

白血病細胞の糖代謝に関する研究

第 1 編

諸種正常マウス脾の呼吸解糖値について

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

副 手 深 津 栄 一

[昭和42年6月28日受稿]

目 次

第1章 諸 言	第3節 RF系マウス脾の呼吸解糖値
第2章 予備実験	第4節 C ₃ H ₁ F系マウス脾の呼吸解糖値
第3章 実験材料並びに実験方法	第5節 DBA系マウス(生後2ヶ月)脾の呼吸解糖値
第1節 実験動物	第6節 DBA系マウス(生後5ヶ月)脾の呼吸解糖値
第2節 実験材料の調整	第7節 DBA系マウス(生後12ヶ月)脾の呼吸解糖値
第3節 浮游液	第8節 脾重量について
第4節 実験装置	第9節 小 括
第5節 測定開始までの時間	第4章 総括並びに考按
第6節 脾重量	第5章 結 語
第7節 代謝係数	
第4章 実験成績	
第1節 C ₅₈ 系マウス脾の呼吸解糖値	
第2節 AKR系マウス脾の呼吸解糖値	

第1章 緒 言

マウスの白血病の原因としては系統により自然発生がみられる他に、化学物質、ホルモン、放射線、ウイルス等が知られているが、白血病の本態に関しては Furth¹⁵⁾、緒方⁶⁶⁾等の提唱する腫瘍説が有力である。白血病腫瘍説という立場をとる以上その原発部位が問題となるが、マウスに於ける白血病の発症乃至その進展過程を論じたものは少く、Potter³²⁾らの C₅₈系マウスに於いてリンパ腺の前白血病期に於ける組織学的変化、Mac Endy²⁶⁾の RF系マウスに於ける X線照射及びメチルコラントレン塗布併用によるリンパ性白血病初期のリンパ腺及び脾の組織学的変化等の業績がみられるにすぎない。また最近教室岡田⁶⁾は雑系及び DBA系マウスのメチルコラントレン誘発リンパ性白血病についてその初発部位が脾であることを組織培養法を応用して見出している。

さて、体細胞が生命を維持しその機能を遂行するにあたって要するエネルギーは高エネルギーの磷酸結合に存し、呼吸解糖作用がその主役を演じている。この呼吸により供給されるエネルギーと解糖により供給されるエネルギーの割合は組織細胞の成熟度等により異なることが Warburg⁵¹⁾⁵²⁾の広汎な研究によつて初めて明らかにされた。即ち彼は正常組織、胎生組織、腫瘍組織について呼吸解糖作用を測定し、それぞれ特徴的な代謝を示すことを見出した。それ以来この方面において多数の報告がみられる。

一方、末梢血液ならびに造血組織としての骨髓、リンパ腺、脾、胸腺等における呼吸解糖作用の検索は造血臓器の疾患、就中血液疾患の原因究明に資する所大なることは論をまたない。末梢白血球の呼吸解糖作用については 1911年 Grafe⁷⁾により初めて正常ならびに白血病患者の酸素消費量が測定され、次いで 1923年 Bürger⁸⁾により白血病患者の末梢血

液の解糖能が測定された。その後 Daland and Isaacs¹¹⁾, Barron and Harrop³⁾, Glover, Daland and Schmitz¹⁶⁾, Soffer and Wintrobe⁴⁰⁾ 等により相次いで報告がみられた。本邦においては1935年勝沼⁵⁸⁾が健康人及び白血病患者の末梢白血球の代謝様式について初めて論じた。骨髓については Schretzenmayer and Bröcheler⁴¹⁾, Bock and Felix⁶⁾, Allegri and Ferrata¹⁾, 津田⁶²⁾, 永井⁶³⁾, 教室の国延⁶⁰⁾, 真田⁶¹⁾ 等による健康人並びに白血病患者についての研究がある。さらにリンパ腺についても Victor and Potter⁴³⁾⁻⁴⁹⁾, Hall and Furth¹⁸⁾, Burk et al⁹⁾ 等のマウスに関するもの, Jackson²¹⁾ らの人に関する報告がみられるにすぎない。また脾の呼吸解糖作用については、僅かに藤田¹⁴⁾による正常ラッテ, Burk⁹⁾らの RF 系マウスについての報告のみである。殊に正常マウス脾の系統別及び年令別等についての検索は未だ報告をみない。一方マウスの実験白血病としてのリンパ性白血病においては、リンパ組織の一部である脾が白血病発生に関し重要な位置を占めることは岡田の論文より明白である。茲において著者は白血病発生を生化学的に解明する目的で脾の呼吸解糖作用を測定することとした。本論文においては白血病好発系とされる C₅₈ 系及び AKR 系マウス, 嫌発系とされている RF, C₃Hf, DBA 系マウスの合計5系統のマウスについて系統別, ならびに DBA 系マウスの年令別による脾の呼吸解糖作用を測定し, その結果得られた興味ある知見について報告する。なお予備実験として, メチルコラントレンによる DBA 系マウスの年令別の白血病発生率につき検索した。

第2章 予備実験

DBA 系マウスのメチルコラントレンによる年令別の白血病発生率を検索するため次の実験を行った。

実験動物：岡山大学医学部マウスコロニー由来の生後2ヶ月及び生後12ヶ月の DBA 系マウスを使用した。

塗布材料：英国 L. Light & Co., Ltd 製の 20-Methylcholanthrene の 0.5% Benzene 溶液を用いた。

塗布方法及び期間：末梢血液像の検索により、白血病の発生がみられるまで（最高4ヶ月間）マウス背部皮膚に週2回宛塗布した。メチルコラントレン（以下 MC と略す）の1回塗布量は約 1mg である。

実験成績：白血病の診定には末梢血液像, autopsy, 組織学的検査（肝, 脾, 骨髓, リンパ腺）, 及び教室考案の組織培養法によつた。白血病発生率は表1の如く, 生後2ヶ月群では32例中23例, 71.8%においてリンパ性白血病が発生したのに反し, 12ヶ月群では11例中1例も発生しなかつた。生後2ヶ月群の白血病発生迄の期間は4ヶ月の観察期間において MC 塗布開始後最短8週, 最高17週で, 平均11.2週間であつた。

表1 DBA 系マウスの MC による年令別白血病発生率

			リンパ性 白血病	骨髓性 白血病
DBA 2ヶ月 群	♂	15	10	0
	♀	17	13	0
DBA 12ヶ月 群	♂	5	0	0
	♀	6	0	0

第3章 実験材料並びに実験方法

第1節 実験動物

生後2ヶ月, 5ヶ月及び12ヶ月の正常 DBA 系マウス各10例, ならびに生後5ヶ月の正常 C₅₈, AKR, C₃Hf, RF, DBA 系各10例につき脾の呼吸解糖作用を測定した。体重を測定後, 尾静脈より採血して末梢血液像（血色素量, 赤血球数, 白血球数, 分類）を検索し, 屠殺後 autopsy により白血病性変化のないことを確認した。

第2節 実験材料の調整

マウスは頸骨脱臼により屠殺後, 直ちに開腹し各臓器に白血病性変化のないことを確認した後脾摘し, 予め用意せるリングル液中に浮遊させよく洗滌する。次いでピンセットとハサミで脾の表面の皮膜を出来るだけ除去する。しかる後, 濾紙にてリングル液を取去り, 化学天秤により脾重量を測定する。次に広さ 8×15mm, 深さ 0.3mm の窪みをもつたスライドガラスと普通のスライドガラスならびにエーテルでよく清拭した 0.08mm の厚さの安全剃刃を用意する。脾を窪のあるスライドガラスの窪に置き, 一方のスライドガラスで上方より軽く脾を圧迫しながら安全剃刃を前後に動かし窪の上を滑らす。かくしてその窪の中に載切さした脾組織片をピンセットで取出し, リングル液中に浮遊させておく。このようにして均等の厚さをもつた 0.5mm 以下の所謂限界厚内の切片を作製することが出来る。また脾切片

にて脾スタンプ標本を作製し、乾燥後 May-Giemsa 染色を行つて脾細胞像を観察した。

第3節 浮游液

浮游液はリンゲル重曹液を使用した。その組成は次の如くである。

$$\begin{array}{l} \text{A液} \left\{ \begin{array}{l} 9.0 \text{ g/l NaCl } 100.0 \text{ cc} \\ 11.5 \text{ g/l KCl } \quad 2.0 \text{ cc} \\ 12.2 \text{ g/l CaCl}_2 \quad 2.0 \text{ cc} \end{array} \right. \\ \text{B液} : 13.0 \text{ g/l NaHCO}_3 \end{array}$$

予めA液は作製しておきB液は測定前調整する。呼吸作用測定用にはA液100cc, B液2ccを混和し、解糖作用測定にはA液100cc, B液20ccを混和し、さらに0.2%の割合になるように glucose を加える。

第4節 実験装置

呼吸解糖作用は Warburg 検圧計を用い藤田⁶⁶⁾の方法に従つて直接法により測定した。検圧容器は内容約10cc内外の円錐容器を用い、主室内の浮游液は呼吸作用測定には1cc, 解糖作用測定には1.3ccを容れ、さらに前者には副室に10% KOH 0.3ccを入れて炭酸ガスを吸収せしめた。測定に際して切片を軽く濾紙に触れさせ附着せるリンゲル液を可及的に吸収せしめて、容器内液量の増加による容器恒数の変化を防いだ。容器を検圧計に装着した後に充填するガスは、充分な液相気相間のガス平衡を得んがため1ヶの容器につき浮游液を振盪しつつ約2lを通じた。呼吸作用測定には酸素を、好気性解糖作用測定には5% CO₂ in O₂を、嫌気性解糖作用測定には5% CO₂ in N₂を使用した。恒温槽の温度は37.5°C, 振盪回数毎分120回, 振巾5cmとし、15分間の予備振盪の後検圧を開始し、10分毎に60分迄のガス圧の変化を計測した。

第5節 測定開始までの時間

以上の操作は可及的無菌的に行い、マウス屠殺後検圧開始までは平均約60分である。

第6節 脾重量

検圧終了後主室内内容を試験管内に移し、3000回転15分間遠心沈澱する。上清を捨て内容物を秤量ビンに移し、50~60°Cの恒温電気乾燥器に10時間放置する。水分が完全にとれた後12時間デシケータ中に入れてさらに乾燥せしめ、取出して後直ちに密栓して、化学天秤で0.1mgの単位まで秤量し脾の乾燥重量とした。本実験における脾乾燥重量は5~8mgである。

第7節 代謝係数

呼吸値は脾乾燥重量1mgにつき1時間に消費し

た酸素量(cmm)を正の数で表わし、好気性及び嫌気性解糖値も同様の条件で発生せる炭酸ガス量(cmm)を示すものであり、次式によつてそれぞれ算出される。

$$\text{呼吸値}(Q_{O_2}) = \frac{\text{消費せる酸素量}(cmm)}{\text{乾燥重量}(mg) \times \text{時間}(hr)}$$

$$\text{好気性解糖値}(Q_M^{O_2})$$

$$= \frac{\text{含酸素気中解糖作用により発生せる炭酸量}(cmm)}{\text{乾燥重量}(mg) \times \text{時間}(hr)}$$

$$\text{嫌気性解糖値}(Q_M^{N_2})$$

$$= \frac{\text{窒素中解糖作用により発生せる炭酸量}(cmm)}{\text{乾燥重量}(mg) \times \text{時間}(hr)}$$

第4章 実験成績

第1節 C₅₈系マウス脾の呼吸解糖値

生後5ヶ月のC₅₈系マウス10例についての成績は表2の如くである。即ちQ_{O₂}は最高9.4, 最低6.9, 平均8.22 ± 0.69 (P < 0.05), Q_{M^{O₂}}は最高4.6, 最低1.7, 平均3.20 ± 0.68 (P < 0.05), Q_{M^{N₂}}は最高9.9, 最低6.7, 平均8.38 ± 0.85 (P < 0.05)を示した。脾細胞像(表3)に於いてはリンパ球が大半を占めているが、個々の細胞成分の百分率とQ_{O₂}, Q_{M^{O₂}}及びQ_{M^{N₂}}との間には相関々係は見出し得なかつた。

第2節 AKR系マウス脾の呼吸解糖値

生後5ヶ月のAKR系マウス10例についての成績は表4の如くである。即ちQ_{O₂}は最高9.3, 最低6.6, 平均7.78 ± 0.55 (P < 0.05), Q_{M^{O₂}}は最高3.1, 最低1.2, 平均1.96 ± 0.38 (P < 0.05), Q_{M^{N₂}}は最高8.8, 最低5.7, 平均7.38 ± 0.66 (P < 0.05)を示した。脾細胞像(表5)においてはリンパ球が大半を占め、個々の細胞成分の百分率とQ_{O₂}, Q_{M^{O₂}}及びQ_{M^{N₂}}との間には相関々係は見出し得なかつた。

第3節 RF系マウス脾の呼吸解糖値

生後5ヶ月のRF系マウス10例についての成績は表6に示す如くである。即ちQ_{O₂}は最高9.4, 最低7.0, 平均8.67 ± 0.47 (P < 0.05), Q_{M^{O₂}}は最高2.8, 最低1.6, 平均2.26 ± 0.30 (P < 0.05), Q_{M^{N₂}}は最高9.1, 最低5.0, 平均6.81 ± 0.99 (P < 0.05)を示した。脾細胞像は表7に示す如くで、リンパ球が大半を占め、個々の細胞成分の百分率とQ_{O₂}, Q_{M^{O₂}}及びQ_{M^{N₂}}との間には相関々係は見出し得なかつた。

表 16 系統別マウス (生後5ヶ月) 脾の呼吸解糖値

	例数	呼 吸 値 (Q_{O_2})			好気性解糖値 ($Q_M^{O_2}$)			嫌気性解糖値 ($Q_M^{N_2}$)		
		平均値 ±標準偏差	信頼限界 ($P<0.05$)	有意差 ($P<0.05$)	平均値 ±標準偏差	信頼限界 ($P<0.05$)	有意差 ($P<0.05$)	平均値 ±標準偏差	信頼限界 ($P<0.05$)	有意差 ($P<0.05$)
C_{58}	10	8.22±0.92	±0.69	—	3.20±0.91	±0.68	—	8.38±1.13	±0.85	—
AKR	10	7.78±0.73	±0.55		1.96±0.51	±0.38		7.38±0.88	±0.66	
RF	10	8.67±0.63	±0.47		2.26±0.40	±0.30		6.81±1.32	±0.99	
C_3HF	10	8.14±0.92	±0.69		1.88±0.54	±0.41		6.25±1.19	±0.90	
DBA	10	7.75±0.66	±0.50		1.56±0.50	±0.37		5.90±0.45	±0.34	

表 17 年令別による DBA 系マウス脾の呼吸解糖値

	例数	呼 吸 値 (Q_{O_2})			好気性解糖値 ($Q_M^{O_2}$)			嫌気性解糖値 ($Q_M^{N_2}$)		
		平均値 ±標準偏差	信頼限界 ($P<0.05$)	有意差 ($P<0.05$)	平均値 ±標準偏差	信頼限界 ($P<0.05$)	有意差 ($P<0.05$)	平均値 ±標準偏差	信頼限界 ($P<0.05$)	有意差 ($P<0.05$)
2ヶ月	10	7.38±1.09	±0.82	—	2.26±0.58	±0.44	—	6.87±0.57	±0.43	—
5ヶ月	10	7.75±0.66	±0.50		1.56±0.50	±0.37		5.90±0.45	±0.34	
12ヶ月	10	7.85±1.79	±1.34		1.27±0.67	±0.50		6.03±0.71	±0.53	

が、5ヶ月群と12ヶ月群との間には有意差は認められなかった。 $Q_M^{N_2}$ は生後2ヶ月群が最高値を示して他の2群との間に有意の差がみられ、5ヶ月群は最低値を示したが、12ヶ月群との間には有意差は認められなかった。

第4章 総括並びに考按

生後5ヶ月の C_{58} , AKR, RF, C_3HF , DBA 系の5系統の正常マウスについて脾の呼吸解糖作用を測定し、DBA系マウスについてはさらに生後2ヶ月、5ヶ月、12ヶ月の月令別に脾の呼吸解糖作用を比較した。その成績を総括すると次の如くである。

1) Q_{O_2} は RF 系が最高であり次いで C_{58} , C_3HF , AKR, DBA 系の順に低くなる。しかし白血病好発系の C_{58} , AKR 系と嫌発系の RF, C_3HF , DBA 系との間には相関々係はみられない。DBA 系の年令別による Q_{O_2} の変動は加齢によつて増加の傾向がみられたが、推計学的に有意の差は見出せなかつた。

2) $Q_M^{O_2}$ は C_{58} 系が最高値を示し、以下 RF, AKR, C_3HF , DBA 系の順に低くなる。白血病好発系マウス C_{58} 系は他の4系統マウスに比し推計学的に有意の差をもつて高値を示すが、同じく好発系である AKR 系では嫌発系との間に有意の差は認められなかった。DBA 系の年令別による $Q_M^{O_2}$ は加齢と共に低下し、特に生後2ヶ月群では5ヶ月群、12

ヶ月群に比し有意の差をもつて高値を示した。

3) $Q_M^{N_2}$ は C_{58} 系が最高値を示し以下 AKR, RF, C_3HF , DBA 系の順に低下する。白血病好発系 C_{58} は嫌発系より有意差をもつて高値を示し、好発系 AKR も RF 系を除く他の嫌発系マウス C_3HF , DBA 系とは有意差をもつて高値を示した。DBA 系マウスの年令別の $Q_M^{N_2}$ は加齢と共に低下し、 $Q_M^{O_2}$ と同様2ヶ月群においては他群との間に有意の差がみられた。

4) 脾細胞像における各細胞成分の百分率と Q_{O_2} , $Q_M^{O_2}$ 及び $Q_M^{N_2}$ との間には相関々係は認められなかつた。

呼吸解糖作用による糖質代謝の研究は1924年 O. Warburg⁵²⁾ により始められて以来、多数の研究者により種々の正常並びに癌組織について検索されてきている。Warburg によれば正常組織は中等度の呼吸作用と低い好気性及び嫌気性解糖作用を有するのに反し、癌組織では低い呼吸作用と高い好気性及び嫌気性解糖作用を持つという。一方胎生組織では呼吸作用は正常組織との間に差がなく、嫌気性解糖作用のみが高いと述べている。即ち癌組織の糖質代謝の中で最も著明な変化は好気性並びに嫌気性解糖の盛んなことである。このことは多くの癌組織の生化学的特性の中ですべての癌に共通している点で重要である。

さて従来報告された諸家⁵⁰⁾ の成績によると静的

状態にある正常組織、例へば肝、脾、腎、甲状腺等の Q_{O_2} は 3.2~13.0 であり、解糖値は低く、 $Q_M^{N_2}$ は 5 以下、 $Q_M^{O_2}$ は殆んど 0 に近い。一方動的状态にある正常組織、例へばリンパ腺、脾、骨髓等においては Q_{O_2} 及び $Q_M^{O_2}$ は前者と略同様な値であるが、 $Q_M^{N_2}$ は前者より幾分高いが、胎生組織程でない。即ち同じ正常組織であつても動的状态にある組織即ち増殖の盛んな組織では静的状態の組織より $Q_M^{N_2}$ が高いことが知られている。ただ例外として大脳、網膜、腸粘膜、内分泌腺の 1 部等は正常組織でありながら異常に高い解糖作用を持つことが知られている。

正常末梢血液並びに造血臓器としての正常骨髓、リンパ腺、脾、胸腺等についても現在迄に幾多の研究があり、一般に高い解糖作用を有するとされている。末梢白血球に関しては 1911 年 Grafel¹⁷⁾ が初めて Bancraft ガス分析器を使用して白血球の呼吸作用を測定したが、Rona and Arnheim³⁵⁾ は白血球は赤血球に比して解糖能が大なることを報告し、次いで Mac Lean and Weir²⁷⁾ が白血球と赤血球の解糖能の比は 200 : 1 乃至 1000 : 1 であると述べている。Bakker²⁾ は家兎腹腔滲出液中の白血球(主に多核白血球)について測定し、 Q_{O_2} は中等度、 $Q_M^{O_2}$ 及び $Q_M^{N_2}$ は共に高値を示すと述べ、その代謝様式は腫瘍型であることを報告した。一方藤田¹⁴⁾ は白鼠の末梢白血球について Q_{O_2} 9.2、 $Q_M^{O_2}$ 2.6、 $Q_M^{N_2}$ 20.6 なる値を得、 $Q_M^{N_2}$ が著しく高く $Q_M^{O_2}$ の低いことより末梢白血球の代謝は胎生型に類似していることをみいだした。Fleischmann and Kubowitz¹³⁾ も同様の成績を報告している。一方正常人の白血球の代謝は Glover¹⁶⁾ らによれば腫瘍型を示すとされている。更に Soffer⁴⁰⁾ らは正常顆粒球の代謝は悪性腫瘍型に、正常リンパ球は正常組織に似た代謝様式を持つと報告した。本邦においては 1935 年 勝沼⁵⁸⁾ が健康人の好中球は $Q_M^{N_2}$ の亢進と $Q_M^{O_2}$ の存在することより悪性腫瘍型の代謝を行うのに対し、リンパ球は $Q_M^{O_2}$ が 0 であることをみいだしている。正常骨髓についての研究では、藤田¹⁴⁾ は家兎において Q_{O_2} 6、 $Q_M^{O_2}$ 9、 $Q_M^{N_2}$ 22 なる成績を報告し、解糖値の亢進は顆粒球系の細胞に起因すると述べた。教室清水⁶⁴⁾ は家兎では Q_{O_2} 4.90、 $Q_M^{O_2}$ 3.60、 $Q_M^{N_2}$ 7.63 であり、真田⁶¹⁾ は健康人骨髓穿刺液では Q_{O_2} 0.74、 $Q_M^{O_2}$ 0.57、 $Q_M^{N_2}$ 0.95 で、家兎及び健康人骨髓の呼吸解糖比 ($Q_{O_2} : Q_M^{O_2} : Q_M^{N_2}$) は略一致した値が得られるとし、骨髓の高い解糖作用は顆粒球系細胞に起因すると述べて

いる。しかし骨髓は顆粒球系細胞がその構成細胞成分の大部分を占めているとはいえ、赤芽球系、リンパ球系細胞等の混在したものであるためこれらの成績は純粋に特定細胞の代謝を表現したものであるといふことはできない。これに対しリンパ系組織としてのリンパ腺、脾、胸腺等は骨髓とは異なり、その大部分がリンパ球系細胞より構成されているため、正常リンパ球においてはリンパ性白血病の代謝究明に好適な組織といえる。リンパ系組織としてのリンパ腺、脾、胸腺等の呼吸解糖値は報告者により少しの差はあるが略一定した値が報告されている。例へば人⁵⁹⁾ 正常リンパ腺の Q_{O_2} 3.8、 $Q_M^{O_2}$ 2.2、 $Q_M^{N_2}$ 4.7 であり、一方白鼠¹⁴⁾ 脾では Q_{O_2} 13、 $Q_M^{O_2}$ 0、 $Q_M^{N_2}$ 9 である。

さて動物の年齢差による各組織の呼吸解糖作用に関する報告はすでに幾つかみられるが、リンパ系組織と白血病発生との関係を呼吸解糖面より検索したものは Victor⁴³⁾ らの報告をみるにすぎない。即ち Victor らは種々の系統マウスのリンパ腺について、年齢別の呼吸解糖作用を測定し、呼吸解糖値と白血病発生との関連について検索した。白血病好発系マウス C₅₈ 系と嫌発系マウス Storrs-Little, Dbr, 89, Bagg-albino 系において呼吸値は全系統マウス共幼若群が成熟群より高値を示したが、好発系と嫌発系との間には有意の差が認められなかつたという。一般に組織の呼吸値と年齢との関係については加齢と共に呼吸値は低下するとされ¹²⁾¹⁹⁾²⁰⁾²⁶⁾ ているが、白鼠の胸腺⁵⁷⁾ では胎児期より漸次増大して生後 60 日で最高値に達した後漸次減少するといわれている。また白鼠リンパ腺では年齢による差はないという報告⁵⁷⁾ もみられる。著者の白血病嫌発系マウス DBA 系について行つた実験では、脾の呼吸値は年齢と共に幾分増加の傾向がみられるが推計学的には有意差はなく、従つて年齢による呼吸値の変動はないものといふことが出来る。予備実験に示した MC 誘発白血病の発生率は幼若群に高率であるため、年齢別呼吸値と白血病発生率との間には相関関係はないといえる。一方生後 5 ヶ月の各種系統マウスの脾の呼吸値を比較検討すると RF, C₅₈, C₃H, AKR, DBA 系の順に低下し、RF 系と AKR, DBA 系との間には有意の差が認められた。しかし好発系と嫌発系とに分けるとその間には何ら関係は見出し得ない。

次に好気性解糖値については網膜を除き胎児組織、培養人胎盤、肝等は幼若なもの程高値を示すといわ

れる²⁴⁾³⁶⁾⁵⁰⁾。Victor⁴³⁾らはマウスのリンパ腺においては、白血病好発系と嫌発系との間で $Q_M^{O_2}$ は幼若群では有意の差が認められないのに対し、成熟群では好発系である C_{58} 系は嫌発系に比し有意に高く、また C_{58} 系の幼若群よりも有意の高値を示したと報告している。即ちこれは嫌発系マウスでは加齢と共に減少するに反し、好発系マウスの C_{58} 系では反対に加齢と共に増加することを示したものである。著者の嫌発系 DBA 系マウス脾の年齢別の $Q_M^{O_2}$ に関する成績も Victor らの嫌発系マウスのリンパ腺におけると同様に加齢と共に低下することを認めた。従つて $Q_M^{O_2}$ の加齢による変化と、MC 誘発白血病発生率との間に相関々係が認められる。一方生後5ヶ月群について系統別に $Q_M^{O_2}$ を比較すると C_{58} 系マウスは他の嫌発系いずれよりも有意の高値を示した。即ち Victor らのリンパ腺における成績と一致する。しかし同じ好発系である AKR 系では嫌発系との間に差が認められなかつた。

嫌気性解糖値は加齢と共に低下することが白鼠肝、腎、胎児、胎盤¹⁹⁾²⁰⁾等において認められている。Victor⁴³⁾らのマウスのリンパ腺について行つた実験でも嫌発系マウスでは加齢と共に低下すると報告している。しかし好発系である C_{58} 系では加齢と共に有意の上昇がみられたと述べた。 C_{58} 系マウスは加齢と共にリンパ性白血病が高率に発生する系統であり、リンパ性白血病期のリンパ腺では $Q_M^{O_2}$ 及び $Q_M^{N_2}$ の著明な亢進が報告⁴⁴⁾されている。従つて正常 C_{58} 系マウスにおいて、形態学的に未だ白血病性変化の認められない時期に既に量的には僅少であつても白血病期におけると同様の変化、即ち $Q_M^{O_2}$ 及び $Q_M^{N_2}$ の亢進が認められたと述べている。著者の嫌発系マウス DBA 系の年齢別について行つた脾の実験では、生後2ヶ月群が有意の差をもつて5ヶ月群及び12ヶ月群より高値を示し、加齢と共に低下することが認められた。従つて $Q_M^{O_2}$ において認められたと同様 $Q_M^{N_2}$ においても加齢による変化とMC誘発白血病発生率との間に相関々係が認められた。一方、生後5ヶ月の各種系統マウスの脾では、 $Q_M^{N_2}$ は $Q_M^{O_2}$ におけると同様好発系マウス C_{58} 系が嫌発系マウスより有意の高値を示した。しかし同じ好発系マウスでも AKR 系は C_{3HF} 、DBA 系と比較すると有意の高値を示すが、RF 系との間には有意差は認められなかつた。

以上の如く解糖値は一般に白血病好発系マウスが嫌発系マウスより高く、DBA 系においても MC 誘

発白血病の発生率が高い幼若群が成熟群より高い解糖値を示したことは、白血病の発生過程の生化学的解明に興味ある知見を提供したものであるということが出来よう。しかしながら、好発系である AKR 系マウスにおいては嫌発系との間に一部有意の差を認め難いが、これは白血病発生率の差の他に、同じリンパ性白血病であつても、AKR 系は胸腺腫型をとつて胸腺に原発するものが多いということが、脾における差の少ないことの原因になつていゝものと考えられる。

第5章 結 語

生後5ヶ月の C_{58} 、AKR、 C_{3HF} 、RF、DBA の5系統の正常マウス及び DBA 系については生後2ヶ月、5ヶ月、12ヶ月の年齢別に脾の呼吸解糖作用を測定し次の成績を得た。

1) Q_{O_2} は生後5ヶ月の5系統のマウスでは RF 系が最高値を示し、次いで C_{58} 、 C_{3HF} 、AKR、DBA 系の順に低下した。白血病好発系である C_{58} 、AKR 系と嫌発系である RF、 C_{3HF} 、DBA 系の間には呼吸値には有意の差異は認められない。一方、DBA 系の年齢別による Q_{O_2} の変動は、加齢とともに増加する傾向がみられたが、推計学的には有意の差とはいひ難い。

2) $Q_M^{O_2}$ は生後5ヶ月の5系統のマウスでは C_{58} 系が最高値を示し、以下 RF、AKR、 C_{3HF} 、DBA 系の順に低値を示した。白血病好発系である C_{58} は他の4系統マウスより有意の高値を示すが、好発系 AKR と嫌発系との間には有意差は認められなかつた。一方、DBA 系の年齢別による $Q_M^{O_2}$ は加齢と共に低下し、生後2ヶ月群は他群に比し有意の差をもつて高値を示した。

3) $Q_M^{N_2}$ は生後5ヶ月の5系統のマウスでは C_{58} 系が最高値を示し、以下 AKR、RF、 C_{3HF} 、DBA 系の順に低下した。白血病好発系である C_{58} 系は嫌発系より有意の高値を示したが、好発系 AKR は嫌発系 RF 系との間に有意の差は認められないが、他の嫌発系とは有意の差で高値を示した。一方、DBA 系マウスの年齢別の $Q_M^{N_2}$ は加齢と共に低下し、生後2ヶ月群は他群より有意の差をもつて高値を示した。

4) 以上の成績は脾に原発するマウスのリンパ性白血病の発生に、脾組織、換言すれば脾のリンパ性細胞における糖代謝が極めて密接な関係を有することを示したものである。

撰筆するに当り、終始御懇切なる御指導と御校閲
をいただいた恩師平木教授に深く感謝いたします。
また直接御指導いただいた浅野講師に厚く御礼申し

上げます。

本論文の要旨は第25回日本血液学会総会及び第22
回日本癌学会総会において発表した。

Studies on Glucose Metabolism of Leukemic Cell

Part 1. The Respiration and Glycolysis of the Spleen in Several Normal Mice

By

Eiichi HUKATSU

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

The respiration and glycolysis was measured about the spleens of five months old mice of normal five strains. Mice used in this experiment were C₅₈ and AKR which have high incidence rate of spontaneous leukemia, and RF, C₃HF and DBA which have low incidence rate. Furthermore, DBA mice were experimented about three age groups, two, five and twelve months.

1) Pointing out the strains from the greater to the lesser acceleration in Q_{O_2} , they are in the order of RF, C₅₈, AKR and DBA of five months old normal mice. There is not a parallel relation in Q_{O_2} between C₅₈ and AKR of high spontaneous incidence of leukemia, and RF, C₃HF and DBA of low spontaneous incidence of leukemia.

Among 2, 5 and 12 months old groups of DBA mice, Q_{O_2} increased with aging process, although the significant difference was not founded statistically.

2) $Q_M^{O_2}$ of C₅₈ strain increased statistically in comparison with the strains which are low incidence of leukemia, but there is no difference between AKR of high incidence of leukemia and the strains of low incidence of leukemia.

Among 2, 5 and 12 months old groups of DBA mice, $Q_M^{O_2}$ decreased with aging process. $Q_M^{O_2}$ of 2 months old mice increased statistically in comparison with the other groups.

3) Pointing out the strains from the greater to the lesser acceleration in $Q_M^{N_2}$, they are in the order of C₅₈, AKR, RF, C₃HF and DBA in five months old normal mice.

$Q_M^{N_2}$ of C₅₈ increased in comparison with RF, C₃HF and DBA.

$Q_M^{N_2}$ of AKR increased in comparison with C₃HF and DBA, but there is no difference between AKR and RF.

Among 2, 5 and 12 months old groups of DBA mice, $Q_M^{N_2}$ decreased with aging process. $Q_M^{N_2}$ of 2 months old mice increased statistically in comparison with the other groups.

4) These results show that the incidence of lymphatic leukemia has relation with the respiration and glycolysis of the spleen, namely lymphatic cell in the spleen.