	±~+	±	±	±~+	
髄質	髓質細胞	—	—	±	±	±	±	±	
	血管	—	±	+	±	±	±	±	

VI. その他 (睾丸, 筋肉, 皮膚)

(18) 睾丸における臭素分布

睾丸においては殆んど陰性であつて、連続投与の場合セルトリ氏細胞に小～微量である。

(19) 筋肉における臭素分布

筋肉においては12時間目に最高で中等量～少量である。

(20) 皮膚における臭素分布

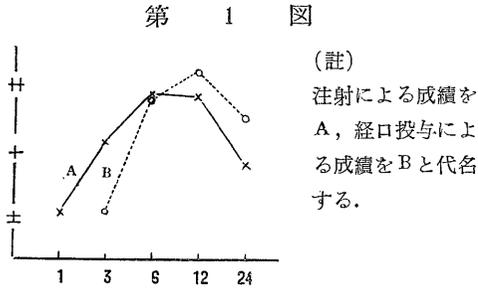
皮膚においては網状層に3～12時間目微量を認めるのみである。

第4章 総括及び考按

以上の結果を総括するに、(I) 私の創案した 臭素の組織化学的証明法によつては、健康なる

正常マウスの各臓器に臭素を証明しなかつた。
 (II) 注射及び経口的投与と実験における結果を比較総括すると次のようになった。

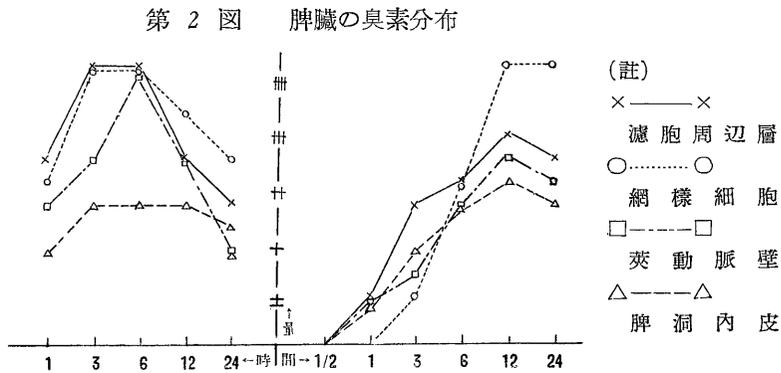
(1) 尿中への臭素排泄状態 (第1図)



倉次²⁰⁾ E. Frey¹²⁾ は投与した臭素は、尿中に非常に多く排泄せられるが、その排泄は緩慢であると述べている。第1図は注射 A, 及び経口的投与 B による尿中臭素排泄状態のグラフである。A においては6~12時間目が最高で中等量~少量, B においては12時間目が最高で中等量を認め, A, B 共に24時間目にも相当量排泄を行つており, 臭素の排泄は緩慢であると思われる。

(2) 臓器内臭素分布状態

i) 脾臓における臭素分布状態 (第2図)



臭素投与によつて, Walter Nell (1941)¹⁵⁾, Wallace & Brodie¹³⁾ 及び Weir & Hastings¹⁴⁾ 等は脾臓に相当に多量に攝取すると述べている。第2図において, A では3~6時間目に最高位を示し, それは濾胞周辺層, 網様細胞, 及び莢動脈壁である。B においては12~24時間目に多量で, それは網様細胞で大量の分布を示し, 次いで濾胞周辺層, 莢動脈壁の順に減じている。濾胞周辺層及び莢動脈壁は脾臓における化学的感受帯であると私共は考えているが, これらの部分に臭素の分布が多量であることは興味深い。

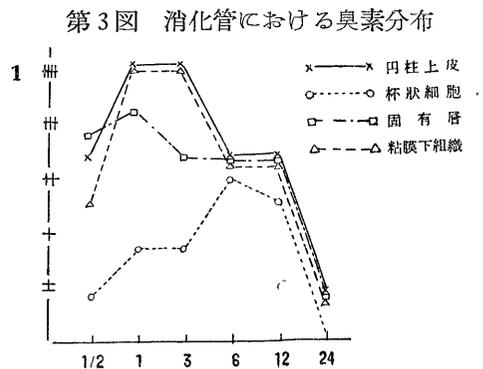
ii) 消化器系について

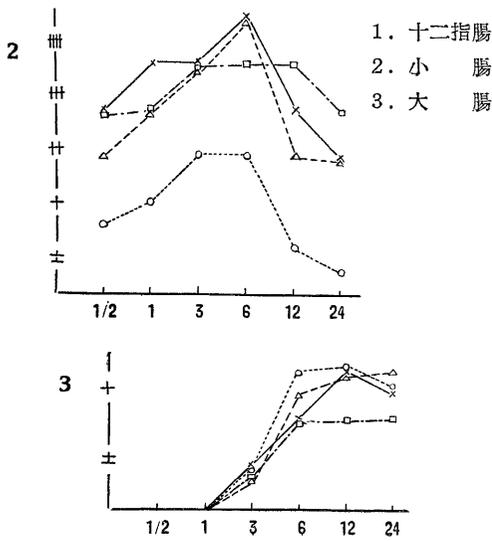
a) 注射の場合の胃における分布

胃においては旁細胞に親和性をもつて, 臭素の分布を微量に認める。これは旁細胞より塩酸が排泄せられるのに, 臭素が微量混じて排泄せ

られるものと考えられる。E. Frey¹²⁾ は, 胃液中の塩酸が注射された臭素に代えられることが非常に多いと述べていることから, 恐らく塩酸の塩素の代りに臭素が排泄せられるものであろう。

b) 経口的投与後の十二指腸, 小腸, 大腸における臭素攝取状態 (第3図)

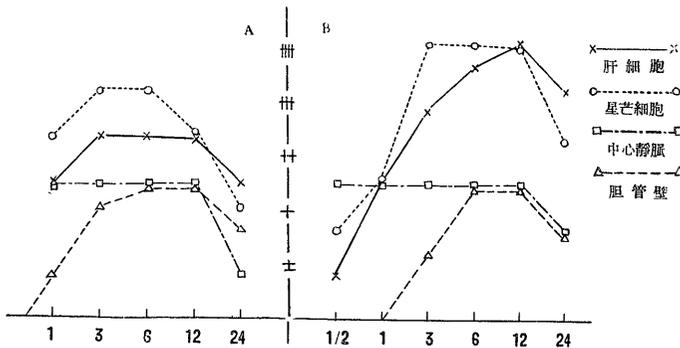




第3図〔1〕は十二指腸で、1～3時間目が最高で大量を示し、それは粘膜上皮細胞及び粘膜下組織(十二指腸腺)で、次いで固有層に多い。〔2〕は小腸の分布で、6時間目に最高値を示し、粘膜上皮細胞、粘膜下組織に大量を認めた。固有層においては稍々大量である。〔3〕は大腸で臭素分布は僅少であるが、杯状細胞における摂取が日立ち6～12時間目に少量の分布を示す。従つて経口的に投与せられた臭化加里は、大部分十二指腸及び小腸において6時間以内に単層円柱上皮細胞から吸収せられたことを示す。

iii) 肝臓における臭素分布

第4図 肝臓の臭素分布



A. Ellinger & Kotake (1911)²¹⁾は臭素投与

後最も多量に臭素を攝取し保有する臓器は肝臓であるといひ、吉富¹⁰⁾も同様のことを述べている。私の実験成績においても臭素攝取は迅速で而も多量であつて、特に経口的投与において多い。第4図においてAは、3～6時間目が最高でそれは星芒細胞、次いで肝細胞である。Bにおいては主として6～12時間目に多量で、やはり星芒細胞及び肝細胞であるが、星芒細胞では排泄は迅速である。肝小葉周辺層及び中心層の臭素分布の比較は、A、B共に6時間目までは中心層に遙かに多量であつたが、12～24時間目になると両層大体同分布量を示す。周辺層における臭素攝取部位は主として化学的感受帯といわれている小胆管潤管部である。又胆管壁ではA、B共に6～12時間目に少量の分布を示し臭素の胆汁への排泄を著明に示す。丸野(昭3)²²⁾は胆汁への臭素排泄は塩素に次いで盛んであると述べているが、私の成績も同様な所見を示している。

iv) 膵臓における分布は、A及びB共に大した変化はなく、主として外分泌部腺細胞に中等量を認め、内分泌部膵小島には、膵臓における化学的感受帯といわれる Complex neuro-insulaire 部位に微量に認められた。

v) 肺臓においては E, Frey, Wallec & Brodie, Wier & Hastings 及び Walter Nell によれば臭素の攝取は多量であると述べているが、私の実験成績では他の臓器に比して多いとは思

われぬ。即ち、A及びB共大体同様であつて肺胞上皮細胞、気管枝潤管部並びに周囲淋巴腔(この二者は化学的感受帯である。)に少量の分布を認めるに過ぎない。

vi) 腎臓の臭素分布状態(第5図)

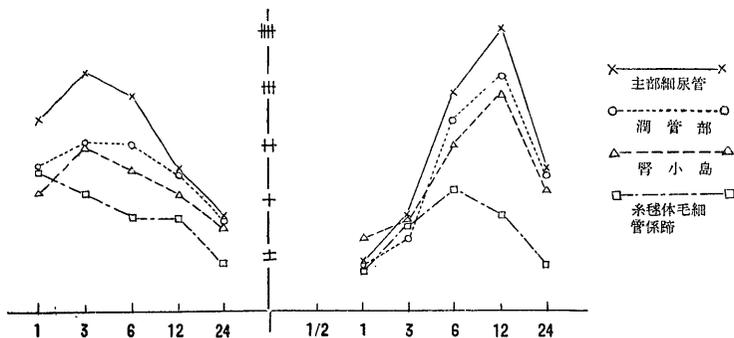
腎臓の臭素攝取は多量である。投与した臭素量の大部分は尿中に排泄せられるからであ

る。先ずAにおいては3時間目が最高であつて

主部細尿管に稍々大量の分布を示す。次いで潤管部及び腎小島に中等量～少量を認め、Bにおいては12時間目が最も多量の分布を示し、主部細尿管に大量、次いで潤管部、腎小島の順に減ずる。従つて注射の場合は3時間目が、経口的

投与の場合は12時間目が腎臓よりの臭素排泄の最盛期であることが考えられる。又腎小島は腎臓における化学的感受帯であると私共は考えているが、この部分に臭素の攝取が相当に多いことは注目に値することと思う。

第 5 図 腎臓における分布



vii) 脳下垂体における臭素分布

脳下垂体と臭素との関係は非常に研究せられて色々意味付けられて来た。Kuriaki (昭12)²³⁾, 安達¹⁰⁾, Zondeck u Bier⁸⁾ Ucko (1934)²⁴⁾ Kuranami (1932)²⁵⁾, Dixon (1935)²⁶⁾, Neufeld (1937)²⁷⁾等の報告が見られる。而して脳下垂体中に正常に存在する臭素量は血液の臭素含有量と略々同量であることが明らかとなり、現在においては脳下垂体が臭素の生理作用に重要な働きをなすとは信じ難い。

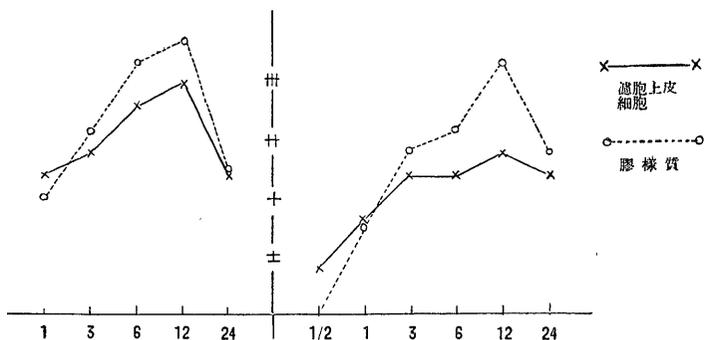
私の実験においては、前葉実質細胞にのみ臭素の攝取せられるのを認め、後葉グリヤ組織に

は認めなかつた。従つて脳下垂体前葉の実質細胞は、少なくとも臭素に親和性があるものと思われる。

viii) 甲状腺における臭素分布 (第6表)

甲状腺と臭素の関係は非常に密接である。臭素が初めて発見されたのは甲状腺からで、それ以来、臭素と甲状腺の問題が多く学者、研究者によつて取扱われ、安達¹⁰⁾は甲状腺における臭素の含有量は他のすべての臓器よりも多いと述べ、又 Neufeld²⁷⁾は甲状腺が他の臓器よりも幾分臭素含有量が多いことを示したが、しかし臭素が甲状腺の生理作用に重要な働きがあると

第 6 図 甲状腺における臭素分布



いうことは断定出来ない。

私の実験成績では他の臓器に比して多量に攝取せられており、特にAでは6~12時間目に多く、膠様質に最高大量を示し、次いで濾胞上皮細胞に多い。Bでは12時間目に多く膠様質内に大量~稍c大量、濾胞上皮細胞に少量の分布を認めた。又A、B共に初期においては濾胞上皮細胞に多く、後に膠様質に多く現われるようになる。而して24時間目には共に少量に減じ、迅速に排泄せられることが考えられる。

ix) 副腎における臭素分布

副腎においてAは1~3時間目、Bにおいては6~12時間目が最高で、共に皮質における糸

毳層に最も多く、次いで索状層、網状層の順である。臭化加里はリポイド親和性が強いいため索状層に比較的多いことは説明出来る。

x) 筋肉においては、Joxopus が投与臭素の37%が筋肉に移行するといひ、E. Frey も筋肉に多く攝取せられると述べているが、私の実験成績では少量の分布に過ぎなかつた。

xi) 皮膚においては、Walter Nell¹⁵⁾、E. Frey¹²⁾、Wallace u Brodic¹³⁾、Weir & Hastings¹⁴⁾及び Joxopus¹¹⁾等が、相当に多量の臭素を攝取すると述べているが、私の実験成績では、唯真皮における網状層に微量を認めたに過ぎない。

第5章 結

私は臭素に対するフルオレッセインを試薬とする新しい組織化学的証明方法を創案したので、これを使用して、5%臭化加里 0.5c.c. を腹腔内注射、又10%臭化加里 1c.c. を経口的にマウスに投与し、各臓器内の臭素分布を時間的に追求して次の如き結論を得た。

(A) 腹腔内注射の場合の臭素攝取状態の多い臓器より列記すれば、脾臓、甲狀腺、肝臓、腎臓、副腎、脳下垂体、膵臓、肺臓、筋肉、皮膚であつた。

(B) 経口的投与の場合は、肝臓、十二指腸、脾臓、小腸、腎臓、甲狀腺、副腎、脳下垂体、膵臓、肺臓、筋肉等であつた。而して、経口的に投与された臭化加里は大部分十二指腸並びに小腸において吸収せられることを認めた。

(C) 臭素の排泄は大部分腎臓より尿中へ、又

論

一部分は胆汁へ、微量ながら腸管、唾液腺、皮膚より行われることを認めた。

(D) 私共教室同人が提唱している化学的感受体系統(広汎性内分泌系統)学説によれば、脾臓における濾胞周辺層及び莖動脈壁、腎臓における腎小島、肺臓における気管枝潤管部並びに周囲淋巴腔、膵臓における所謂 Complex neuro-insulaire 部位、唾液腺における導管潤管部等は化学的感受帯であるといわれるが、これらの部位に相当量の臭素攝取を認めたことは、この学説に実験的証明の一端を行つたものと思考する。

稿を終るに当り、恩師石川教授の御指導と御校閲の勞を深謝し、併せて御鞭撻せられたる池田医專教授に感謝の意を表す。(昭24. 1. 1)

文

II 第3編

- 1) **Dario-BaIdi** : Bernhardt u. Ucko : Biochem. Beitschr. 155. (1926) より
 2) **Pribran** : Z. Phys. Chem. 49, 457. (1906)
 3) **Lobat** : Leipert : Biochem. Z. 280, 416. (1935) より
 4) **Guareschi** : Z. anal. chem. 52, 451. (1913)
 同, 同, 53, 490. (1914)

献

- 5) **Pillat** : Z. Physiol. Chem. 108, 158. (1919)
 6) **Damicus** : Bull. sc. Pharmacol. 28, 37. 85. (1921)
 7) **Bernhardt u Ucko** : Biochem. Beitschr. 155. (1926)
 8) **Zondeck u Bier** : Klink. Wochenshr. 11, 15. (1932)
 9) 倉次 : 日本内科学会雑誌, 第11巻, (昭8)
 10) 安達 : 日本公衆保健協会雑誌, 18巻, 11,

- 12号。(昭17) **11) Joxopeus** : Arch. Exp. Path. u Pharm. 149, 263. (1930)
- 12) E. Frey** : 同上 187, 278. (1937)
- 13) Wallace u Brodie** : J. Pharm. & Exp. Therap. 65, 214. (1939) **14) Weir & Hastings** : J. Biol. Chem. 129, 548. (1939)
- 15) WalterNeil** : Brun's Beitrage Klink Chirurgie 171, 206. (1941) **16) 吉富** : 日新医学, 第6卷, 565頁. (大5) **17) 有馬** : 長崎医学会雑誌, 14卷, 4号, 576. (昭11)
- 18) Pincussen u Romann** : Biochem. Z. 207, 416. (1929) **19) 近藤** : 精神々経学雑誌, 49卷, 6号, 259. (昭16) **20) 倉次** : J. Biochem. 15, 2. (昭7) **21) A. Ellinger & Kotake** : Arch. Exp. Phath. u Pharm. 65. (1911) **22) 丸野** : 実験消化器病学, 第3卷, 939. (昭3.4) **23) Kuriaki** : Japan. J. Med. Sci. IV Pharm. 10, 1. (昭12)
- 24) Ucko** : Compt. rend. soc. biol. 116, 48. (1934) **25) Kuranami** : J. Biochem. 15, 205. (1932) **26) Dixon** : Biochem. J. 29, 86. (1935) **27) Neufeld** : Campt. J. Res. 15, 132. (1937)
- その他**
1. Annual Review of Biochem. Vol V, 285. (1936)
 2. マッカラム著, 東大生化学訳 : 栄養新説, 296頁. (昭16)
 3. 植物及動物, 第9卷下半期, 559頁. (昭16)
 4. 森島 : 薬物学.
 5. 林 : 薬物学.
 6. 高瀬 : 化学構造と生理作用.