

乳癌嫌発系 AKR マウスに自然 発生した乳癌に関する研究

第 1 編

原発腫瘍および動物継代移植腫瘍に観察 されたウィルス粒子の電子顕微鏡的研究

岡山大学第二内科（主任：平木潔教授）

原 田 英 雄

〔昭和48年8月1日受稿〕

Synopsis

本研究は、白血病好発系であると同時に乳癌嫌発系である AKR マウスに自然発生した乳癌およびその継代移植腫瘍の組織学的研究、およびそれら腫瘍組織中のウィルス粒子を電子顕微鏡的に追求したものである。

AKR マウスの自然発生乳癌は Dunn の分類による B 型の腺癌の組織像を呈し、細胞質内に多数の A 型ウィルス粒子、および腺腔、細胞間隙、細胞空胞内に多数の B 型ウィルス粒子を認めた。これらウィルス粒子は、その形態、分布、発生様式において、乳癌好発系マウスの自然発生乳癌に認められるウィルス粒子のそれと同様であった。又、他の乳癌嫌発系に発生した乳癌組織中に認められているウィルス粒子との比較検討を行った結果、従来 Bittner agent free と考えられていた乳癌嫌発系にも Bittner agent はかなり広く分布しており、ホルモンあるいは環境因子等の条件さえそろえば乳癌発生に導くと考えられた。

動物に継代移植を重ねると、乳癌好発系において報告されているものと同様に次第に肉腫様となり、それとともにウィルス粒子の数も減少した。その減少の機構について若干の考察を加えた。

緒 言

1911年代から既に、乳癌に罹患したマウスの子孫に乳癌発生率が高いということが報告されていた¹⁾が、当時は主として遺伝的要因に注意が向けられていた。ところが、1933年にいたって Little ら²⁾ 1936年 Korteweg ら³⁾ によって遺伝子以外の要因も乳癌発生に関係していることが示唆された。Bittner⁴⁾ は更に一步進めて、乳癌好発系の新生児マウスを乳癌嫌発系のマウスの母乳で育てると乳癌発生率が著明に減少するという事実を報告し、乳癌好発系マウスの乳汁中には乳癌を惹起せしめる因子が存在すると主張した。この報告が契機となって、マウスの自然発生乳癌を起すと考えられる "milk", factor, 或は "Bittner agent" の形態学および生物学的な

研究が盛んとなったのである^{5) 6)}

そして現在では、C₃H⁷⁾ DBA⁸⁾ R III⁹⁾ 等の乳癌好発系マウスに自然発生する乳癌は "Bittner agent" 即ち乳癌ウィルスに起因することがほぼ明確にされている。

一方、乳癌嫌発系マウスの乳癌に関しては比較的研究が少なく、CF1¹⁰⁾ C₃Hf¹⁰⁾ 等のマウスの乳癌、あるいは hyperplastic alveolar nodule について電子顕微鏡的にウィルス粒子が証明されたことから、従来 Virus free と考えられていた系統のマウスにも広く乳癌ウィルスが分布しているのではないかと推定されている程度である。

最近私は、白血病好発系ではあるが、乳癌嫌発系である AKR マウス 2 匹に自然発生乳癌を認め、そのウィルスの形態および発生様式を追求し、上に述

べた推定にあてはまる一事実を見出したのでここに報告する。

この論文では原発乳癌およびその継代移植腫瘍に認められたウィルス粒子の電子顕微鏡的観察およびその腫瘍の継代移植にともなう組織像の変遷とウィルス粒子の消長につき報告する。

材料および方法

この実験に使用した AKR マウスは Baylor University (Texas, U.S.A.) より分布されたものを本学マウスコロニーで兄妹交配を行ってえた子孫である。この AKR マウスは白血病好発系で、その発生率は約80%である。しかし乳癌の発生率は極めて低く、一般に0.1~2.0%⁽¹¹⁾⁽¹²⁾といわれている。

ここに報告する原発乳癌は夫々生後10ヶ月、8.5ヶ月の雌 AKR マウスに自然発生したものであり、この研究に先立つ5ヶ年間、本学コロニーの AKR マウスに発生した唯一のものである。この2匹のマウスには肉眼的にも、組織学的にも白血病の所見は認められず、また妊娠もしていなかった。

乳癌の組織学的検索には10%ホルマリン固定、パラフィン包埋後切片を作成し、Hematoxylin Eosin, van Gieson, 渡銀, Mallory-azan 染色を施した。

電子顕微鏡的観察には腫瘍組織を動物からとり出した後出来るだけ速かに細切し、1%オスミウム酸により固定、エタノール脱水後ブチルメサクリレート、メチルメサクリレート、4対1の混合液に移して包埋した。包埋された組織片はライツ製ウルトラマイクロトームを用いてガラスナイフで超薄切片を作成した後、フォルムバー膜を張ったメッシュ上に移し、Raynolds 氏法または酢酸ウラニール飽和溶液および Raynolds 氏法により二重に電子染色した後、日立 HU11型電子顕微鏡または JEM 7型電子顕微鏡により観察した。

乳癌組織の動物継代移植には原発腫瘍組織を無菌的にとり出して細切し、その少量を移植針で生後4ヶ月以下の同系雌マウスの胸部皮下に移植した。移植後生じた腫瘍は同様の操作により移植を行い、継代を重ねた。

通常、移植後3~4週で径2cmの大きさに達し、その段階で継代移植を行った。

結 果

(1)原発乳癌： 原発乳癌の組織像は図1に示す如

くで、Dunn の分類によると Acinus 形成を伴う B 型の腺癌である。電子顕微鏡による観察では腫瘍細胞は核小体が明瞭で、少数の糸粒体、Endoplasmic reticulum および大小不同の空胞を細胞質内にもった比較的明るい細胞で、それらの間に円形または管状の腺腔が認められた。腺腔の大部分において、その内に多数の細胞外ウィルス粒子が観察され、図2に示すように無数のウィルス粒子によって腺腔がみだされている場合も屢々認められた。また細胞空胞内にも同様なウィルス粒子が多数認められた。ただこの部で形成される粒子は腺腔面で形成されるそれに比べ早い時期に核様体が完成されるようである。

これらの細胞外ウィルス粒子の形態は楕円形で径110m μ 、中心部には偏在性に径40m μ の核様体が存在し、その周囲を3層の膜様構造が囲んでいる如く見える。(図3および図4)。これを拡大して観察すると最外層の膜は細い長さ10m μ 位の棘状突起の配列したものであることがわかる。(図4)。

腺腔内、室胞内に存在する粒子にはかなりの大小不同が認められた。一方狭い細胞間隙でもウィルス粒子の budding は認められるが、遊離したウィルス粒子の数は少く、しかも認められる粒子の多くは核様体の完成されていない未熟 B 型ウィルス粒子であった。

細胞内には二重膜構造をもった径約70m μ のウィルス粒子が認められ、多くは細胞内空胞の周囲に一直列に並んだ形をとるかまたはゴルジ野に aggregates として存在する。その他少数ではあるが細胞質内に散在性に、あるいは細胞膜直下に存在する場合もある。

これらの粒子は楕円形で二重膜の内膜の方がやゝ厚く、中心部は電子密度が低く中空状に見える。(図5および6)

前述の細胞外ウィルス粒子が形成される過程は図2、3および4より次の如く考えられる。即ち、第一段階として細胞膜が空胞内あるいは腺腔内に肥厚突出し(図3)、第二段階としてその突出した細胞膜の内側に細胞内粒子に一致する構造が生じ(図3)、第三段階として突出が更に進んでその基部がくびれ細胞と粒子は細管で連結されている如き像が見られる。この段階の粒子は4層の膜様構造より成り、中心部はまだ電子密度が低く核様体を認めない。

しかし膜様構造の最外層はこの時既に前述したような細胞外粒子と同様の棘状突起が観察される。(図3, 4)。

第四段階としてウィルス粒子と細胞膜をつなぐ細管構造が切れて粒子が遊離する。それと共に粒子の中心部に核様体が急速に形成されるようである。

(2)継代移植腫瘍： 組織学的検索では、継代を重ねるに従って次第に腫瘍細胞がより密になり、腺房の減少と間質の増加がめだってきた。継代18代目からはその組織像は肉腫様となり(図7)、26代では既に肉腫の病理像が完成して上皮性細胞は全く認められないようになった(図8)。

それ以後の継代移植腫瘍は、同様に肉腫としての組織像を保持した。

一方電子顕微鏡による検索では、継代4代目までは原発腫瘍と同様にウィルス粒子が、腺腔、細胞間隙、細胞空胞内に多数認められた。

しかし、5代目腫瘍では細胞内、細胞外ウィルス粒子共にその数がやゝ減少し、8代目腫瘍では約半数に減少した(図9)。

前述の如く肉腫様の組織像を示すに至った第16代以後の継代腫瘍に於ては腺腔は既になく、細胞間隙は極めて狭くなっており、その狭い間隙に少数の未熟B型のウィルス粒子を認めるにすぎなかった。

細胞内には既にウィルス粒子は全く認め得なかった(図10)。

このような減少傾向は継代を重ねるに従って一層顕著となり、第39代目移植腫瘍では細胞外に未熟B型ウィルス様粒子を見出すのも容易でなかった。継代移植腫瘍におけるウィルス粒子の消長は表1の如くである。

表1 AKR マウス原発乳癌及びその継代移植腫瘍中のウィルス様粒子

継代代数	A型粒子	成熟B型粒子	未熟B型粒子
原発腫瘍	+++	+++	+++
5代目腫瘍	+	+	+
8代目腫瘍	+	+	+
21代目腫瘍	-	-	+
24代目腫瘍	-	-	+
25代目腫瘍	-	-	+
31代目腫瘍	-	-	+
39代目腫瘍	-	-	+

考 按

(1) AKR マウス自然発生乳癌組織に認められたウィルス粒子の同定および形成様式について：一 私達が AKR マウスの自然発生乳癌で観察したウ

ィルス粒子は、その大きさ、形態、分布、形成過程において、乳癌好発系である C₃H⁹ DBA⁹ RIII⁹ 系マウスの乳癌組織中に認められている乳癌ウィルス粒子に極めてよく一致している。教室の小塚ら^{13) 14)}の蛍光抗体法と電子顕微鏡の対比研究では AKR マウス乳癌ウィルスと C₃H マウス乳癌ウィルスの抗原性の一致、および乳癌ウィルス粒子の多寡と蛍光陽性抗原の多寡がよく一致すること、乳癌発生を認めない AKR マウスにも抗 AKR 乳癌ウィルス抗体が認められることが示されている。これらの結果を総合すると、乳癌嫌発系である AKR マウスにも乳癌好発系と同様の乳癌ウィルスが存在しており、ホルモン条件および環境条件が揃った場合乳癌発生に至るものと考えられる。

乳癌組織に認められるこれらウィルス粒子には細胞内粒子と細胞外粒子が存在し、Bernhard¹⁵⁾ら、および私達¹⁶⁾の分類によると前者はA型粒子、後者はB型粒子に相当する。A型粒子とB型粒子の関係については従来2つの説がある。その1つは、A型粒子は未熟なB型粒子であり、細胞表面でB型粒子になるという説^{15) 17) 18) 19)} 今一つは、A型粒子はB型粒子の未熟型ではなく、全く無関係で、B型粒子は細胞表面において超電顕成分より形成されるとする説である^{9) 20) 21) 22)}

私の観察では、A型粒子およびB型粒子の消長が経過上よく一致し、budding 中のウィルス粒子の内部にみられる粒子と細胞内にみられるA型粒子の形態がよく一致していること、およびA型粒子とB型粒子形成像の間に移行像を段階的にとらえることから、A型粒子はB型粒子の未熟型であろうと考える。このことは教室の小塚ら^{13) 14)}が蛍光抗体法を用いて乳癌細胞内に乳癌ウィルス抗原の存在を示し、電子顕微鏡による観察所見と対比検討した結果からも支持される。更に、最近 Sakar²³⁾らは高倍率の電顕像の詳細な検討からA型粒子の二重膜のらせん構造とB型粒子の核様体のらせん構造が極めて類似していることを報告しており、我々の考えを支持する如く思える。

(2) 我々の AKR マウス以外の乳癌嫌発系マウスの自然発生乳癌組織中に認められたウィルス粒子との比較：一

乳癌嫌発系マウスの自然発生乳癌にもA型およびB型ウィルス粒子が存在することを観察したのは現在までに Moore⁹⁾ Pitelka¹⁰⁾ および Dmochowski²⁴⁾ の3報告にすぎない。

Moore²⁹⁾は乳癌の自然発生率が1%以下の CFI 系マウスの乳癌組織に少数の未熟型および成熟型の B 型粒子を認めた。 Pitelka³⁰⁾は C₃Hf 系マウスの "hyperplastic alveolar nodule" (前癌状態と考えられている)に多数の A 型および B 型粒子を認め、同系マウスの正常乳腺組織にも少数のウィルス粒子を認めた。

Dmochowski²⁴⁾は C₃Hf/He, Ax, Af, DBA/2 の乳癌組織および乳汁中に同様の少数のウィルス粒子を電子顕微鏡で観察した。 Dmochowski ら^{25) 26)}は又、我々の AKR マウス自然発生乳癌の報告に続いて、同様に AKR および SJL/J マウスに自然発生した乳癌について検討し、電子顕微鏡的に、多数の C 型粒子に混じて少数の B 型粒子を認め Bioassay では陰性の結果を得たと報告した。

これらの報告にみられる A および B 型ウィルス粒子と我々のそれを比較検討するに、その形態、分布、生成過程共に極めてよく一致しており、従って乳癌嫌発系に於ても広く乳癌ウィルスが分布していることが予想出来る。

Dmochowski^{25) 26)}らの AKR の自然発生乳癌の場合 B 型粒子は少数で C 型粒子が主体を占め、我々の AKR 自然発生乳癌の場合 C 型粒子は殆んど認めず B 型粒子が主体を占めたという差異は何に由来するのであろうか？ これと関係して興味あることは、最近、乳癌ウィルスの種類と対象となるマウスの系によって B 型粒子と C 型粒子の間に干渉が認められる場合と認められない場合があることが報告されている。^{27) 28) 29)}

以上述べた AKR マウス自然発生乳癌における相反する現象、および次の報告に詳述する如く我々の AKR マウス自然発生乳癌を培養に移した所 C 型粒子が主体を占めて B 型粒子が殆んど認められなくなった事実を総合すると AKR マウスに於ては B 型粒子と C 型粒子の間に干渉が存在する事が示唆される。

(3) AKR マウス自然発生乳癌の継代移植によるウィルスの消長について：一

継代を重ねるに従ってウィルス粒子の数が減少するという私の観察結果は従来の Feldman³¹⁾の報告に類似する。 Feldman³¹⁾は DBA マウスの自然発生乳癌を同系マウスに継代移植を行い、A 型ウィルス粒子は全経過を通じて (45代) 認められたが、一方成熟 B 型粒子は 3 代目までしか認められず、それ以後は組織像で腺腔が消失するとともに成熟 B 型粒子は認められなくなり、僅かに少数の未熟型ウィルス

粒子が 39 代目まで認められたにすぎないと報告している。これに対し私の AKR マウスの場合、移植 8 代目まで成熟 B 型粒子および A 型粒子がかなり多数存在し、以後組織像が肉腫様に変化して腺腔が消失してくるとともに粒子の数は次第に減少し、肉腫様組織像の完成した 21 代目では既に A 型粒子は認めず、少数の未熟 B 型粒子を認めるのみとなっていた。

このような継代移植によるウィルス粒子の減少は継代を重ねるに従って腺腔が消失したために粒子の Budding が行われ難くなったことが主因と考えられ私の AKR マウスの例で、Feldman³⁰⁾における場合よりも後の継代移植腫瘍に至るまで多数の成熟 B 型粒子が認められたのは腺腔形成がより永く保たれていたためと考えられる。事実、成績の所で述べた如く原発腫瘍においてさえも狭い細胞間隙には極く少数の未熟 B 型ウィルス粒子が認められたのみであったし、また B 型ウィルス粒子の多寡はマウスの系統よりもむしろ腫瘍の分化度、即ち円柱上皮と腺腔の多寡に関係するという報告もある。^{31) 32)}勿論、Feldman³⁰⁾も指摘しているように、ウィルス粒子の増殖よりも腫瘍細胞の増殖が急速であるために粒子が稀積されたという可能性も否定は出来ない。

Feldman³⁰⁾の DBA マウスの場合 A 型粒子のみが細胞内に引きつづいて認められ、私の AKR マウスの場合、継代後期においては A 型粒子は認められず、少数の B 型粒子のみを認めたという相違は DBA マウスが乳癌好発系であり、AKR が乳癌嫌発系であるというマウスの系統の相違によるものであろうか？

いずれにしても継代 20 代以後ウィルス粒子の数が激減したにも拘らず腫瘍は一層速い速度で増殖していくという事実は、細胞の悪性度の維持には必ずしもウィルス粒子の盛んな増殖を必要としないということを示唆するものとして興味あることと思われる。

結 語

白血病好発系であると同時に、乳癌嫌発系である AKR マウスに自然発生した乳癌およびその継代移植腫瘍の組織学的研究およびそれら腫瘍組織中のウィルス粒子を電子顕微鏡で追求した。その結果下記の如き結論を得た。

(1) AKR マウスの自然発生乳癌は Dunn の分類による B 型の腺癌の組織像を有しており、細胞質内に多数の A 型ウィルス粒子、および腺腔、細胞間隙、細胞空胞内に多数の B 型粒子を認めた。これらウィルス粒子は、その形態、分布、発生様式において、

乳癌好発系マウスの自然発生乳癌に認められるウィルス粒子のそれと同様であった。又、他の乳癌嫌発系に発生した乳癌組織中に認められたウィルス粒子との比較検討を行った。

その結果、従来 Bittner agent free と考えられていた乳癌嫌発系にも Bittner agent はかなり広く分布しており、ホルモンあるいは環境因子といった条件さえそろえば乳癌発生に導くと考えられる。

(2) 動物に継代移植を重ねると、乳癌好発系において報告されているのと同様に次第に肉腫様となりそれとともにウィルス粒子の数も減少した。その減少の機構について若干の考察を加えた。

(謝 辞)

稿を終るにあたり、御指導賜りました恩師平木潔教授および三好勇夫講師に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Murray, T.A. : Cancerous ancestry and the incidence of cancer in mice. 4 th Sci. Repts. Imp. Cancer Research Fund, London, p.p. 104—130, 1911.
- 2) Staff of the Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory : The existence of non-chromosomal influence in the incidence of mammary tumors in mice. Science, **78**, 465, 1933.
- 3) Korteweg, R. : On the manner in which the disposition of carcinomas of the mammary gland is inherited in mice. Genetica, **18** : 350, 1936.
- 4) Bittner, J.J. : Some possible effects of nursing on mammary gland tumor incidence in mice. Science, **84** : 162—163, 1936.
- 5) Woolley, G.H., Law, L.W., and Little, C.C. : The occurrence in whole blood of material influencing the incidence of mammary carcinoma in mice. Cancer Res., **1** : 955—956, 1941.
- 6) Andervont, H.B., Shimkin, M.B., and Bryan, W.R. : Technique suitable for quantitative studies on the mammary tumor inciter in mice. J. Natl. Cancer Inst., **3** : 309—318, 1942.
- 7) Bernhard, W. : The detection and study of tumor viruses with the electron microscope. Cancer Res., **20** : 712—726, 1960.
- 8) Feldman, D.G. : Origin and distribution of virus-like particles associated with mammary tumors in DBA strain mice. I Virus-like particles in mammary gland tissue. J. Nat. Cancer Inst., **30** : 477—501, 1963.
- 9) Moore, D.H. : Tumor Induced by Viruses : Ultrastructural Studies. Dalton, A. and Haguenu, F. ed. pp 113—150, Academic Press, Newyork & London. 1962.
- 10) Pitelka, D.R., De Ome, K.B. and Bern, H.A. : Virus-like particles in precancerous hyperplastic mammary tissues of C₃H and C₃Hf mice. J. Nat. Cancer Inst., **25** : 753—778, 1960.
- 11) Furth, T., Coles, R.K., and Boon, M.C. : The effect of material influence upon spontaneous leukemia of mice. Cancer Res., **2** : 280—283, 1942.
- 12) Gross, L. : Oncogenic Viruses. Pergamon Press, New York. 1961.
- 13) 小塚堯 : 蛍光抗体法による腫瘍の免疫学的研究. 癌の臨床, **12**, 6, 1966.
- 14) 小塚堯, 加原雅教, 平木潔 : 蛍光抗体法による悪性腫瘍の免疫組織化学的研究. ウィルス性腫瘍に於ける腫瘍抗原の分布並びに免疫家兎に於ける抗体産生細胞について. 第3回組織化学会総会, 1962年9月.
- 15) Bernhard, W. : Electron microscopy of tumor cells and viruses. A review. Cancer Res., **18** : 491—509, 1958.
- 16) 平木潔ら : 腫瘍ウィルスの形態と分類. 岡山医学会雑誌, **77** : 795—835, 1965.
- 17) Suzuki, T. : Electron microscopic cytohistopathology. (III) electron microscopic studies on spontaneous mammary carcinoma of mice. Gann, **48** : 39—56, 1957.
- 18) 今井環 : ウィルス腫瘍の宿主ウィルス関係. 癌の臨床, **8** : 231—237, 1962.

- 19) 松井敬介, 森脇陽介 : マウス乳癌ウィルスの電子顕微鏡的研究——特にウィルスの形態, 発生, 増殖および成熟について. 米子医学雑誌, **13** : 25—51, 1962.
 - 20) Amano, S. : Ultracytological host-virus relationships in leukemia and tumors of viral origin. *Acta Haematol. Jap.*, **23** : 651—659, 1960.
 - 21) Lasfargues, D.Y., Moore, D.H., Murray, M.R., Haagensen, C.D. and Pollard, D.C. : Production of milk agent in cultures of mouse mammary carcinoma. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **5** : 93—96, 1959.
 - 22) Howatson, A.F. : The structure of tumor viruses and its bearing on their relation to viruses in general. In : *Advances in Cancer Research*. edited by A. Haddow and S. Weinhouse. Academic Press, N.Y. pp. 1—40, 1964.
 - 23) Sakar, N.H. : Morphogenesis of mammary tumor virus. Summary of proceedings : Conference on breast cancer in animals and man. *Texas reports on biology and medicine*, **29** : 3, 367, 1971.
 - 24) Dmochowski, L., and Grey, C.E. : Subcellular structures of possible viral origin in some mammalian tumors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **68** : 559—615, 1957.
 - 25) Dmochowski, L., Langford, P.L., Williams, W.C., Liebelt, A.G., and Liebelt, R.A. : Electron microscopic and bioassay studies of milk from mice of high and low mammary-cancer and high and low leukemia strains. *J. Nat. Cancer Inst.*, **40** : 1339—1358, 1968.
 - 26) Dmochowski, L. : Studies on the relationship of leukemogenesis and mammary tumorigenesis. Summary of proceedings : Conference on breast cancer in animals and man. *Texas reports on biology and medicine*, **29** : 3, 370, 1971.
 - 27) Squartini, F. : Relationship between mammary tumor virus and other oncogenic viruses in mouse mammary tumorigenesis. In : *Carcinogenesis, A broad Critique, A collection of papers presented at the Twentieth Annual Symposium on Fundamental Cancer Research 1966 at the University of Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute*, pp 257—286, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1967.
 - 28) Hall, W.T. : "Parturient Montes Nascitur Ridiculus Mus," or Experiments that Came Out, but Not as Expected. Summary of proceedings : Conference on breast cancer in animals and man. *Texas reports on biology and medicine*, **29** : 3, 353—354, 1971.
 - 29) Ranadive, K.J. : Highlights of Observations of the Inbred ICRC Mouse Susceptible to Spontaneous Breast Cancer and Leukemia. Summary of proceedings : Conference on breast cancer in animals and man. *Texas reports on biology and medicine*, **29** : 3, 359, 1971.
 - 30) Feldman, D.G. : Origin and distribution of virus-like particles associated with mammary tumors in DBA strain mice. (III) Virus-like particles in transplanted tumors. *J. Natl. Cancer Inst.*, **30** : 517—531, 1963.
 - 31) Goldfeder, A., Celber, D., and Moore, D.H. : An electron microscope study of spontaneous mammary carcinomas in a subline of strain DBA mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, **25** : 827—845, 1960.
-

写 真 説 明

- Fig. 1 AKR マウスに自然発生した乳癌の組織像。Dunn の分類による B 型腺癌像を示す。H-E 染色。×230。
- Fig. 2 AKR マウス原発乳癌の超薄切片の電子顕微鏡像。腺腔内に多数の未熟および成熟 B 型ウイルス粒子を認める。Budding 像も認められる。×20,000。
- Fig. 3 AKR マウス原発乳癌の超薄切片の電子顕微鏡像。腺腔内に多数の未熟および成熟 B 型ウイルス粒子を認める。細胞膜に接して、a, b, c, d で示す如く B 型粒子形成の諸段階が認められる。×20,000。
- Fig. 4 Fig. 2 の拡大写真。B 型粒子の最外層の膜は、細い長さ $10\text{m}\mu$ 位の棘状突起の配列したものであることがわかる。×58,000。
- Fig. 5 AKR マウス原発乳癌の超薄切片の電子顕微鏡像。細胞質内に多数の A 型ウイルス粒子、細胞空胞内に少数の B 型ウイルス粒子を認める。×30,000。
- Fig. 6 AKR マウス原発乳癌の電子顕微鏡像。腫瘍細胞質内、ゴルジ野附近に A 型ウイルス粒子よりなる封入体を認める。×30,000。
- Fig. 7 AKR マウスに自然発生した乳癌を同系マウスに継代移植して生じた腫瘍の組織像。第 18 代継代移植腫瘍で肉腫様組織像への移行を認める。H-E 染色。×230。
- Fig. 8 AKR マウス第 25 代継代移植腫瘍の組織像。肉腫様組織像を示している。H-E 染色。×230。
- Fig. 9 AKR マウス第 8 代継代移植腫瘍の電子顕微鏡像。腺腔内に多数の未熟および成熟 B 型ウイルス粒子を認める。×25,500。
- Fig. 10 AKR マウス第 25 代継代移植腫瘍の電子顕微鏡像。細胞間隙に少数のドーナツ型のウイルス粒子を認める。×40,600。

Studies on Spontaneous Mammary Carcinoma
of Low Cancer Strain AKR Mice

I Electronmicroscopic Studies on Virus Particles in
Primary and Serially Transplanted Tumors

By

Hideo Harada

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

Summary

This report is concerned with histological and electronmicroscopic studies on a spontaneous mammary carcinoma of AKR mice which are known to be high leukemic and low cancer strain. Followings are the conclusions obtained.

1) The spontaneous mammary carcinoma was type B adenocarcinoma according to Dunn's classification. The histology was similar to those frequently observed in mammary carcinoma of high cancer strain of mice such as C₃H, RIII, and DBA mice.

Electronmicroscopic studies revealed many type A virus particles around the cytoplasmic vacuoles or free in the cytoplasm, and numerous type B virus particles in the acinar spaces. In addition, a few type B virus particles were observed in the cytoplasmic vacuoles and in the intercellular spaces. Morphology, distribution, and formation process of these virus particles were similar to those observed in mammary carcinoma of high cancer strain of mice and some of low cancer strain of mice.

These results indicate that there exist "milk factor" in low cancer strain of mice as well as in high cancer strain of mice and that the factor can induce mammary carcinoma even in low cancer strain of mice when hormonal and other environmental factors are adequate.

2) Serial electronmicroscopic observations of the original and serially transplanted mammary carcinoma of AKR mice disclosed a gradual decrease in numbers and only a few immature type B virus particles were observed after the 21st generation. These findings were ascribed to the sarcomatous transformation and loss of acinar spaces observed during the serial transplantation of the original mammary carcinoma.

3) The original mammary carcinoma of AKR mice harbored numerous type A and type B virus particles. Type C particles, however, were hardly observed. In tissue culture cells derived from the tumor, in contrast, numerous type C virus particles were observed and type B virus particles were hardly found. These findings were considered to suggest that there is an interference between type B and type C virus particles in AKR mice.

Fig. 1.

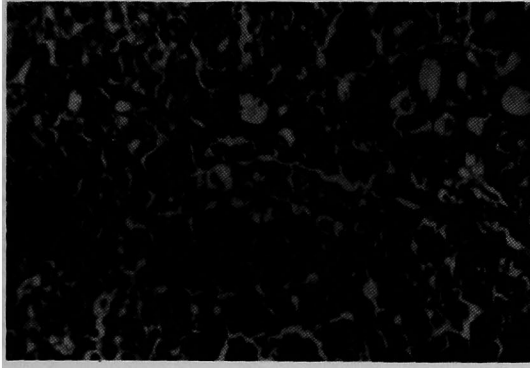


Fig. 2.

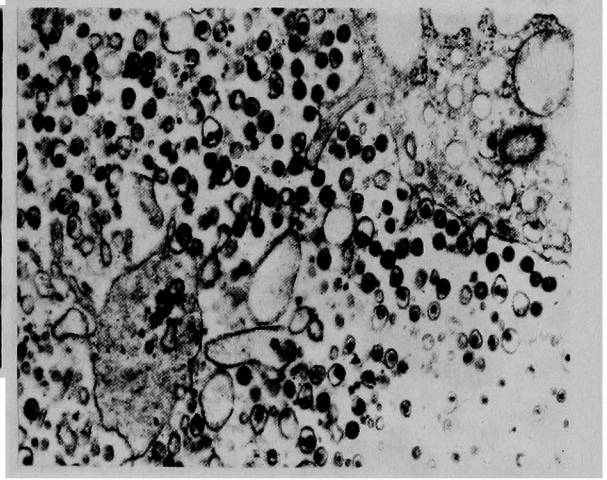


Fig. 3.

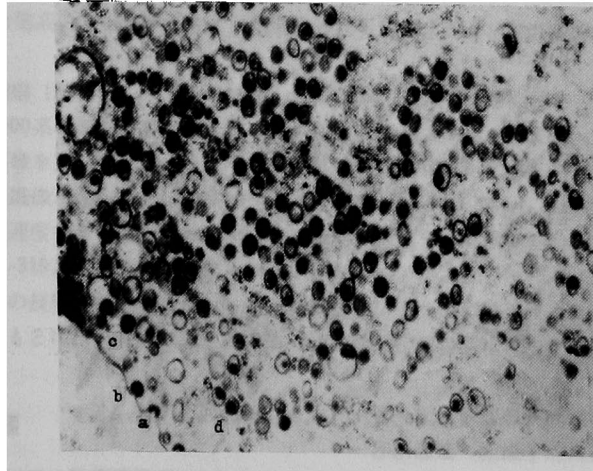


Fig. 4.

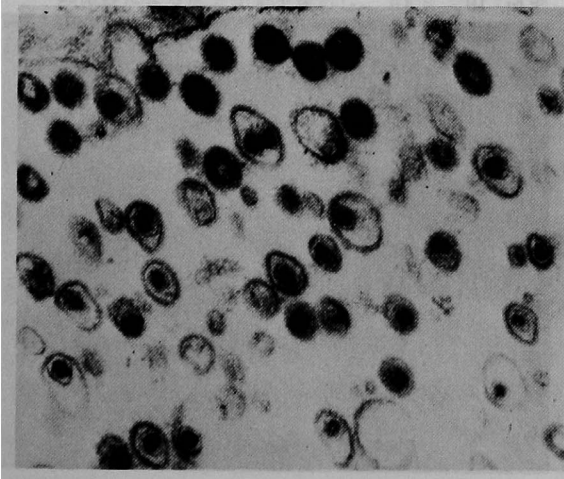


Fig. 5.

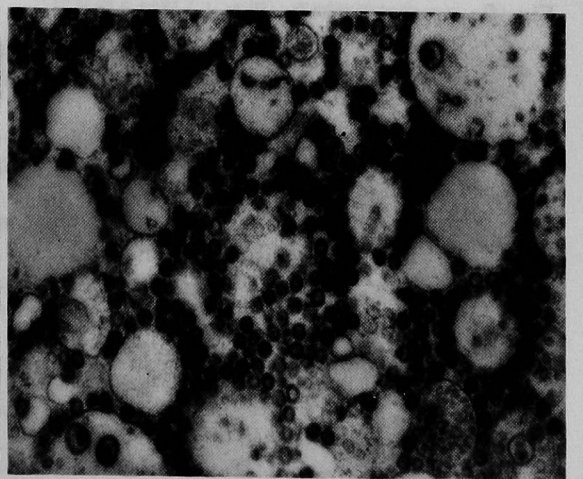


Fig. 6 .

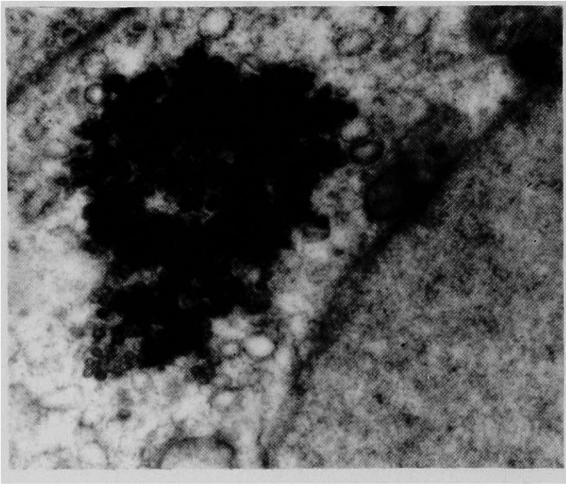


Fig. 7 .

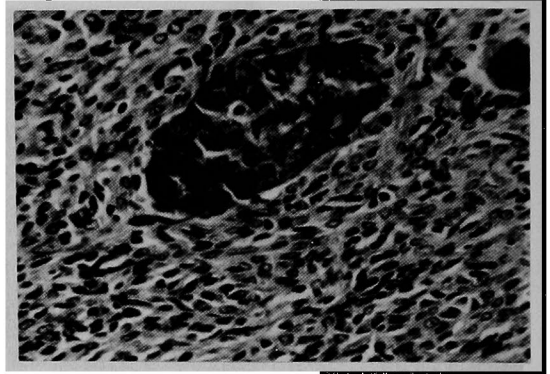


Fig. 8 .

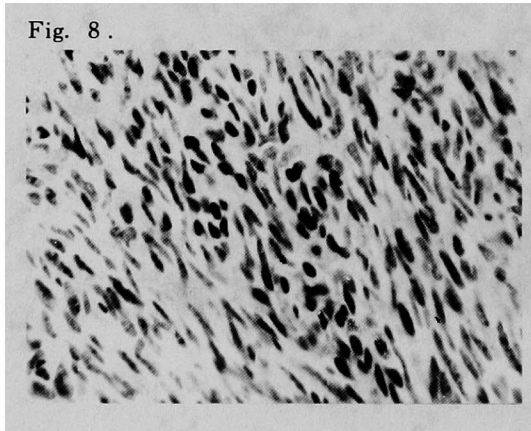


Fig. 9 .

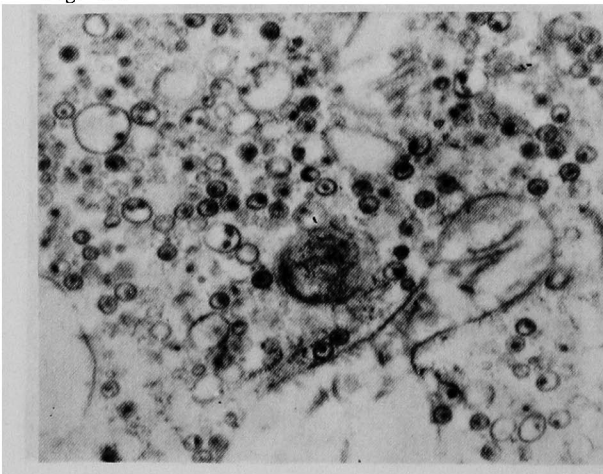


Fig. 10.

