

Nitromin, Sarkomycin 及び Actinomycin J の腫瘍細胞 に及ぼす影響 殊に染色体の変化に就いて

大 星 章 一・青 木 一 夫

青森県立中央病院臨床病理部

(院長 小川信一博士)

(昭和 30 年 12 月 2 日受付)

緒 言

薬剤の抗腫瘍性を検査するには従来種々の方法が用いられているが、薬剤の腫瘍細胞そのものに対する直接的障害作用を検索することは抗腫瘍性の機転を解明する上に極めて重要なことであり、腫瘍細胞、殊に分裂細胞の染色体に及ぼす影響を精細に観察する為には腹水腫瘍を用いるのが最もその目的になつてゐる。

最初に腹水腫瘍を用いて薬剤の影響を観察したのは、SCHAIRER¹⁾で、マウス腹水癌に対して Colchicin を用いて染色体の異常、異型の分裂及び死滅腫瘍細胞の増加を報告しており、その後 LETTRÉ²⁾によつても同様の腹水腫瘍を用いた研究が見られる。我国に於いては吉田教授一門^{3),4)}によつて吉田肉腫細胞に対する各種の薬物の影響が報告されており、牧野⁵⁾も亦吉田肉腫及びMTK肉腫を用いて薬物の細胞分裂に及ぼす影響に就いて報告している。

我々は弘前肉腫に対する Nitromin, Sarkomycin, Actinomycin J の抗腫瘍性を検査するに当り、之等薬剤の腫瘍細胞に対する直接の障害作用を観察し、その抗腫瘍性の作用機転に就いて若干の知見を得た。

実験材料及び実験方法

弘前肉腫及び白淵肉腫の腹腔内移植 4～5 日後、腫瘍細胞が腹腔内で充分増殖して純培養状態になつた時に、薬物を直接腹腔内に 1 回注入し、以後 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72 時間後に腹水を採取して腫瘍細胞の変化を追

求した。中には注射 5 分後に採取したものもある。ラツテは体重 100～120 g の雑系ラツテを用い、Nitromin は 2 mg, Sarkomycin は 40～50 mg, Actinomycin は 5～20 mcg を夫々 0.5 cc の生理的食塩水に溶解して用いた。観察方法は腹水の塗抹ギームザ染色標本によつて静止核腫瘍細胞の変性を観察すると共に、腫瘍細胞 2,000 個を算えてその中の分裂細胞の増減を検し、更に醋酸ゲンチアナ紫染色によつて分裂細胞 50～100 個を観察して染色体の異常を検索した。異常分裂の分類は略々牧野⁵⁾の記載に従つた。

実 験 成 績

[I] Nitromin の弘前肉腫細胞に及ぼす影響

2 mg 注射 2 例 (SK. 303, SK. 304) に就いて観察した (第 1 表)。

(1) 静止核腫瘍細胞の変化

注射後 12 時間まで静止核細胞には変化は全く認められない。24 時間後には腫瘍細胞は大型になり、核、原形質共に膨化して淡明になり核は分葉し原形質内に空泡が増加する。48 時間、72 時間後に腫瘍細胞は減少して腹水は稀薄になり、腫瘍細胞は殆ど全て巨細胞に変わる。巨細胞は著しく大きく正常腫瘍細胞の数倍に達し、核は複雑怪奇な分葉核、大小種々の多核形成を示し、核、原形質共に多数の空泡を有し、明らかに変性崩壊過程にあることを示している。

(2) 分裂核腫瘍細胞の変化

第 1 表 Nitromin の腫瘍細胞染色体に及ぼす影響

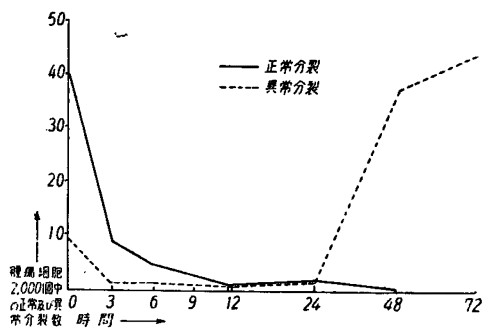
動 物 番 号			SK. 303							SK. 304							
			2 mg							2 mg							
			注射前	3時間	6時間	9時間	12時間	24時間	48時間	72時間	注射前	3時間	6時間	9時間	12時間	24時間	48時間
観察した分裂細胞数			50	33	10			20	50	50	50	50	10	10	10	40	50
正常分裂	前	期	20	14	1		1	2	0	0	15	8	2	3	2	0	0
	中	期	12	9	7		1	6	0	0	15	25	6	3	1	10	0
	後	期	4	5	0		0	1	0	0	5	6	0	0	0	0	0
	終	期	4	1	0		0	1	0	0	8	1	0	1	1	0	0
計 (%)			80	87	80		50	50	0	0	86	80	80	70	40	25	0

異 常 分 裂	膨化短縮	1	2	1		0	0	0	1	3	2	0	0	0	2	0
	球状化	0	0	1		1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0
	凝集	2	1	0		1	1	5	14	2	1	0	1	1	5	8
	部分的融着	0	0	0		0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1
	高度融着	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	内部構造変化	0	0	0		0	1	7	9	0	0	0	0	0	2	7
	遅滞	0	0	0		0	0	2	1	1	2	0	0	0	2	4
	橋形成	1	0	0		0	0	3	0	0	0	0	0	1	2	1
	散乱	6	1	0		0	7	30	23	1	4	1	1	3	16	29
計 (%)		20	13	20		50	50	100	100	14	20	20	30	60	75	100
腫瘍細胞 2,000コ中の 分裂細胞数		47	9	4	4	1	3	37	43	28	10	1	1	0	9	66
静止核細胞変性		—	—	—	—	—	±	±	±	—	—	—	—	—	±	±

注射後分裂細胞は著しく減少し、6～12時間後には殆ど消失する。24時間後から再び分裂細胞が出現し48時間、72時間後には著明に増加するが殆ど全て異常分裂である。異常分裂像には種々の形のものが認められるが、最も多く且つ特徴的な変化は染色体の多倍化、断裂散乱

のようになる。

第1図 SK. 303

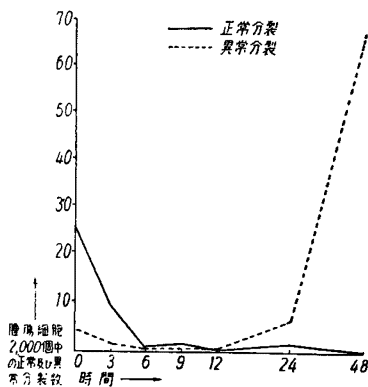


で、凝集、遅滞、橋形成等が之に次ぎ、融着、膨化短縮、球状化等は少ない。腫瘍細胞 2,000 個中の正常及び異常分裂細胞の実数の時間的消長を図示すると、第1、2図

第2表 Sarkomycin の腫瘍細胞染色体に及ぼす影響

動 物 番 号			PK. 34							40 mg		SK. 143					50 mg			
			注射前	1時間	3時間	6時間	9時間	24時間	48時間	注射前	1時間	3時間	6時間	9時間	12時間	24時間	48時間			
観察した分裂細胞数			50	50	50	50	20			100	100	100	100	100	100	100	100			
正 常 分 裂	前	期	12	0	0	0	0			38	1	0	3	2	12	15	17			
	中	期	17	1	0	0	0			29	0	0	5	13	19	34	36			
	後	期	2	0	0	0	1			9	0	1	0	1	6	13	7			
	終	期	6	1	0	0	0			7	1	0	0	1	2	8	19			
計 (%)			74	4	0	0	5	腫瘍細胞著しく少		83	2	1	8	17	39	70	79			

第2図 SK. 304



次ぎ、SK. 314, SK. 329 は比較的变化が軽度であつた。

(第2、3表)

(1) 静止核腫瘍細胞の変化

3時間後には明らかな変化が認められる。腫瘍細胞の原形質に偽足様突起が見られ、中には細長形を呈するも

【II】Sarkomycinの弘前肉腫及び白濁肉腫細胞に及ぼす影響

弘前肉腫3例 (SK. 143, SK. 314, SK. 329), 白濁肉腫1例 (P.K. 34) に就いて観察した。P.K. 34は最も強い変化を示し、SK. 143 が之に

腫瘍細胞著しく少

異常分裂	膨化短縮	1	3	2	1	1	観察不能腫瘍細胞消失	1	9	2	7	3	7	5	1
	球状化	0	0	2	2	5		2	2	4	6	4	10	5	4
	凝集	1	2	0	0	0		2	0	0	0	6	9	1	2
	部分的融着	0	12	7	0	1		0	9	39	37	28	11	1	0
	高度融着	0	26	38	26	10		0	62	35	28	12	1	1	0
	内部構造変化	1	4	1	1	2		1	15	17	10	18	9	1	0
	遅滞	0	0	0	0	0		1	1	0	0	1	0	0	3
	橋形成	0	0	0	0	0		0	0	1	2	2	2	2	2
	散乱	9	2	0	0	0		8	1	1	2	8	12	12	7
多極多核分裂		1	0	0	0	0		2	0	0	0	0	0	2	2
計 (%)		26	96	100	100	95		17	98	99	92	83	61	30	21
腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数		23	29	14	10	20		47	47	62	42	16	14	20	44
静止核細胞変性		—	+	+	+	+		—	+	+	+	+	+	+	+

第3表 Sarkomycin の腫瘍細胞染色体に及ぼす影響

動物番号		SK. 314							SK. 329						
		50 mg							40 mg						
		注射前	3時間	6時間	9時間	12時間	24時間	48時間	注射前	3時間	6時間	9時間	24時間		
観察した分裂細胞数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50		
正常分裂	前期	14	0	1	2	3	5	10	14	1	3	4	4		
	中期	13	0	1	7	17	18	22	16	2	7	18	19		
	後期	6	0	2	3	2	4	5	6	0	0	3	7		
	終期	9	0	1	3	2	7	1	1	0	2	2	2		
計 (%)		84	0	10	30	48	68	76	74	6	24	54	64		
異常分裂	膨化短縮	0	12	1	3	1	3	1	3	15	1	1	0		
	球状化	0	6	30	12	2	2	0	1	15	14	1	0		
	凝集	3	0	0	1	3	2	3	3	2	6	5	2		
	部分的融着	0	8	1	5	3	3	1	0	1	5	0	1		
	高度融着	0	21	10	10	3	0	0	0	2	0	0	0		
	内部構造変化	0	2	1	3	2	0	0	0	2	3	1	1		
	遅滞	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	2	1		
	橋形成	1	0	2	1	1	0	1	0	0	1	1	2		
	散乱	4	1	0	0	10	4	6	6	9	7	12	9		
多極多核分裂		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2		
計 (%)		16	100	90	70	52	32	24	26	94	76	46	36		
腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数		30	35	39	27	21	16	30	31	55	43	22	21		
静止核細胞変性		—	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+	—		

のもあり、原形質内に空泡が増加し、原形質縁が不整になり離断するものも認められる。核染色質は凝集して粗大顆粒状、或いは処々濃縮する為に核網は著しく粗となり、更に進行して核膜の消失を来し核質の原形質内流出が認められる。中性赤超生体染色では彌漫性に淡染する細胞が多い。9～12時間後には原形質周辺にレース状空

泡を形成する細胞も多数見られ、一方に於て正常腫瘍細胞が少数乍ら増加して来、一方に於て変性が進行し腫瘍細胞が多数認められる。24時間以後は一般に回復の徴が顕著で変性腫瘍細胞も減少し、巨細胞も小型で且少数に過ぎない。しかし時間的關係は腫瘍細胞の受ける障碍の程度によつて異り、高度の変化を示した PK. 34 で

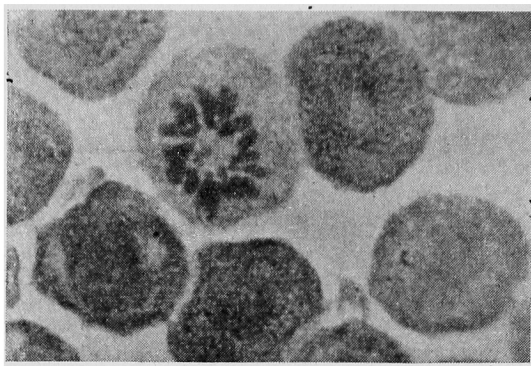


写真1. 弘前肉腫。移植4日後注射前腹水腫瘍細胞。正常中期分裂像。塗抹 Giemsa 染色。

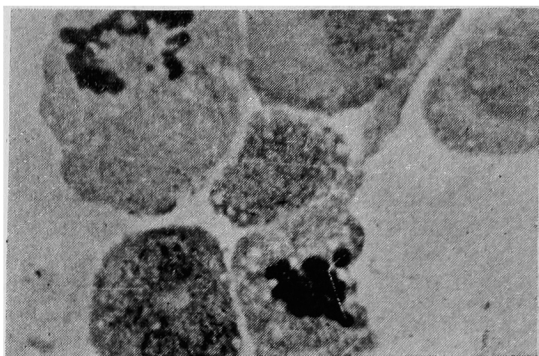


写真4. 弘前肉腫。Sarkomycin 50 mg. 腹腔内注射3時間後腹水腫瘍細胞。染色体の融着。原形質の細長形突起。塗抹 Giemsa 染色。

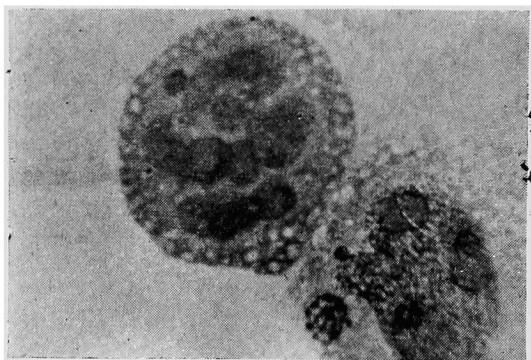


写真2. 弘前肉腫。Nitromin 2 mg. 腹腔内注射72時間後腹水腫瘍細胞。巨細胞形成。右下方はその変性崩壊像。塗抹 Giemsa 染色。

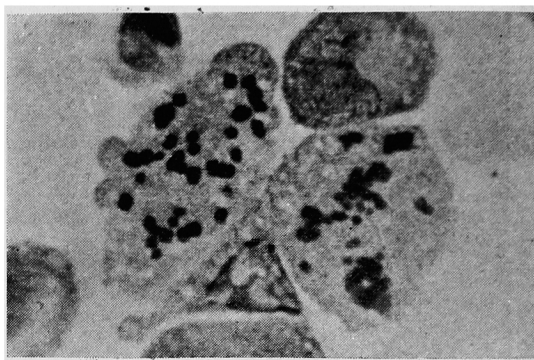


写真5. 弘前肉腫。Sarkomycin 50 mg. 腹腔内注射3時間後腹水腫瘍細胞。染色体の膨化短縮，球状化。塗抹 Giemsa 染色。

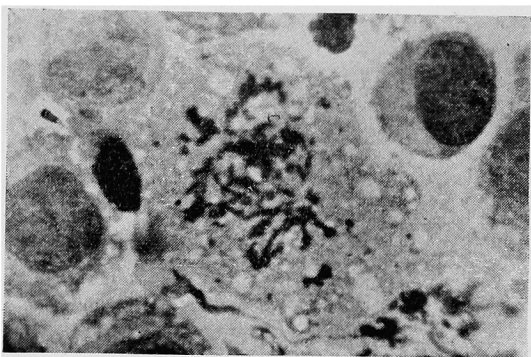


写真3. 弘前肉腫。Nitromin 2 mg. 腹腔内注射72時間後腹水腫瘍細胞。染色体の多倍化，断裂散乱。塗抹 Giemsa 染色。

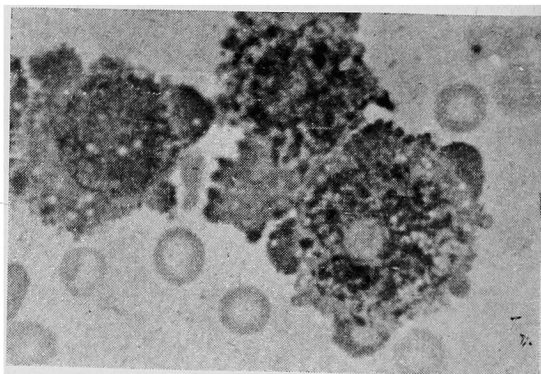


写真6. 弘前肉腫。Sarkomycin 50 mg. 腹腔内注射6時間後腹水腫瘍細胞。静止核腫瘍細胞における原形質の偽足様突起，核膜破壊，核質流出。塗抹 Giemsa 染色。

は回復せず腫瘍細胞は 48 時間後には全く消失した。又比較の軽度の変化を示した SK. 329 では変性は 3~6 時間後に認められたのみで 9 時間後には変性細胞は少数に過ぎなかった。

(2) 分裂核腫瘍細胞の変化

障害の程度によつて若干の差が認められるが、注射直後から 6 時間後までが最も強い変化を示しその後回復の徴が見られる。強い障害をうけたものでは染色体の融着が最も多い。即ち、前期のものは染色体が網眼状に癒着も更に変化の強いものでは融着が高度で団塊を形成し、中期に於いては一部は染色体が膨化短縮球状化して団塊を形成する。後期のものにも融着が屢々見られる。染色体の散乱、遅滞、橋形成等は比較的少い。此の変化は 9 時間後頃まで継続し 12 時間後には減少する。正常分裂像は最初は殆ど 1 コも認められなくなるが、6 時間後には少数出現し漸次増加する。障害程度の比較的軽度のものでは融着は少く中期における染色体の膨化短縮、球状化が大部分で、正常分裂の出現も早く且つ多数に見られる。P.K. 34 は障害が最も強く多数且高度の染色体融着を認めた。腫瘍細胞 2,000 個中の正常及び異常分裂細胞の実数の時間的変化を第 3, 4, 5, 6 図に図示する。

【Ⅲ】 Actinomycin J の腫瘍細胞に及ぼす影響

弘前肉種 4 例即ち、SK. 159 には 20 mcg, SK. 162, 425 には 10 mcg, SK. 163 には 5 mcg, を注射して観察した。一般に投与量の多い程強い変化を示した。SK.

425 は出血型で他 3 例に比して腫瘍細胞の増殖力が強く、血中出現も早期且つ高度の型であるが、変化が著しく軽度であった。(第 4, 5 表)

(1) 静止核腫瘍細胞の変化

注射 6 時間後から腫瘍細胞は膨化して核は分葉傾向をとり、核、原形質共に淡

明となり胞体内に空泡が増加する。変性は時間と共に高度となり 12 時間、24 時間後には多数の変性腫瘍細胞を認める。SK. 159 (20 mcg) は変化が強く 48 時間後には腹水中から胞瘍細胞は殆ど消失した。SK. 425 の変化は他 3 例に比して軽度で腫瘍細胞の減少も著明でなく、崩壊

細胞も少なかった。

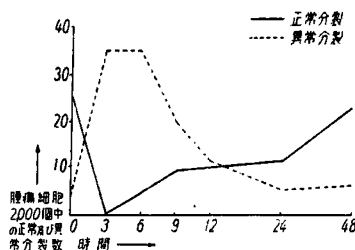
(2) 分裂核腫瘍細胞の変化

注射 3 時間後に既に分裂細胞数の減少を認め、6~12 時間後に異常分裂が増加する。異常分裂像の主なものは中期に於ける染色体の膨化短縮、球状化及び散乱で 12~24 時間後には多数の核破片様崩壊分裂核を認める。腫瘍細胞 2,000 個中の正常及び異常分裂細胞数を図示すると第 7, 8, 9 図のようになる。

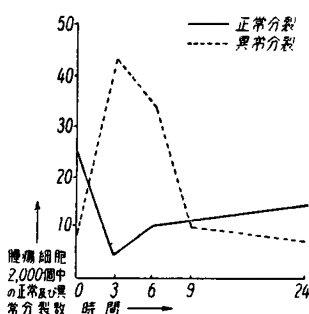
総括及び考察

以上の実験成績から Nitromin, Sarkomycin, Actinomycin J の腫瘍細胞に及ぼす影響に夫々一定の方式のあることが明らかになった。即ち、Nitromin は注射 12 時間後までは静止核腫瘍細胞を殆ど障害せず唯分裂を抑制するのみで、24 時間後になって初めて分裂細胞が出現するが全て異常分裂で、しかもその時期に一致して腫瘍細胞が巨細胞化して変性を示し、腫瘍細胞数が著しく減少することは、巨細胞の成因が異常分裂に起因するものであり、殆ど再分裂増

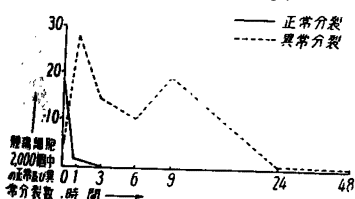
第 5 図 SK. 314



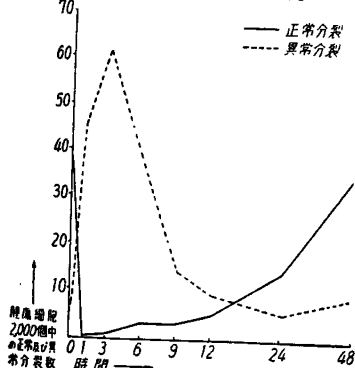
第 6 図 SK. 329



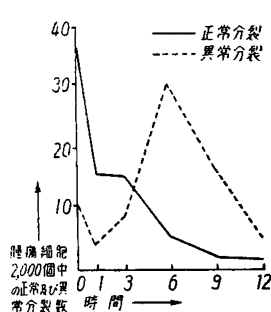
第 3 図 SK. 34



第 4 図 SK. 143



第 7 図 SK. 159



第4表 Actinomycin J の腫瘍細胞染色体に及ぼす影響

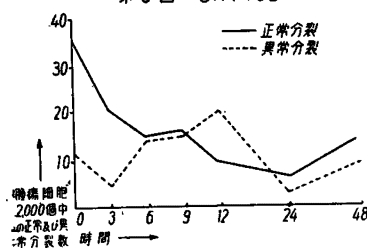
動物番号		SK. 159							SK. 162							
		20 mcg							10 mcg							
		注射前	1時間	3時間	6時間	9時間	12時間	24時間	48時間	注射前	3時間	6時間	9時間	12時間	24時間	48時間
観察した分裂細胞数		50	50	50	50	50	50			50	50	50	50	50	50	50
正常分裂	前期	14	8	8	2	0	5	腫瘍細胞 少く検査 困難腫瘍 細胞消失		12	13	8	2	4	4	4
	中期	17	22	20	2	5	7			14	16	16	16	9	27	24
	後期	2	8	6	2	1	1			5	4	2	5	1	6	4
	終期	6	5	0	1	0	3			8	8	1	3	2	0	2
計 (%)		78	86	68	14	12	32			78	82	54	52	32	74	68
異常分裂	膨化短縮	1	0	3	14	14	11			4	2	10	13	9	3	3
	球状化	1	0	1	8	26	16			2	2	2	6	18	0	3
	凝集	0	0	1	0	0	2			0	1	2	0	2	5	1
	部分的融着	0	1	0	0	2	1			1	0	1	2	2	0	2
	高度融着	0	0	0	0	0	0			0	1	0	0	0	0	0
	内部構造変化	0	0	0	0	0	1			1	0	0	0	0	0	0
	遅滞	2	0	0	2	0	1			0	0	0	0	1	0	0
	橋形成	1	1	0	0	0	0			1	0	0	0	0	0	1
	散乱	4	5	2	19	2	2			1	3	7	3	2	5	6
	多極多核分裂	2	0	0	0	0	1			1	0	1	0	0	0	0
計 (%)		22	14	32	86	88	68			22	18	46	48	68	26	32
腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数		42	20	24	36	19	6			48	25	28	31	29	9	28
静止核細胞変性		—	—	—	+	+	++	+++		—	—	±	+	++	+++	+++

第5表 Actinomycin J の腫瘍細胞染色体に及ぼす影響

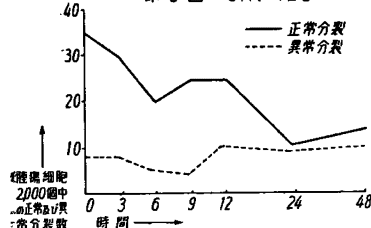
動物番号		SK. 163					SK. 425								
		5 mcg					10 mcg								
		注射前	3時間	6時間	9時間	12時間	注射前	3時間	6時間	9時間	12時間	24時間	48時間	72時間	
観察した分裂細胞数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50		
正常分裂	前期	13	12	7	9	5	13	15	11	14	12	1	11		
	中期	20	16	11	9	9	16	16	18	19	18	22	14		
	後期	6	7	1	3	2	7	3	6	3	1	3	3		
	終期	6	6	3	2	0	5	5	3	6	3	0	1		
計 (%)		90	82	44	46	32	82	78	76	84	68	52	58		
異常分裂	膨化短縮	1	5	15	13	11	0	5	4	2	4	6	8		
	球状化	0	1	4	7	15	2	0	1	0	2	5	4		
	凝集	0	0	1	0	3	3	0	0	2	1	5	3		
	部分的融着	0	0	1	0	3	0	1	1	2	0	1	1		
	高度融着	0	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0	1		
	内部構造変化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	遅滞	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0		
	橋形成	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0		

散乱	3	2	6	6	3	2	4	6	2	8	6	4	
多極多核分裂	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
計 (%)	10	18	56	54	68	18	22	24	16	32	48	42	
腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数						41	38	25	28	35	21	23	22
静止核細胞変性						—	—	+	+	+	+	+	

第8図 SK. 162



第9図 SK. 425



殖し得ず崩壊死滅することを示すものと考えられ、Nitrominの抗腫瘍性が明らかに腫瘍細胞の分裂機転の障碍によることを示している。皆瀬、佐藤⁷⁾は吉田肉腫細胞に対するNitrominの影響を時間的に追求し弘前肉腫に於けると全く同一の成績を得ており、Nitrominの抗

腫瘍性を腫瘍細胞の分裂機転の障碍に求めている。徳山等⁸⁾は吉田肉腫を用いてNitrominの影響を観察し、分裂核以外に静止核腫瘍細胞にも変性が認められ核及び核小体の膨化を来すと報告しているが、私の観察では少なくとも12時間後まで静止核腫瘍細胞には変化は認められなかった。皆瀬⁹⁾は正常ラットの睾丸精母細胞、十二指腸腺上皮細胞に対するNitrominの作用を検索し、6～24時間後に分裂細胞数の著明な減少を認めるが吉田肉腫細胞とは異り容易に回復すると述べている。此の様な実験成績から考察するに、Nitrominは分裂毒と云うべきもので、正常、腫瘍の如何を問わず細胞の分裂機転を障碍する薬物であるが、少なくとも吉田肉腫、弘前肉腫に対しては正常細胞に対するよりも分裂障碍性が特に高度の為に抗腫瘍性が認められるものと思われる。

之に反してSarkomycinは注射後直に静止核、分裂核を問わず腫瘍細胞に著明な変性を惹起せしめ、異常分裂像の主なものには染色体の融着、膨化短縮、球状化で、Nitrominによつて起る異常分裂が染色体の散乱、遅滞、橋形成、多極多核分裂を主とするのに対して明らかな差異と云い得る。しかも此の変化がSarkomycin注入数

分後に既に認められ、同時に正常分裂が悉く消失することは明らかに既存の分裂核が静止核と同様に障碍を受けたものであることを示して居る。Nitrominが細胞の分裂機転に特異的に働くに対して、Sarkomycinは腫瘍細胞に対して静止、分裂の如何を問わず死滅的に作用するものと考えられる。Sarkomycinの腫瘍細胞に対する作用に対しては僅かに山本¹⁰⁾によつて吉田肉腫及びエーリッヒ癌に対する染色体の散乱、顆粒化、核破壊等が報告されているのみで今日までその作用機転は明らかにされていない。

Actinomycin Jに就いてもその腫瘍細胞に及ぼす細胞学的変化に就いて未だ報告を見ない。分裂細胞は注射後漸減し、6時間後から異常分裂像が出現し同時に静止核にも変性が認められることは、Actinomycin JがSarkomycinと同様分裂、静止核の何れにも作用するものと考えられるが、変化の現れ方がSarkomycinに比して遅発性であること、変化が軽度であることが差異と云えよう。HACKMANN¹¹⁾はActinomycin Cの十二指腸腺上皮細胞、マウス肉腫S.37、Walker癌の分裂に対する影響を観察し、最初の5時間に分裂細胞数、就中中期分裂像が増加し、その後22時間後まで分裂細胞の著明な減少を認めると報告しているが、私のActinomycin Jの実験成績中、中期に於ける染色体の膨化短縮、球状化の様な異常分裂と合算すれば略々一致した成績になり、HACKMANNの観察方法が組織切片標本によるものであるが為に正常、異常を識別し得ない為に生じた成績の差異と考えられ、Actinomycin JもActinomycin Cも略々同様の作用機転を有するものと思われる。

牧野⁶⁾は異常分裂を紡錘体機構の異常に起因するものと染色体そのものの異常によるものとに大別し、前者に属するものは染色体の散乱、遅滞、橋形成、多極分裂等であり、後者に属するものは染色体の融着、膨化短縮、螺旋体内部構造の変化等であるといひ、その原因として細胞内の水分代謝の異常を重要視している。

我々の実験によれば、Nitrominによつては主として紡錘体の変化に起因する異常分裂が多く現れ、Sarkomycin、Actinomycinに依つては染色体そのものの異常に基く変化が多く認められること、更にNitrominに依

つては静止核に変性が見られず, Sarkomycin, Actinomycin によつては静止核変性が認められることは, Nitromin と Sarkomycin, Actinomycin の作用機転が明らかに異なることを示すものであり, Sarkomycin と Actinomycin は比較的類似の作用を有するものと考えられる。

結 論

(1) Nitromin, Sarkomycin 及び Actinomycin J の腫瘍細胞に対する直接作用を弘前肉腫, 白淵肉腫を用いて検索した。

(2) 之等薬剤は全て腫瘍細胞に対して直接障害作用を有するものであるが, Nitromin と Sarkomycin, Actinomycin とは著しくその作用が異なる。

(3) Nitromin は腫瘍細胞の分裂機転に特異的に作用する薬物であり, Sarkomycin, Actinomycin は分裂, 静止を問わず腫瘍細胞に対して障害を与える薬物である。

擧筆するにのぞみ, 御指導, 御鞭撻を賜わつた小川信一院長, 白淵勇弘大教授に深甚なる謝意を表すると共

に, 薬物の供与に努力下さつた吉富製薬, 明治製薬, 日本生物科学研究所に厚く感謝する。

引 用 文 献

- 1) SCHAIRER, E.; Z. f. Krebsforsch. 50; 143, 1940.
- 2) LETTRÉ, H.; Z. f. Physiol. Chemie 268 ; 59, 1941.
- 3) 吉田 ; 吉田肉腫, 163 頁, 昭 24, 東京.
- 4) ISHIDATE, M., *et al.*; Proc. Jap. Acad. 27; 493, 1951.
- 5) 牧野 ; 癌, 45; 490, 1954.
- 6) 同 ; 癌の細胞学, 生理学講座 1951.
- 7) 皆瀬, 他 ; 癌, 44; 393, 1953.
- 8) 徳山, 他 ; 癌, 44; 368, 1953.
- 9) 皆瀬 ; 癌, 44; 389, 1953.
- 10) 山本 ; 癌, 45; 503, 1954.
- 11) HACKMANN, C. H.; Z. f. Krebsforsch. 58, 607, 1952.
- 12) 大星, 他 ; 癌, 46; 462, 1955.
- 13) OBOSHI, S., *et al.*; J. Antibiotics, Ser. A. 8 (5); 153, 156, 1955.