

肺結核病巣の組織発生に関する組織化学的研究

第I報 人肺結核病巣の核酸, アルカリ性ホスファターゼ, 酸性多糖類について

大阪大学医学部第三内科学教室 (主任 堂野前維摩郷教授)

大阪大学微生物病研究所竹尾結核研究部第2部 (主任 堀三津夫助教)

服 部 正 次

(昭和28年9月14日受付)

(本論文の要旨は日本結核病学会第5回近畿地方会及び昭和27年7月大阪大学医学会において報告した)

緒 言

結核病巣において類上皮細胞がどこからどのようにして生ずるかに関しては未だに定説がない。近年組織化学は急速に進歩を来したので、これを応用して類上皮細胞発生に関して現在迄に形態学の立場から積上げられた業績を再検討した。

細胞の分裂増殖或いは分泌機能のさかんな時期には細胞内の RNA が平行的に増量することから、RNA の蓄積と蛋白の生体内合成とは関係があると考えられており¹⁾⁻⁸⁾、又このように機能のさかんな細胞では DNA への磷の転換の割合が多くなることが知られている⁹⁾⁻¹⁰⁾。このような代謝に伴うエネルギーの輪廻を行う酵素としては、核のアルカリ性ホスファターゼ(以下A.P.と略記)が重要視されてきた^{11),12),13)}。しかし今日では Feigin¹⁴⁾, Gould¹⁵⁾, Goetsch¹⁶⁾, Belanger¹⁷⁾などの報告にみるように核の A.P. 活性は核の構造が磷酸塩を吸着し易いために誤認されていたもので、細胞内蛋白合成と核の A.P. 活性の平行関係は全く根拠のないものとされている。筆者は結核病巣組織発生学的実験においてこれらの知見を再検討し、併せて結核病巣のセンイ生成に関しても何等かの知見を得る目的で、まず予備実験として人肺結核病巣につき次の実験を行つた。

実験材料及び実験方法

材料は肺葉切除術で切除した結核肺と、結核屍から取り出したもので、結核屍の場合は自己融解を考慮して死後なるべく早期に取り出した。

固定及び包埋は、①20%中性ホルマリンに48時間固定し、イソプロピルアルコール、ブタノール、キシロールを経て56°Cにてパラフィン包埋するもの、②純エタノールに48時間固定後、カーボワックスに包埋するものと、③純エタノールに24時間(氷室)、無水エタノールに24時間(室温)固定後、キシロールを経て56°Cのパラフィンに包埋するものとする。

切片は8ミクロンに切り、接着剤は用いない。

染色法は、①ヘマトキシリン・エオジン染色、②隈部氏アニン・フクシン結核菌染色、③銀染色とワン・ギンソン氏染色併用、④Hotchkiss氏過沃素酸 Schiff氏

反応、⑤銀染色と Hotchkiss 氏染色の併用、⑥トルイジン・ブルーによるメタクロマジー(以下M.と略記)、⑦Brachet氏メチルグリーン・ピロニン染色、⑧先にメチルグリーン・ピロニン染色をし、同じ標本で銀染色をする。⑨Feulgen氏DNA反応、⑩Gomori氏A.P.反応、⑪グリオゲン染色の11種である。

〔註〕⑥は pH1.04 から pH7.0 迄の Sørensen 氏及び醋酸緩衝液を用い、染色後の分別、観察などすべて同一 pH 域で行つた。乾燥やアルコール使用は“変色”を来し、理論的にも不可である。

なお武田“Hyaluronidase”100TRU/cc 生理的食塩水、pH7.0, 38°C, 2時間作用及び Pepsine, pH5.0, 37°C, 2時間作用後の M. をも併用した。⑩の作用時間は3~6時間で温度は37°C, ⑪は Langhans 氏ヨード法と Best 氏カルミン法とで、唾液消化(42°C, 30分)及びジアスターゼ消化(pH5.6, 42°C, 60分)で確認した。

実験成績

〔I〕乾酪化巣

1 核酸……中心部でヘマトキシリン・エオジン染色で均等性にうすく染る部分は核酸を認めず、外側部には Feulgen 反応陽性の核片が点在し、メチルグリーンに好染するが、稀にピロニン好性のものもあり、そのような核片は Ribonuclease 作用後も依然としてピロニンで淡紅色に染る。

2 A.P.……Gomori 氏法では陰性だが、基質に(i)磷酸エステルを入れたもの、(ii)入れないもの、(iii)磷酸エステルもカルシウムイオンも入れないものとは、(i)=(ii) > (iii) の順に乾酪化巣全体が淡い黒色に染る。

3 糖質……Hotchkiss 氏反応は常に強陽性であるが、Schiff 氏試薬のみ作用させたものでは、1時間以上作用させてもごく淡く染るのみである。いずれの pH 域でも M. はおこらず、ペプシン作用後もやはり M. を呈さない。これらの性質は銀染色で、嗜銀センイが残存している乾酪化巣でも同様である。グリオゲン染色も陰性。

4 乾酪化巣染色所見に対する考按……低分子化した

DNA はメチルグリーン好性を失いピロニン好性となり、この性質はリボヌクレアーゼを作用させても変わらない(18)(19)。Bunting(20),市川(21)はそれぞれ淋巴腺結核の乾酪化巣にみられる核破片について核酸の研究を行つてゐるが、筆者の成績でも乾酪化巣の退化変性した核は、大部分がメチルグリーン好性で、一部はピロニン好性であり、リボヌクレアーゼ作用後もピロニン好性を失わないことから、大部分は高分子の DNA を含み、一部は低分子化した DNA を含むことが認められ、RNA の存在は認められなかつた。次に乾酪化巣は A.P. 陰性であるが、基質に磷酸エステルを入れても、入れないでも同様に黒色に染り、磷酸エステルもカルシウム・イオンも入れない場合でも淡い黒色に染ることから、乾酪化巣には磷酸及び磷酸カルシウムの存在が考えられる。

Hotchkiss 氏染色では乾酪化巣全体が強陽性で 1・2-glycol 基をもつ物質の存在を示す。しかしいずれの pH 域でも M. を呈さないから酸性多糖類などではなく、ペプシン作用後も M. を呈さぬ故、Follis(22)のいう如く酸性多糖類と蛋白が強く統合しているのでもないらしく、グリコーゲン染色も陰性である。又葡萄糖が血中濃度すなわち 0.1%前後存在しても、Schiff 氏試薬をごく淡くしか発色させないから(試験管内にて確認)、乾酪化巣に存する 1・2-glycol 基をもつ物質の決定はこの実験では困難である。以上の性質は嗜銀センイが存在する場所、すなわち増殖性結核病巣が乾酪化したと考えられる乾酪化巣においても同様である。

〔Ⅱ〕 結核性肉芽及び非特異性被膜

1 類上皮細胞及び巨細胞……ここでは定型的な類上皮細胞及びラングハンス氏巨細胞について記す。類上皮細胞核の DNA はうすく、RNA のかなり濃厚な仁を1個有し、細胞質にもまばらではあるが RNA の顆粒をかなり含んでいる。A.P. は核、細胞質とも殆んど陰性であるが時に軽度陽性のものがある。細胞質には、Hotchkiss 氏反応で軽度陽性の物質を含み、グリコーゲン染色は陽性のものと陰性のものがある。M. も呈さない。ペプシン作用後の諸反応も変りなく、貪喰結核菌との関係は不明。

巨細胞は核の一つ一つに RNA のこい仁を1個ずつ有し、DNA もかなりこい。細胞質の RNA は、その細胞が細い嗜銀センイで囲まれているものでは濃度高く、嗜銀センイが膠原化したと考えられる太いセンイで囲まれている場合には RNA は淡いか殆んど染らない(この関係は染色法⑥によつて追求しよう)。又 RNA は細胞質内に瀰漫性に存するものと、核集団に接して存するものがあるが、いずれの場合でも核膜に接して濃度が大である。A.P. は細胞質に陽性のことと陰性のこととあり、陽性の場合には細胞質の特に核膜に接する部分に強い。Hotchkiss 氏反応では細胞質に常に強陽性物質が存

し、M. は呈さないが、グリコーゲン染色は時に陽性である。核は Hotchkiss 氏反応陰性で、M. は pH4.1 前後からアルカリ側で淡く紫色を呈する。細胞質の Hotchkiss 氏反応陽性度は、その RNA の多寡とは関係なく、どの細胞でも強く陽性で、古い固定標本の細胞でも染色性に变りがない。

2 嗜銀センイ……Hotchkiss 氏反応陽性物質が嗜銀センイに沿つて存在しており、この物質は pH3.5~3.8 からアルカリ側でピンク色に M. を呈し、ヒアルロニダーゼを作用させると M. 物質は消失する。又ペプシン作用後の M. には変化がない。膠原化したと考えられるセンイでも、その間質は、pH3.5~3.8 からアルカリ側で M. を呈し、Hotchkiss 氏反応も軽度陽性で、ヒアルロニダーゼ作用をうける。

3 センイ芽細胞増殖部……センイ芽細胞の核は DNA があまり濃くないが、RNA の濃い仁を2~3個有し、細胞質の RNA も極めて濃く、細長く細胞質内に満ちて存在している。A.P. の活性も細胞質にかなり強い。センイ芽細胞増殖による新しい結合織基質は、pH 3.5~3.8 からアルカリ側でピンク色に M. を呈し、その程度は前記の嗜銀センイ間質の M. より強い場合が多い。又ヒアルロニダーゼ作用により、M. をおこす物質は消失し、ペプシン作用後の M. は変化がない。この部の Hotchkiss 氏反応は陽性である。

4 古い結合織……基質化した病巣や古い空洞の最外層をなす古い結合織層は、その基質の Hotchkiss 氏反応は弱く陽性で、pH3.5~3.8 からアルカリ側で M. を呈するが、その程度は②、③の場合に比し軽度で、やはりヒアルロニダーゼ作用をうける。厚い空洞壁にみる小動脈の中膜位には滑平筋のグリコーゲン顆粒の他に、その間質に Hotchkiss 氏反応陽性の物質があり、これは pH 3.5~3.8 からアルカリ側でピンク色に M. を呈し、ヒアルロニダーゼ作用をうける。

5 単球増殖部……特異性被膜の外側の毛細血管新生部、空洞壁結合織層間の残存肺胞、無気肺に陥つた肺胞などでいわゆる肺胞上皮細胞が肺胞壁に向つて増殖しているところ、肥厚した肺胞壁内、或いは血管外膜周囲などには、核の DNA が濃くて細胞質の RNA も豊富な単球が多く存し、RNA の濃い仁を1個もつことと持たないことがあり、A.P. は細胞質に強陽性で核には陽性的ことと陰性的こととがあり、細胞質の Hotchkiss 氏反応は時に陽性である。核及び細胞質の M. は時に pH4.1 からアルカリ側で紫色を呈するものがあるが、大体 Orthochromatic である。

6 結核性肉芽及び非特異性被膜の染色所見に対する考按

1) 核酸について……定型的類上皮細胞では、核の DNA も細胞質及び仁の RNA もあまり濃度が高いもの

はみられなかつた。これはこのような類上皮細胞は既に嗜銀センイで囲まれているものが多く、Koller⁸⁾などの癌細胞核酸と蛋白代謝過程の研究から類推して、成長の時期或いは細胞退化の時期にある類上皮細胞と考える。

次にラ氏型巨細胞が細い嗜銀センイで囲まれている場合は、太い膠原化したと考えられるセンイで囲まれている巨細胞より細胞質の RNA が豊富なことは、巨細胞と嗜銀センイ生成との関係が考えられ、巨細胞の細胞質の RNA が核集団に接して濃度が大であることは Caspersen^{1), 2), 23)}の報告と同様である。又センイ芽細胞についても仁及び細胞質の核酸量の増加と蛋白合成、センイ生成との関係を想像しうる。

ロ) アルカリ性ホスファターゼについて……核の A.P. 活性については、酵素の拡散や磷酸カルシウムの核への吸着^{14), 15)}などを考えねばならず、筆者の成績でも核の A.P. 活性は時に強弱があり一定しないから、この問題は第Ⅱ報の動物実験にゆずることとする。

巨細胞及びセンイ芽細胞の細胞質には A.P. 活性は強いことが多く、その程度は細胞質の RNA 濃度と平行するようであり、これは巨細胞の核集団に接する部分に A.P. 活性が強いことと共に興味深い。

ハ) 結合織について……類上皮細胞及びラ氏型巨細胞を囲む嗜銀センイ間質、センイ芽細胞増殖部の新しい結合織基質及び器質化した古い結合織の基質は、いずれも 1·2-glycol 基を有し、pH3.5~3.8 からアルカリ側でピンク色に M. をおこし (トルイデン・ブルーで)、ヒアルロニダーゼ作用により、この物質は消失し、ペプシン作用後も M. に変化のないことから、寺山²⁴⁾、大野²⁵⁾、Michaelis²⁶⁾、Meyer²⁷⁾、Follis²²⁾などの理論より考えて、主としてヒアルロン酸からなると思われる。

又新しい結合織センイ間質、嗜銀センイ間質、古い結合織センイ間質の順に、染色度及び M. のピンク色が弱くなるのは、それぞれの間質が含むヒアルロン酸の量的な差によるためと考えられる。又空洞などの結合織層に存する小動脈中膜位の滑平筋間質も同様の染色性から、ヒアルロン酸を含むことが認められ、これは肺の小動脈、中動脈の染色成績と同じである。

さて長与²⁸⁾は増生する結合織センイを研究し、嗜銀センイは 1·2-glycol 基を有する酸性多糖類を含むことを認めており、Bensley²⁹⁾、Meyer³⁰⁾、Dublin³¹⁾などの研究から、センイは細網細胞、センイ芽細胞などによつて無構造な、主としてヒアルロン酸からなる基質中に生じ、これは Precollagen なもので、後に膠原センイに移行し、結合織が古くなるにつれて、基質の酸性多糖類は量が減じてくるものと考えられ、これらのことは、筆者の今回の実験ともよく一致し、多くの人が認めている如く^{31), 32), 33)}、類上皮細胞及びラ氏型巨細胞が嗜銀センイを産生すること、及び結核性肉芽の基質は他のセン

イ化の場合におけると全く同じであることが筆者の実験からも組織化学的に明らかにしえたと思える。

ニ) その他 Hotchkiss 氏染色陽性物質などについて……Hotchkiss 氏染色で核は陰性であつたが、これは RNA, DNA の glycol 基は化学的に置換されているからこの反応を呈さぬという Altshuler³⁴⁾等の報告と一致する。核は pH4 前後からアルカリ側で軽度に紫色に M. をおこすが、ヒアルロニダーゼ作用後も M. に変化がないから、紫谷³⁵⁾の報告の如く DNA による M. と考えられる。

類上皮細胞及び巨細胞の細胞質内の 1·2-glycol 基を含む物質は、前者では少量で後者では多量存しているが、RNA の濃度と常に平行して存するとは限らないこと、及び古い固定標本で RNA が染色されない場合でも 1·2-glycol 基をもつ物質は染色されることなどから、RNA が 1·2-glycol 基の反応を与えているのではない。グリコーゲン染色は巨細胞に時に陽性であるから、これら細胞内の 1·2-glycol 基を含む物質はグリコーゲン及び他の糖質であると考えられる。Kabat³⁶⁾は健康人肺の A.P. を報告しているが、比較的病変の少ない肺組織においては筆者も大体これと一致した成績を得た。

実験成績(5)の単球増殖部の項で示した、核及び細胞質共に A.P. 活性が強く、且つ DNA, RNA 共に豊富な単球は、一部はその特異な核色質の配列から形質細胞と考えられるが、他の大型の単球とその核酸に関しては今回は省略し、第Ⅱ報の動物実験において詳述することとする。

〔Ⅲ〕滲出性病巣

1 核酸……いわゆる肺胞上皮細胞が膨化したものでは、RNA の濃い仁を1個有し、細胞質の RNA も濃く、核の DNA も豊富である。肺胞内の滲出大単球にも時に同様な細胞を認めるが、多くの細胞は RNA がうすいか殆んど染らない。血管内には RNA の濃い細胞を認めない。

2 アルカリ性ホスファターゼ……滲出性炎症の強い病巣では、滲出細胞にも肺胞壁細胞にも殆んど活性を認めない。滲出性炎症の軽い場合は、肺胞壁毛細血管内皮細胞やいわゆる肺胞上皮細胞が膨化したものの細胞質にやや強い活性があり、肺胞内の滲出大単球にも細胞質に軽度の活性を有するものがある。

3 糖質……Hotchkiss 氏染色では肺胞内滲出液及びフィブリンは強く陽性にそまり、血管壁、肺胞壁なども、そのセンイ間質が陽性である。滲出液とフィブリンは M. を呈さず、稀に中性域で軽く変色することがあつても、ヒアルロニダーゼ作用をうけない。多核白血球及び一部の滲出単球の細胞質に Hotchkiss 氏反応強陽性であつたが、グリコーゲンは殆んど証明出来なかつた。これらの細胞中には稀に肥胖細胞が存し、pH1.04 で既

につよく M. を呈する。

4 滲出性病巣染色所見に対する考按……いわゆる肺胞上皮細胞が膨化及び剥離の状態にあると考えられる細胞ではその RNA 濃度, A.P. 活性共に大であるのは興味深い。

滲出液, フィブリン及び滲出細胞内の糖質がどのような物質であるかは決定することが困難で, 多核白血球の細胞質に存する 1-2-glycol 基をもつ物質は, 塩基嗜好性多核白血球ではヘパリンと思われるが, 中性嗜好白血球ではやはり決定することは困難である。

〔Ⅳ〕 肥肝細胞及びメタクロマジーなどについて

1 肥肝細胞……肥肝細胞は肺の小血管壁, 小血管周囲の鬆粗結合織内, 気管枝周囲結合織内及び肋膜下層に常に認められるが, 盛んに粘液を分泌している気管枝の周囲には殊に多数存在している。又結核病巣では, 単球増殖による肺胞壁肥厚部から結核結節周囲にかけて多数認められ, 空洞壁結合織層にも点在しているが, 類上皮細胞や巨細胞増殖巣にはごく稀にしか認めない。滲出性病巣では既述の如く肺胞腔内に稀に認められる。

2 メタクロマジーについて……上記記述した M. に関する成績を一括すれば下表の如くなる。

次に肥肝細胞にみられる M. はヘパリンに因すると考えられるので, ヘパリンの粉末とヒアルロン酸の粉末とについて試験管内実験を行った。すなわちヒアルロン酸は神戸衛生研究所から分与されたものを, 種々の pH の S6rensen 氏及び醋酸緩衝液で 0.1% 溶液とし, その 1cc にそれぞれの緩衝液で溶解した 0.01% トリヂン・ブルー液を 2~3 滴加えた。ヘパリンは武田製薬の粉末を用い全く同様にしてその M. を検した(右上 2 表)。

3 肥肝細胞及びメタクロマジーについての考按……

肥肝細胞に関しては最近, 血液凝固抑制以外の作用について Oliver³⁷⁾, Morrione³⁸⁾ などが報告しており, 結核病巣の結合織層にも肥肝細胞が多いという今回の成績と併せて興味深い, これについては第Ⅱ報にて詳述することにする。

ヒアルロン酸のメタクロマジー

pH	6.2	5.0	3.68	3.34	2.92	2.61	2.28	1.64	1.25	1.04
1	卍	卍	+	+	-	-	-	-	-	-
2	卍	卍	卍	+	-	-	-	-	-	-
3	卍	卍	卍	+	-	-	-	-	-	-

(但し, 同じ pH のものを 3 列ずつ行う)

ヘパリンのメタクロマジー

pH	6.2	5.0	3.68	3.34	2.92	2.61	2.28	1.64	1.25	1.04
1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
2	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
3	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

(但し卍, + はメタクロマジーの程度を示す)

さて M. については中小動脈中膜位・空洞壁小動脈中膜位の滑平筋間質・結核性肉芽層基質・結合織基質はいずれもヒアルロン酸を主とする物質からなること, その組織内での M. は試験管内の M. とよく一致することが証明される。次にヘパリンを含む肥肝細胞, ムコイチン硫酸を含むと考えられる気管杯状細胞, 粘液腺, 分泌物, ヒョンドロイチン硫酸を含むと考えられる軟骨などいずれも, pH1.04 で既に M. を呈し, ヘパリンの試験管内での M. とよく一致するが, これらの硫酸多糖類の各々を組織染色で区別することは困難である。

pH	1.04	1.64	2.81	2.92	3.2	3.5	3.8	4.1	4.4	4.7	5.0	5.3	5.6	6.2	ヒアルロニダーゼ作用	ホツチユキス氏染色
肥 肝 細 胞	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受けない	卍
氣 管	杯 状 細 胞	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受けない	卍
	粘 液 腺	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受けない	卍
	周 圍 結 合 織	-	-	-	-	-	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受ける	+
	分 泌 物	+	+	+	+	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受けない	卍
軟 骨	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受けない	卍	
小動脈中膜位	-	-	-	-	-	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受ける	卍	
中動脈中膜位	-	-	-	-	-	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受ける	卍	
空洞壁結合織	-	-	-	-	-	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受ける	卍	
小動脈中膜位	-	-	-	-	-	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受ける	卍	
類上皮細胞増殖巣基質	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	卍	卍	卍	受ける	+	
	-	-	-	-	-	±	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受ける	卍	
新生結合織基質	-	-	-	-	-	±	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	受ける	卍	
細胞核	-	-	-	-	±	±	+	+	+	+	±	±	±	±	受けない	-

但し {+~卍はメタクロマジーの程度を示し
±は不定のメタクロマジーを示す
(細胞核の場合は紫色で, 他はピンク色のメタクロマジーを呈す)

但し+~卍は反応の強さを示す

結 語

以上の人肺結核病巣組織切片についての染色所見から次の如く総括しうる。

1) 乾酪化巣の退行変性した核は高分子 DNA と低分子化した DNA を含み, RNA は乾酪化巣には認められない。

2) 乾酪化巣には磷酸及び磷酸カルシウムが含まれる。

3) 乾酪化巣には酸性多糖類及びグリコゲンを含まないが, 1,2-glycol 基を有する物質が多量に存在する。

4) 嗜銀センイも膠原センイも, その間質をなす物質は主としてヒアルロン酸からなり, その量はセンイ芽細胞増殖による新生結合組織基質に最も多量で, 嗜銀センイ間質や古い結合組織基質ではむしろ少ない。

5) 種々の pH でのトルイチン・ブルーによる M. にて, 核酸, ヒアルロン酸, 硫酸多糖類を組織切片上で識別することができる。

6) RNA, DNA は Hotchkiss 氏染色陰性である。

7) 小動脈・中動脈の中膜位滑平筋間質はヒアルロン酸を含み, これは空洞壁の小動脈でも同様である。

(以下は第Ⅱ報にて確認実験を行うが, 予めここに記載する。)

8) ラ氏型巨細胞とセンイ芽細胞はセンイ形成能をもち, 前者はその周囲に嗜銀センイを生成し, これは主としてヒアルロン酸からなる基質中に生ずることが組織化学的に想像される。

9) 巨細胞・センイ芽細胞・膨化した肺胞上皮細胞, などでは核酸殊に RNA の増減と細胞質の A.P. 活性とは平行するようである。

稿を終るに臨み, 御指導並びに御校閲を賜った堂野前雅摩郷教授, 堀三津夫助教授に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Caspersson, T. and Schultz, J.: *Nature*, 142 : 294, 1938.
- 2) Caspersson, T. and Schultz, J.: *Nature*, 143 : 602, 1939.
- 3) Caspersson, T.: *Chromos.*, 1 : 562, 1940.
- 4) Brachet, J.: *Archiv. Biol.*, 48 : 529, 1941.
- 5) Brachet, J.: *Enzymologia*, 10 : 87, 1941.
- 6) Opie, E.L.: *J. Exper. Med.*, 84 : 91, 1946.
- 7) Opie, E.L., and Lavin, G.I.: *J. Exper. Med.*, 84 : 107, 1946.
- 8) Koller, P.C.: *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 1 : 270, 1947.
- 9) Brues, A.M., Tracy, M.M. and Cohn, W.E.: *J. Biol. Chem.*, 155 : 619, 1944.
- 10) Albert, S., Johnson, R. M. and Cohan, M.S.: *Cancer Research*, 11 : 772, 1951.
- 11) Biesele, J. J. and Biesele, M.M.: *Cancer Research*, 4 : 751, 1944.
- 12) Bradfield, J.R.G.: *Nature*, 157 : 876, 1946.
- 13) Friedberg, F.: *Science*, 105 : 314, 1947.
- 14) Feigin, I., Wolf, A. and Kabat, E.: *Am. J. Path.*, 26 : 647, 1950.
- 15) Gould, B. S. and Gold, N. I.: *Arch. Path.*, 52 : 413, 1951.
- 16) Goetsch, J. B., Reynolds, P. M. and Bunting, H.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 80 : 71, 1952.
- 17) Bèlanger, L. F.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 77 : 266, 1951.
- 18) 柴谷篤弘 : *医学と生物学*, 14 : 357, 1949.
- 19) 柴谷篤弘 : *動物学雑誌*, 58 : 199, 1949.
- 20) Bunting, H.: *Yale J. Biol. and Med.*, 22 : 521, 1950.
- 21) 市川収 : *医学と生物学*, 19 : 217, 1951.
- 22) Follis, R.H.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 76 : 272, 1951.
- 23) Caspersson, T.: *Naturwiss.*, 29 : 33, 1941.
- 24) 寺山宏 : *化学の領域*, 1 : 85, 1947.
- 25) 大野乾・野附巖・川井忠和 : *医学と生物学*, 19 : 326, 1951.
- 26) Michaelis, L. and Granick, S.: *J.A.C.S.*, 67 : 1212, 1945.
- 27) Meyer, K. and Rapport, M.M.: *Science*, 113 : 596, 1951.
- 28) 長与健夫 : 第41回日本病理学会演説要旨.
- 29) Bensley, S.H.: *Anat. Rec.*, 60 : 93, 1934.
- 30) Meyer, K.: *Physiol. Rev.*, 27 : 335, 1947.
- 31) Dublin, W.B.: *Archiv. Path.*, 41 : 299, 1946.
- 32) Foot, N.C.: *Am. J. Path.*, 1 : 341, 1925.
- 33) Miller, W. S.: *Am. Rev. Tuberc.*, 7 : 141, 1923.
- 34) Altshuler, C. H. and Angevine, M.: *Am. J. Path.*, 25 : 1061, 1949.
- 35) Sibatani, A.: *Cytologia*, 16 : 325, 1952.
- 36) Kabat, E. A. and Furth, J.: *Am. J. Path.*, 17 : 303, 1941.
- 37) Oliver, J., Bloom, F. and Mangieri, C.: *J. Exper. Med.*, 86 : 107, 1947.
- 38) Morrione, T. G.: *J. Exper. Med.*, 96 : 107, 1952.