

## 岡田正弘君の「硬組織の生理及び薬理の研究」に対する

### 授賞審査要旨

本研究は岡田正弘君が約二十五年の長きに亘って行なった一連の研究であつて、日本薬理学会誌に発表した岡田君等の本題目の研究は現在既に六十二報に達している。

本研究の発端をなしたのは岡田君が骨・歯・鱗・貝殻などの硬組織に必ず存在する週期的構造の成因に興味を抱いたことにあるが、岡田君はこの縞目の成因を探索する前に先ず縞目の週期を明らかにすることを企てた。これには生体染色の如き方法により硬組織上に時刻を記入する事が出来ればこの問題は直ちに解決する筈であるが、硬組織の生体染色法として最も成功しているのは十六世紀に始つた茜根又はその色素成分のアリザリンを使用する方法であつて、これが現在でも殆ど唯一の方法として用いられている。しかし斯る色素は硬組織の切片標本作成のために必要な脱灰操作により褪色するため、脱灰せずその儘肉眼的に観察するか、精々研磨標本による外はなく、また、染色も甚だ瀾漫性であつて精細な顕微鏡的検査の目的には使用出来ない。しかし、生体染色なるが故に必ずしも常に色素を用いねばならぬとは限らず、色素を用いるのはその可視の色と、組織に対する選択的親和性と固着性が大で毒性の比較的小さい為であるが、多数の薬物は臓器組織に対する極めて特殊な選択的親和性を有するものであるから、その固着性乃至局所的影響の残存性が強く毒性の少ないものを選び、これを可視の状態に持ち来す事が出来れば極めて特殊な部位の

生体染色に利用し得べき事を考え、岡田君は骨・歯・鱗等における鉛塩注射時刻描記法、貝殻や歯牙エナメル質における弗素塩注射時刻描記法および毛におけるタリウム塩注射時刻描記法を案出しこれに成功している。すなわち以上の考より骨・歯に集まるものを藥物中より求めると、銀・銅・錫・亜鉛・ストロンチウム等の金屬塩があるが殊に鉛は高率に沈着する事実に着目し、これらはその磷酸塩の溶解積が磷酸カルシウムのそれより小なる場合に見られる置換現象であり、しかもこの置換現象はイオン反応で殆んど瞬間的に起る事実を認め、これより岡田君は硬組織内時刻描記法なる画期的方法を案出した。すなわち動物の血中に微量の酢酸鉛の如き可溶性鉛塩を注射する時は、注射後直ちに成長中の骨、歯等の現在石灰化の行なわれつつある前線にカルシウムと置換して磷酸鉛として沈着するため硬組織をホルマリン固定後硫化水素を飽和せる○二規定塩酸により組織中の磷酸鉛を硫化鉛にすると同時に脱灰し、切片標本を作成して検鏡する時は、これに極めて明確な黒褐色の細線を証明し得るのであって、注射する酢酸鉛の量は動物体重一疋に対し一—二疋で充分である。もし更に此の標本を鉛と金とのイオン化傾向の差を利用して塩化金液に侵して鉛線を鍍金すれば鉛沈着線は一段と鮮明となり注射する鉛量を半減する事が出来るのであって、斯る微量の酢酸鉛は数日の間隔で度々注射を反覆するも一般鉛中毒症状を呈せずまた硬組織における局所的障得も認められないが、さらに其後の研究において酢酸鉛に代ってクエン酸ナトリウム鉛、チオ硫酸ナトリウム鉛、EDTA ナトリウム鉛の如き鉛の錯塩乃至キレート化合物を使用すれば鉛の毒性は殆んど全くなくなるのみならず、これら塩類の皮下注射によっても充分硬組織内時刻描記法の可能な事を証明している。また、有機基質の少ない歯牙エナメル質や貝殻を研磨標本として検鏡する際は微量の弗化ソーダを生体に注射して硬組織に時刻描記を行なう事が出来、また、石灰の少ない毛

の如き硬組織では、これに特に親和性の大きい酢酸タリウムの微量を静注して成長中の毛には悉く時標を記入し得る事を岡田君は証明している。従って一定時日を隔ててこれらの注射を反覆すれば、絶えず形成されつつある硬組織では注射回数と同数の時標が記入されて、この期間内の硬組織形成の部位、速度等は一目瞭然であつて、これらの方法は硬組織形成過程の研究には不可欠のものであり、酢酸鉛法の如きは既に内外の学界において賞賛を博しており、岡田君の教室外においてもこの方法を応用した多数の業績が発表されている。

さて岡田君はこれらの武器を携えて最初の目的であつた硬組織縞模様様の週期と成因の決定に乗り出し、先ず対象として選んだのは成長速度が大きく且つ絶えず整然たる成長を続ける家兎の歯牙象牙質の脱灰切片をヘマトキシリンで染色すれば恰も木の年輪の如き縞模様を見る事が出来るが、この縞目の出現する週期は酢酸鉛法により正しく日週期性であり、昼間に不染層を生じ夜間に青染層を生ずる事が直ちに判明した。ついで岡田君は縞模様生成の原因を明らかにする為に暗室飼養、断食、催眠剤、覚醒剤、自律神経毒、酸、鹼等の投与により生体の日週期性に種々の人工的攪乱を加えて象牙質縞模様様の乱れを観察し、同時に血液予備滴の増減、血液 $\text{Ca}^{++}$ 、血清カルシウム、無機燐量等を測定し、この縞模様様が体液酸鹼平衡移動に伴う石灰沈着の週期的動揺を如実に示す像なる事を明らかにした。而して象牙質脱灰切片におけるヘマトキシリン濃染層は果して石灰化の良好な層であるか否かを確める為に岡田君は硬組織石灰沈着を障碍すると考えられる上皮小体剔除、ゲアニジン、弗化ソーダ、硫酸マグネシウム等の注射を行なつたが、その時期に相当して象牙質に著明な不染層を生じ、逆にカルシウム剤投与では著しい濃染層を生ずる事を確めた。後の事実を岡田君は諸種カルシウム剤の組織沈着効率検定方法に利用し得る事を実証している。また、

直接象牙質脱灰切片を灰像法で検してヘマトキシリン濃染層には灰分が多く不染層には少いことを確かめ、この灰分はマツカラム法、ピクロロン酸法等により石灰が大部分を占めている事を証明し、更に象牙質の脱灰並びに研磨標本を軟X線で撮影しヘマトキシリン濃染層はX線透過度が小である事を知り、また、象牙質の研磨標本を硬度計で測定してヘマトキシリン不染層は軟く濃染層は硬いことを確かめている。

上述の如く象牙質縞模様は石灰沈着の多少によって生ずるものであるが、単にこれのみではなく生体の条件変化に応じて析出する膠原線維乃至結晶の排列状態に日週期性的変化があるのであって、著者は偏光顕微鏡的検査により象牙質基質の膠原線維の走行方向が昼夜により異なる事を認め、兎においては象牙質は昼間に比して夜間に多く造られる事を実証し、また、骨層板形成においても日週期性的の存在を証明している。

岡田君は更にウイリアムスやエブナーの昔から構造上歯牙エナメル質によく比較されて来た貝殻の形成に就いても検索した。すなわち三崎臨海実験所に行きムラサキイガイ、アサリ、ハマグリ等を飼育し貝殻の研磨標本を作成してその稜柱層、真珠層に正しい日週期性的の層状構造を証明した。

硬組織にはしかし日週期よりも大きい週期も存在する。かつてアスパー(一九一六年)は人のエナメル質の形成期間の概算からエナメル小柱横紋は日週期らしく、レチウス氏糸は五—一〇日の週期ではないかという想像を発表したが実験的裏付けは今日迄なされていない。岡田君は猿の歯牙にある類同の形象に着目し、台湾猿および日本猿につき酢酸鉛および弗化ソーダによる時刻描記法を用いてこの週期を検索したがエナメル小柱横紋は日週期性であり、その上約五日毎に人のレチウス氏糸に相当するものが出現し、また、象牙質においても一日および五日の週期の縞目が存在す

る事を確め得た。しかしして人のレチウス氏条の間には大体七—一〇本のエナメル小柱横紋が存在するから後者を猿の場合より推して日週期とすれば人では七—一〇日の週期が存在する事になる。事実人においてかかる週期が尿比重、乳児の体温、体重等に就いて報告せられているが、その原因は今日の所全く不明である。

以上の研究は生体の正常の週期的変動が骨、齒の硬組織に描記される事実に関するものであるが、異常な刺激に対する生体の反応も硬組織に極めて鋭敏に描き出されるものである事を岡田君等は多数のショック毒乃至ストレッサーの投与によつて証明している。この場合象牙質に異常不染層を生じついで異常濃染層が出現する。コルヒチン等の如き細胞毒あるいはX線照射により齒根端の細胞分裂に基く齒牙成長速度は減少し、象牙質基質形成速度も著明に抑制されるが、諸種の催眠剤、麻醉剤の薬用量程度でも象牙質形成が明らかに抑制される事を認めている。麻醉の薬理上注目すべき現象であろう。諸種内分泌腺の剔出、移植、ホルモン剤投与による影響も象牙質に鋭敏に現われるものであつて、例えば上皮小体は単に石灰化のみではなく基質形成にも強く関与しており、脳下垂体剔出で齒牙の成長速度、象牙質形成速度の減少と共に日週期性縞模様不鮮明となる如き種々の新知見を得ている。

上述の如き諸種の影響は骨組織にも同様に見られるものであるが、形成速度が大でかつ一定し吸収のない鼠、兎の象牙質を利用する事の甚だ有利である事は岡田君の研究により判明したのであつて今後、微量の薬毒物、ホルモン剤の検定、放射線および抗腫瘍剤の研究等にも寄与する所が大きいであらう。

医学界においては既に骨折、骨移植等広範囲の研究にも貢献しているが、医学以外の方面においても鉛塩注射硬組織内時刻描記法は既に利用せられており、すなわち水産学の方面では魚の年令査定の基準となる魚鱗、脊椎骨、鰓蓋

骨の縞目の週期の決定、鯨の資源量推定のために必要な年令査定の根拠となる齒鯨の齒の縞目の週期決定等に応用せられており、岡田君もこれ等の研究に参加している。畜産、獣医学方面においても家畜の成育の研究等において幾多の新知見を提供している。

以上岡田君の多年の研究は極めて独創的でありかつ周到であつて前人未踏の分野を拓き、既に学界に大きな貢献をもたらしたのみならず、岡田君のたゆまざる研究による今後の進展は更に刮目すべき成果を約束するものであらう。