

継代中病型変異をなせるマウス白血病ウイルスの 交叉中和実験に関する研究

第 1 編

海獺脳通過による C58 及び AKR マウス白血病ウイルスの 原株及び変異株の分離固定実験

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木 潔教授)

志 茂 久 順

(昭和 42 年 12 月 19 日 受稿)

内 容 目 次

第 1 章 緒 言

第 2 章 実験材料

第 3 章 実験方法

第 4 章 実験成績

- 1) OHO-LL, No. 2 ウイルスを接種せる継代海獺の組織所見
- 2) OHO-ML, No. 1 ウイルスを接種せる継代海

獺の組織所見

- 3) OHS-LL, No. 1 ウイルスを接種せる継代海獺の組織所見

- 4) OHS-ML, No. 1 ウイルスを接種せる継代海獺の組織所見

第 5 章 総括並びに考按

第 6 章 結 語

第 1 章 緒 言

癌の発生原因を究明することは癌に関する窮極の課題の一つである。発癌機構については1903年フランスの細菌学者 Borrel³⁾ が初めて腫瘍とウイルスの関係を暗示してより Ellerman and Bang⁷⁾ の家鶏白血病, Rous²⁰⁾, 藤波⁹⁾ の家鶏肉腫, Shope²²⁾ の綿尾兎乳頭腫, Cassey⁶⁾ の Brown-Pearce 腫瘍, Bittner²⁾ のマウス乳癌, Lucke¹⁷⁾ の蛙腎癌等既に数多くの腫瘍がウイルスによつて惹起せしめられる事が見出されて来た。

白血病の分野においても1908年前記 Ellerman 及び Bang が白血病罹患家鶏の血液、臓器の無細胞濾液で発症せしめてよりウイルスが白血病の病原因子として注目せられる様になり、特にマウスでは1951年 Gross¹²⁾ により、その無細胞濾液を感受系マウスの新生マウスに注射することによつて白血病の移植に成功するという画期的な実験によつて一躍脚光を浴びた AK マウス白血病ウイルスを初めとして、Friend ウイルス⁸⁾, Polyoma ウイルス²⁴⁾, Schwartz ウイルス²¹⁾, Moloney ウイルス¹⁸⁾, Graffi ウイル

ス¹¹⁾, Rauscher ウイルス¹⁹⁾ 等次々と新しい白血病ウイルスが分離されている。ところでこれ等ウイルス性白血病の自然発生の際、同系のマウスから淋巴球性及び骨髄性の2種の白血病が種々の比率で発症することは既に Banes & Sisman¹⁾, Kirschbaum & Strong¹⁶⁾, Simonds 等²³⁾ によつて認められているが、白血病の無細胞濾液による継代中にある病型から他の病型に変異するという現象は極く稀な事である。即ち家鶏白血病について Burmester 等⁴⁾ が Myeloblastosis 及び Erythroblastosis から Visceral lymphomatosis への変異をみており、マウスでは Gross¹³⁾ 14) が AK マウスに於いて胸腺摘出を条件として淋巴球性白血病から骨髄性白血病への変異をみており、Furth¹⁰⁾ が胸腺摘出後、淋巴球性より骨髄性、単球性への病型変異を認めている程度で、移植中無条件下の病型変異は未だ報告を見ないところである。しかるに本教室においては C58 及び AKR 系マウス自然発生淋巴球性白血病の無細胞濾液による継代中、その何れにも骨髄性白血病への変異を認め、しかも変異株の無細胞濾液により骨髄性白血病が継代されるという極めて興味ある現象を経験した。

教室に於いてはかかる病型変異の機転を解明し得る可能性のある手段として免疫学的方法を選び、その一法として著者は浜崎氏法によるウイルスの中和実験を試みた。

1950年本学浜崎教授¹⁵⁾²⁶⁾は炎症性ウイルス分離のための異種動物脳通過法を腫瘍ウイルス分離に適用し、吉田腫瘍腹水より新ウイルスの分離に成功し HST ウイルスと命名した。最初マウス脳内累代接種により分離されていたが、後に海猿脳を通過させる方法がウイルスの毒力保持の点からより有効であることが明らかとなり³²⁾、以来浜崎教室に於いては既に Ehrlich 癌³⁹⁾を初めとして約20種に亘り濾過性ウイルスの分離に成功し、最近では1960年 AKR マウス白血病のウイルス分離固定にも成功している³⁴⁾。

著者は上述の中和実験を行なう目的で現在本教室に於いて継代中の C₅₈ 及び AKR 系マウス自然発生淋球性白血病株(原株)とそれより変異せる骨髓性白血病株(変異株)の4株について、先づそれぞれのウイルスを分離する為、浜崎氏海猿脳通過によるウイルス分離固定実験を試み、一定の結果を得たのでここに報告する。

第2章 実験材料

本実験に使用せる各白血病株を継代する純系マウスは全て1958年テキサス大学癌研究所より岡山大学マウスコロニーに送られて来たものに由来する。海猿は体重約300gの成熟海猿を使用した。

1) AKR 自然発生淋球性白血病株の細胞移植による継代中のもの。(原株, OHO-LL, No. 2)

2) 上記 OHO-LL, No. 2 の無細胞濾液接種継代中病型の変異せる骨髓性白血病株。(変異株, OHO-ML No. 1)

3) C₅₈ 系自然発生淋球性白血病株の細胞移植により発生せる淋球性白血病株。(原株, OHS-LL, No. 1)

4) 上記 OHS-LL, No. 1 の無細胞濾液接種継代中病型の変異せる骨髓性白血病株。(変異株, OHS-ML, No. 1)

第3章 実験方法

前記の白血病マウスより腫大せる肝脾を無菌的に摘出し生理的食塩水10倍稀釈乳剤として 3000r. p. m. 10分間遠心沈澱後その上清 0.2cc を体重 250~300g の健康海猿脳内に各3匹宛接種した。接種後8日目に海猿脳を無菌的に摘出し、前と同様の方法にて10倍稀釈乳剤とし、上清 0.2cc を次代海猿脳内に接

種し、以後6~10日の間隔で継代を続行した。なおI代よりII代に継代の際に脳乳剤上清を Belkefeld N にて濾過して得た濾液を接種した。かくしてIX代迄継代を続行し、最終代海猿脳20%稀釈乳剤上清を中和実験の抗原として使用した。なお継代毎に脳乳剤遠沈上清を1ccより逐次増量して8cc迄計8回成熟家兔の耳静脈内に注射し、最終感作後14日目に採血して抗血清を得た。

ウイルス液を継代接種せる各代海猿の脳、肺、肝、脾、腎の諸臓器をホルマリン固定後パラフィン切片とした。H-E染色にてその組織学的変化を追求した。

第4章 実験成績

1) OHO-LL, No. 2 ウイルスを接種せる継代海猿の組織所見

第I代:

No. 1 脳:(T) 軟脳膜下に軽度のうつ血を認める。小血管にもうつ血を認め、周囲に若干の円形細胞浸潤を認める。

肺:(+) 全体としてうつ血及び出血性肺炎の像が著明で肺胞腔はかなり破壊され、出血巣の中へ若干の円形細胞及び好中球が脱落している。気管支壁平滑筋板に沿って間葉系細胞の増殖が認められる。

肝:(+) 全体としてうつ血が著明。肝細胞索は全く乱れ、部分的に壊死に陥っている。うつ血せる血管に境を接して広汎な壊死巣があり、変性壊死に陥った肝細胞群に間葉系細胞、単球等が浸潤し、その間にうつ血による赤血球が充満している。

脾:(T) 赤髓の網状織細胞は軽度に腫大増殖し、洞内腔はやや狭くなり赤血球が充満している。濾胞の圧迫萎縮はそれ程著明でない。

腎:(-) 部分的にうつ血を認めるのみ。

No. 2 脳:(+) 側脳室上皮は増殖し脳室内に脱落している。側脳室附近の血管周囲に円形細胞浸潤を認める。

肺:(+) 中隔細胞は軽度に腫大増殖し、ために中隔も軽度に肥厚している。所により中隔に円形細胞、リンパ球等が浸潤して結節状となっている。

肝:(+) 実質内血管周囲に間葉系細胞の増殖を見る。星細胞も軽度に腫大増殖している。

脾:(T) 大部分の濾胞は軽度の圧迫萎縮に陥っているが中にリンパ細胞が分散し赤髓の中へ境界不明瞭に消失しつつある濾胞を認む。

腎:(-)。

No. 3 脳：(T) 半ば剝離した軟脳膜下に多数の円形細胞浸潤が認められる。側脳室上皮の増殖は軽度である。

肺：(+) 出血性肺炎の像が著しい。気管支周辺に単球、淋巴球様細胞の浸潤が集団をなして認められる。

肝：(-)。

脾：(T) 赤髄網状織細胞の腫大増殖のため洞内腔は狭少となり、うつ血のため赤血球が充満している。濾胞はむしろ腫大し、数個が列をなして融合している所もある。

第Ⅱ代：

No. 1 脳：(±) 部分的に充血を認める他著変なし。

肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖、円形細胞、淋巴球様細胞等の浸潤のため中隔は著しく肥厚し、肺胞腔は極めて狭くなり、遂には消失し中隔同志が癒合して結節状となる。気管支壁に接して間葉系細胞、円形細胞等の浸潤による中等大の結節が形成され、又血管腔を取巻く様に間葉系細胞の増殖が認められる。

肝：(+) うつ血せる小血管を半円形に取巻いて間葉系細胞の増殖浸潤が認められる。

脾：(卅) 赤髄網状織細胞の腫大増殖により髄索は肥厚し大部分の淋巴濾胞は圧迫萎縮に陥り淋巴球の配列も疎となつている。

腎：(-)。

No. 2 脳：(T) 軟脳膜の肥厚及び軟脳膜下出血が認められる。

肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖、間葉系細胞の増殖のため中隔は肥厚している。気管支或いは血管腔周辺に間葉系細胞を主とし、淋巴球様細胞と若干の多核白血球を混じた結節が数個形成されている。

肝：(+) 血管壁に接して変性壊死に陥つた肝細胞群中に円形細胞、多核白血球等が浸潤して中等大の結節を形成している。

脾：(T) 赤髄網状織細胞の軽度の腫大増殖が認められる。

腎：(±) 極めてうつ血が強く部分的に巣壊死を認める。

No. 3 脳：(+) 側脳室上皮は腫大増殖し、脳室内に剝脱している。上皮下に線維大膠の出現を見る。

肺：(T) うつ血が極めて強く一部では出血性肺炎の像を認める。

肝：(T) 肝内胆管壁の肥厚と軽度の星細胞増殖

を認める。

脾：(T) 赤髄網状織細胞の軽度増殖及び脾材の肥厚が認められる。

腎：(-)。

第Ⅲ代：

No. 1 脳：(T) 側脳室上皮は部分的に腫大増殖している。所により軟脳膜下出血を認める。

肝：(+) 血管壁に沿つて細長く間葉系細胞の浸潤が見られ、星細胞も瀰漫性に増殖している。

脾：(+) 網状織細胞の中等度の増殖のために赤髄は肥厚し洞内腔はかなり狭小化されている。大部分の濾胞が圧迫されて萎縮している。

腎：(-)。

No. 2 脳：(T) 軟脳膜は部分的に肥厚し、軟脳膜下に少数の単球浸潤を認める。側脳室上皮下に出血を認める所もある。

肺：(卅) 胞隔炎の像が極めて強く、間葉系細胞、円形細胞、多核白血球等の増殖浸潤により中隔は極めて肥厚し肺胞腔は消失し中隔同志が癒合して巨大な結節状をなしている。

肝：(±) 星細胞が僅かに腫大し、肝内胆管壁が肥厚している。

脾：(T) 赤髄網状織細胞の増殖は軽度で洞内腔も比較的よく保たれているが濾胞は極めて萎縮し、淋巴球の集団が境界不鮮明に赤髄に移行して芽中心のみを残しているものが多い。

腎：(-)。

No. 3 脳：(-)。

肺：(卅) 間葉系細胞及び淋巴球様細胞、単球等の増殖により中隔は肥厚し一部で間葉系細胞が柵状に配列された結節を認める。一部の血管壁も極めて肥厚している。

肝：(T) 一部の血管壁が極めて肥厚している。

脾：(+) 赤髄網状織細胞の増殖により赤髄は肥厚し洞内腔は狭小化している。赤髄には単球もかなり認められ、大貪喰細胞が数個認められる。

腎：(-)。

第Ⅳ代：

No. 1 脳：(T) 軟脳膜は部分的に肥厚し、軟脳膜下に円形細胞及び少数の多核白血球の浸潤を認む。

肺：(+) 間葉系細胞、単球等の増殖浸潤により中隔は中等度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(+) 赤髄網状織細胞の増殖は中等度であるが濾胞が殆んど消失し、少数の淋巴球様細胞の集団

を認めるのみである。大貪喰細胞が少数認められる。
腎：(-)。

No. 2 脳：(T) 軟脳膜下出血を認め側脳室上皮は軽度に腫大している。

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖、単球、リンパ球様細胞等の浸潤のため中隔は肥厚し肺胞腔は極めて狭くなっている。

肝：(±) 肝細胞の変性著しく肝細胞索の配列も全く乱れ肝細胞が個々に遊離して見える。

脾：(++) 所により赤髄網状織細胞の腫大増殖のため洞内腔は狭小となり、洞内腔の比較的保たれている部では脾材が肥厚している。濾胞は何れも中等度に萎縮している。

腎：(-)。

No. 3 脳：(T) 軟脳膜下に瀰漫性に充血が認められ、側脳室上皮下出血巣が認められる。線維大膠が軽度に増殖している。

肺：(++) リンパ球様細胞、単球等の浸潤のため中隔は中等度に肥厚し間質に近い部では単球が比較的多く浸潤している。

肝：(T) 瀰漫性に星細胞の軽度の増殖が認められる。

脾：(+) 赤髄は網状織細胞と単球の増殖のため肥厚し洞内腔は狭くなり濾胞も圧迫萎縮に陥りリンパ球の配列が疎となっている。赤髄内に組織球様細胞も散見される。

腎：(-)。

第V代：

No. 1 脳：(±) 軟脳膜下に瀰漫性に充血が認められる。

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖とリンパ球様細胞の浸潤のため中隔は肥厚し、気管支、血管周囲にもその浸潤が及んでいる。気管支血管の周囲に無数の多核白血球の浸潤があり、周囲と境界鮮明に浸潤して膿瘍状となっている部もあり、一部では気管支内にも膿が充満している。二次感染のため肺化膿症を起したものとされる。

肝：(T) 瀰漫性に血管壁の肥厚及び胆管内皮細胞の増殖が認められる。血管壁に接して1個所円形細胞の浸潤を認める。

脾：(T) 赤髄の網状織細胞は余り増殖を示していないが脾材に沿って単球がかなり増殖している。濾胞は全体に萎縮的でリンパ球の配列も疎である。

腎：(-)。

No. 2 脳：(+) 側脳室上皮は軽度に肥厚増殖し

て脳室内に脱落している。上皮下に線維大膠の軽度の増殖が認められる。

肺：(+) 中隔細胞の軽度の腫大増殖、単球及びリンパ球様細胞の浸潤のため中隔は肥厚している。中隔の極めて肥厚し結節状になっている部では多核白血球の浸潤が多い。

肝：(-)。

脾：(++) 赤髄の網状織細胞はかなり増殖し洞内腔は著しく狭くなっている。洞内皮細胞も軽度に腫大し洞内に赤芽細胞が散見される。

腎：(-)。

No. 3 脳：(-)。

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖と間葉系細胞の増殖のため極めて中隔は肥厚し、相互に融合して結節状となっている。気管支血管の周囲にも間葉系細胞が増殖して結節状となっている。

肝：(-)。

脾：(+) 赤髄の網状織細胞、単球の増殖のため髄索は肥厚している。濾胞はむしろ肥大性で瀰漫性に赤髄に移行している。

腎：(-)。

第VI代：

No. 1 脳：(T) 軟脳膜下に充血が認められ神経細胞は部分的に変性に陥っている。

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖及びリンパ球様細胞の浸潤のため中隔は肥厚し、或る部では互いに融合して実質性となっている。

肝：(±) 軽度の肝細胞萎縮が見られる。

脾：(T) 赤髄網状織細胞の軽度の増殖が見られる。

腎：(-)。

No. 2 脳：(-)。

肺：(+) 一般に充血が強く肺腔内に赤血球が充満している処もある。中隔は中等度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(T) 前例とほぼ同様の所見である。

腎：(-)。

No. 3 脳：(+) 軟脳膜は軽度に肥厚し、側脳室上皮下に軽度の線維大膠の増殖を見る。

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖と間葉系細胞の浸潤による中隔の肥厚が著明で、所によつては肺胞腔が消失して実質性となっている。気管支、血管周囲にも間葉系細胞、単球、多核白血球等の浸潤を見る。

肝：(T) 星細胞の軽度の増殖と一部胆管内皮細胞の腫大を認める。

脾：(+) 赤髄網状織細胞の増殖のため洞内腔は狭くなっており、濾胞は一般に萎縮性である。

腎：(-)。

第Ⅵ代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(+) 一般にうつ血が強く肺胞内或いは中隔内にも多数の赤血球が認められる。中隔はやはり中隔細胞、リンパ球様細胞の増殖浸潤のため肥厚している。

肝：(-)。

脾：(-)。

腎：(-)。

No. 2 脳：(+) 側脳室上皮は肥厚し脳室内に脱落し上皮下に軽度の線維大膠の増殖を見る。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、リンパ球様細胞、多核白血球の浸潤により中隔は肥厚している。

肝：(T) 星細胞の軽度の腫大増殖あり。

脾：(T) 赤髄の網状織細胞が僅かに増殖している。

腎：(-)。

No. 3 脳：(T) 軟脳膜下に充血が認められ、側脳室上皮は軽度に肥厚している。

肺：(+) 一部の肺胞が肥厚し、肺胞腔が狭小化されている。

肝：(-)。

脾：(+) 赤髄網状織細胞の腫大増殖と単球の増殖により肥厚して洞内腔は狭くなっている。濾胞は一般に萎縮性である。

腎：(-)。

第Ⅷ代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖と間葉系細胞の増殖浸潤のため中隔は肥厚し、肺胞腔は狭くなり、一部では肺胞腔が消失して実質性となっている。

肝：(-)。

脾：(T) 濾胞はやや肥大し一部境界不明瞭に赤髄内に移行している。

腎：(-)。

No. 2 脳：(+) 軟脳膜が軽度に肥厚し、側脳室上皮下に線維大膠の中等度の増殖を見る。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖とリンパ球様細胞の浸潤のため中隔は肥厚している。

肝：(+) 星細胞が瀰漫性に増殖し、一部胆管壁の肥厚が認められる。

脾：(-)。

腎：(-)。

No. 3 脳：(-)。

肺：(+) 一部気管支、血管周辺に間葉系細胞が軽度に増殖している。中隔も軽度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(++) 赤髄網状織細胞の増殖が強く、洞内腔は著しく狭くなっている。脾材も僅かに増加している。

腎：(-)。

第Ⅸ代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖、リンパ球様細胞、単球等の浸潤により中隔は肥厚し、又うつ血が強く、肺胞内、実質内にも赤血球が見られる。

肝：(-)。

脾：(T) 全体にうつ血が強く、洞内腔にも赤血球が充満している。赤髄網状織細胞が軽度に増殖している。

腎：(-)。

No. 2 脳：(T) 側脳室上皮下に線維大膠が軽度に増殖している。

肺：(+) 全体にうつ血が強く、中隔も中等度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(-)。

腎：(-)。

No. 3 脳：(-)。

肺：(T) 中隔は軽度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(++) 赤髄網状織細胞がかなり増殖して洞内腔は狭くなり、一部では殆んど消失している。濾胞は一般に萎縮性でリンパ球の配列も疎である。

腎：(-)。

2) OHO-ML, No. 1 ウイルスを接種せる継代海猿の組織所見

第Ⅰ代：

No. 1 脳：(+) 軟脳膜が肥厚し、皮質内小血管に充血が強く線維大膠が瀰漫性に増殖している。

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖、間葉系細胞、単球等の増殖浸潤のために中隔は肥厚し、一部では肺胞腔が全く消失して実質性となり、又一部では中隔が断裂して肺気腫状となり、肺胞腔内に腫大せる中隔細胞が散在する。大小気管支壁周辺にも間葉系細胞が索状に浸潤している。

肝：(+) 肝細胞群は部分部分により空胞変性に

陥っている。星細胞が瀰漫性に増殖し、肝内胆管壁は肥厚している。

脾：(卅) 濾胞周辺部に網状織細胞の腫大増殖が強く濾胞自体は肥大してみえるがリンパ球は少なく配列も疎である。赤髄網状織細胞も腫大増殖し、洞内皮細胞も腫大している。

腎：(-)。

No. 2 肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖のため中隔は軽度に肥厚している。一部の気管支壁を取巻く様に関葉系細胞の浸潤を認める。

肝：(+) 星細胞が瀰漫性に増殖し、肝内胆管上皮細胞の腫大増殖が認められ、一部門脈壁も肥厚している。

脾：(+) 赤髄網状織細胞は腫大増殖し、単球の増殖と相まって洞内腔は狭くなっている。濾胞は殆んど認められない。

腎：(-)。

No. 3 脳：(+) 軟脳膜は肥厚し軟脳膜下に充血が認められる。軟脳膜に若干の円形細胞及び多核白血球の浸潤が認められる。

肺：(卅) 一般に中隔の肥厚は著明でないが部分的に主として中隔細胞の腫大増殖によつて肥厚が認められる。気管支周辺に一個所関葉系細胞の結節状浸潤を見る。小気管支上皮は強く増殖して腔内を満している。

肝：(T) 中心静脈は著しく拡張して充血が強く、胆管壁も軽度に肥厚している。

脾：(卅) 濾胞周辺部及び赤髄に網状織細胞の増殖が極めて強い。

腎：(-)。

第Ⅱ代：

No. 1 脳：(+) 側脳室上皮は肥厚して脳室内に脱落し脳室出血も認められる。線維大膠は軽度に増殖して2個所にグリア結節が認められる。

肺：(卅) 一部の中隔が中隔細胞の腫大増殖及び関葉系細胞の浸潤によつて肥厚している。一部血管壁を取巻く様に関葉系細胞の浸潤がある。一部の気管支に化膿性炎症像が認められる。

肝：(±) 肝内胆管壁の肥厚が認められる。

脾：(卅) 濾胞内及び赤髄の網状織細胞の腫大増殖、洞内皮細胞の腫大増殖等により洞内腔は狭くなっている。濾胞内のリンパ球は減少している。

腎：(-)。

No. 2 肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖及びリンパ球様細胞、単球等の浸潤により中隔は中等度に肥厚し

ている。

脾：(卅) 赤髄網状織細胞の腫大増殖により洞内腔は狭くなっている。濾胞は一般に萎縮性である。

腎：(-)。

No. 3 脳：(+) 側脳室上皮の増殖が認められ上皮下に若干の線線大膠の出現を見る。

肺：(+) うつ血が強く中隔は軽度に肥厚している。傍気管支リンパ腺が軽度に増殖している。

肝：(±) 肝内胆管上皮が軽度に増殖している。

脾：(卅) 濾胞内、赤髄共に網状織細胞が強く腫大増殖している。

腎：(-)。

第Ⅲ代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖、関葉系細胞の浸潤により中隔は肥厚し、肺胞腔は極めて狭くなっている。細気管支上皮が強く増殖して腔内を満している。

肝：(-)。

脾：(+) 赤髄網状織細胞が軽度に増殖し、濾胞は比較的少ない。

腎：(-)。

No. 2 脳：(±) 軟脳膜下に強い充血が認められる。

肺：(+) うつ血が極めて強く、肺胞内、中隔内にも赤血球が充満している。中隔は部分的に強く肥厚している。

肝：(±) 肝内胆管上皮が軽度に腫大増殖している。

脾：(卅) 赤髄網状織細胞が中等度に腫大増殖し洞内腔は極めて狭くなっている。濾胞はやや萎縮性である。

腎：(-)。

No. 3 脳：(-)。

肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖、リンパ球様細胞、単球等の浸潤により中隔は極めて腫大し肺胞腔は極めて狭くなつて一部実質状となつている。

肝：(-)。

脾：(+) 網状織細胞が軽度に腫大増殖し、脾材が僅かに増えている。

腎：(-)。

第Ⅳ代：

No. 1 脳：(T) 軟脳膜が僅かに肥厚し、軟脳膜下に充血が認められる。

肺：(卅) 気管支、毛細血管等の集合する間質部

に間葉系細胞の浸潤があり、中隔もその附近で強く肥厚している。気管支粘膜上皮も肥厚して管腔を狭小化している。

肝：(-)。

脾：(+) 赤髄網状織細胞の腫大増殖、単球と若干の組織球等の増殖のため洞内腔は狭小となり殆んど消失している部もある。濾胞内のリンパ球も減少している。

腎：(-)。

No. 2 脳：(-)。

肺：(+) 部分的に中隔は肥厚し、気管支粘膜上皮も腫大している。

肝：(-)。

脾：(-)。

腎：(-)。

No. 3 脳：(±) 軟脳膜下に充血が認められる。

肺：(+) うつ血が強く、中隔細胞が軽度に腫大増殖している。

肝：(T) 星細胞が瀰漫性に増殖し、肝内胆管壁も軽度に肥厚している。

脾：(+) 赤髄網状織細胞及び洞内皮細胞が軽度に腫大増殖している。

腎：(-)。

第V代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、円形細胞、リンパ球様細胞の浸潤により中隔は肥厚し肺胞腔は狭くなっている。気管支粘膜上皮も増殖し気管支腔内に脱落している。

肝：(-)。

脾：(+) 赤髄及び濾胞辺縁部に網状織細胞が増殖し洞内腔は狭くなっている。脾材が軽度に増殖している。

腎：(-)。

No. 2 脳：(-)。

肺：(+) 中隔細胞が軽度に腫大増殖している。

肝：(-)。

脾：(+) 全体にうつ血が強く赤髄内、洞内にも赤血球が充満している。網状織細胞の増殖は軽度である。

腎：(-)。

No. 3 脳：(T) 軟脳膜は軽度に肥厚し、側脳室上皮下に線維大膠が軽度に増殖している。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、間葉系細胞の増殖浸潤により中隔は肥厚し、部分的に半ば実質性と

なっている。細気管支粘膜上皮も肥厚している。

肝：(-)。

脾：(T) 被膜下に充血著しく網状織細胞が軽度に増殖している。

腎：(-)。

第VI代：

No. 1 脳：(T) 側脳室上皮は軽度に肥厚して脳室内に脱落し、上皮下に線維大膠が軽度に増殖している。

肺：(+) うつ血が強く肥厚せる中隔内にも赤血球が充満し部分的に肺胞内に出血をみる。

肝：(-)。

脾：(T) 赤髄網状織細胞は軽度に増殖し、洞内に単球がやや増殖している。濾胞はやや萎縮性である。

腎：(-)。

No. 2 脳：(-)。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、リンパ球様細胞、若干の間葉系細胞の増殖により中隔は肥厚し部分的に実質性となつている。細気管支粘膜上皮も増殖し若干の多核白血球が附着している。

肝：(-)。

脾：(T) 赤髄網状織細胞が軽度に腫大増殖している。

腎：(-)。

No. 3 脳：(-)。

肺：(T) 中隔細胞の腫大増殖により中隔は軽度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(T) 赤髄及び濾胞辺縁部に網状織細胞が増殖している。

腎：(-)。

第VII代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、リンパ球様細胞、単球等の増殖により中隔は肥厚し肺胞腔は狭くなっている。細気管支粘膜上皮も増殖肥厚し長く気管支腔内に伸びている。

肝：(T) 肝内胆管上皮が軽度に腫大増殖している。

脾：(+) 赤髄及び濾胞周辺部に網状織細胞が腫大増殖し濾胞は萎縮性となつている。

腎：(-)。

No. 2 脳：(±) 軟脳膜下に充血が認められる。

肺：(+) 前例とほぼ同様の所見である。

肝：(-).

脾：(+) うつ血が強く、髓内至る処に赤血球が充満している。濾胞辺縁部では網状織細胞が密に増殖し、中心部にリンパ球が疎に配列されている。

腎：(-).

No. 3 脳：(±) 軟脳膜下に充血を認める。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、単球、若干の多核白血球の浸潤により肺胞中隔は中等度に肥厚している。

肝：(-).

脾：(+) 赤髄網状織細胞の腫大増殖のため洞内腔は狭くなっている。

腎：(-).

第Ⅷ代：

No. 1 脳：(-).

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖、リンパ球様細胞、若干の間葉系細胞の増殖により肺胞中隔は肥厚している。細気管支、毛細血管の周辺に間葉系細胞が軽度に増殖している。

肝：(T) 肝細胞の変性が著しく、星細胞が瀰漫性に増殖している。

脾：(+) 赤髄網状織細胞の腫大増殖及び洞内皮細胞の腫大増殖のため洞内腔は狭くなっている。

腎：(-).

No. 2 脳：(±) 軟脳膜下に充血を認める。

肺：(+) 中隔細胞は軽度に腫大増殖し、単球、円形細胞等が僅かに増殖浸潤して肺胞中隔は肥厚している。

肝：(-).

脾：(++) 被膜下に充血が著しく、赤髄網状織細胞の腫大増殖が著明で洞内腔は殆んど消失して実質性となっている。濾胞は全体に萎縮性である。

腎：(-).

No. 3 脳：(-).

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖、間葉系細胞の増殖浸潤のため肺胞中隔は肥厚し、処により肺胞腔は消失して中隔同志が結節状に融合している。

肝：(-).

脾：(+) 赤髄網状織細胞及び脾材が軽度に増殖している。

腎：(-).

第Ⅸ代：

No. 1 脳：(-).

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、リンパ球様細胞の浸潤により肺胞中隔は中等度に肥厚している。細気

管支粘膜上皮も軽度に増殖している。

肝：(-).

脾：(+) 赤髄に網状織細胞及び単球が軽度に増殖している。

腎：(-).

No. 2 脳：(±) 軟脳膜下に充血が認められる。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、リンパ球様細胞、若干の多核白血球の浸潤のため肺胞中隔は軽度に肥厚し肺胞腔は狭くなっている。

肝：(-).

脾：(±) 全体にうつ血が強い。

腎：(-).

No. 3 脳：(-).

肺：(+) 前例とほぼ同様の变化である。

肝：(-).

脾：(T) 赤髄網状織細胞及び洞内皮細胞が軽度に腫大増殖している。

腎：(-).

3) OHS-LL, No. 1 ウイルスを接種せる継代海猿の組織所見

第Ⅰ代：

No. 1 脳：(+) 軟脳膜は肥厚し部分的に軟脳膜下に充血を認める。側脳室上皮は増殖肥厚して脳室内に脱落している。

肝：(T) 星細胞が瀰漫性に増殖し、肝内胆管上皮がやや腫大している。

脾：(++) 赤髄網状織細胞、単球等が極めて増殖し洞内腔は殆んど消失し実質性となっている。

腎：(-).

No. 2 脳：(+) 前例とほぼ同様の所見で側脳室上皮下に線維大膠の増殖を見る。

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖と間葉系細胞の増殖浸潤のため中隔は極めて肥厚し、肺胞腔は著しく狭くなり部分的に全く消失して実質性となり肉芽を形成しつつあるところもある。気管支周辺にも間葉系細胞が周囲と境界鮮明に浸潤している。

肝：(-).

脾：(++) 前例とほぼ同様の所見であるが変化がやや弱い。

腎：(-).

No. 3 脳：(+) 軟脳膜下に強い充血が認められ、側脳室上皮下に線維大膠が増加している。

肺：(++) 中隔細胞の腫大増殖、リンパ球様細胞、単球等の増殖浸潤により中隔は肥厚している。一部多核白血球の浸潤の強い部分もある。

肝：(-).
 脾：(+) 濾胞内のリンパ球配列は疎となり萎縮している。赤髄網状織細胞及び脾材の増殖を見る。
 腎：(-).
 第Ⅱ代：
 No. 1 脳：(T) 軟脳膜が軽度に肥厚し一部剥脱している。
 肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖，リンパ球様細胞，間葉系細胞の増殖浸潤により肺胞中隔は肥厚し結節状に融合している。この変化は特に肺門間質部に近い程著しい。
 肝：(T) 肝内毛細血管に接する肝内胆管上皮が軽度に腫大増殖している。
 脾：(+) 濾胞は萎縮性であり，赤髄網状織細胞と洞内皮細胞の腫大増殖により洞内腔は狭くなっている。
 No. 2 脳：(-).
 肺：(卅) 前例とほぼ同様の所見であるがやや変化が軽度である。
 肝：(-).
 脾：(卅) 前例とほぼ同様の所見である。
 腎：(-).
 No. 3 脳：(T) 軟脳膜は肥厚し，軟脳膜下に充血を認める。
 肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖，リンパ球様細胞，単球等の浸潤により肺胞中隔は肥厚し，肺胞腔は狭くなっている。
 肝：(T) 瀰漫性に星細胞が増殖している。
 脾：(T) 赤髄網状織細胞は軽度に腫大増殖し，洞内皮細胞も軽度に腫大している。
 腎：(-).
 第Ⅲ代：
 No. 1 脳：(-).
 肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖，若干の間葉系細胞の増殖浸潤により肺胞中隔は肥厚し，肺胞腔は狭小化され腔内に若干の多核白血球が脱落している。気管支，血管周囲の間質部にも間葉系細胞が浸潤している。
 肝：(-).
 脾：(卅) 赤髄網状織細胞の腫大増殖のため洞内腔は狭くなり実質性となっている。濾胞も圧迫されて萎縮性となり，リンパ球の配列も疎となっている。
 腎：(-).
 No. 2 脳：(-).
 肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖，単球，若干の多

核白血球等の浸潤により肺胞中隔は肥厚している。細気管支粘膜上皮も腫大して腔内に伸びている。
 肝：(-).
 脾：(+) 赤髄網状織細胞の腫大増殖のため洞内腔は狭くなっている。濾胞は一部萎縮性，一部肥大性で融合しているものもある。
 腎：(-).
 No. 3 脳：(T) 軟脳膜は軽度に肥厚し軟脳膜下に僅かの円形細胞浸潤を見る。
 肺：(卅) 前例の変化とほぼ同様である。
 肝：(T) 星細胞が瀰漫性にやや増殖している。
 脾：(卅) 赤髄網状織細胞は中等度に増殖し濾胞を軽度に圧迫している。
 腎：(-).
 第Ⅳ代：
 No. 1 脳：(-).
 肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖，リンパ球様細胞の浸潤は軽度で肺胞腔は比較的よく保たれている。
 肝：(-).
 脾：(卅) 赤髄網状織細胞の腫大増殖のため洞内腔は狭くなり濾胞も圧迫されている。脾材が軽度に増殖している。
 腎：(-).
 No. 2 脳：(T) 側脳室上皮下に軽度の線維大膠の出現を見る。
 肺：(卅) 中隔細胞の腫大増殖，リンパ球様細胞，間葉系細胞の増殖浸潤により肺胞中隔は著明に肥厚し，極めて狭くなった肺胞腔に多核白血球が散見される。一部細気管支周囲にも間葉系細胞の浸潤が見られる。
 肝：(-).
 脾：(+) 濾胞は全体にやや萎縮性でリンパ細胞の配列も疎となっている。赤髄網状織細胞は軽度に腫大し，やや狭くなった洞内に赤白血球が充満している。
 腎：(-).
 No. 3 脳：(-).
 肺：(+) 細気管支粘膜上皮が肥厚増殖し，気管支腔内に長く伸び，数個の多核白血球を入れている。一部の中隔が肥厚している。
 肝：(T) 一部門脈血管上皮の腫大増殖が見られる。
 脾：(卅) 赤髄網状織細胞は中等度に腫大増殖し洞内腔は狭くなっている。
 腎：(-).
 第Ⅴ代：

No. 1 脳：(T) 軟脳膜は軽度に肥厚し、軟脳膜下に少数の単球及び多核白血球の浸潤を見る。

肺：(H) 中隔細胞の腫大増殖により肺胞中隔は中等度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(+) 濾胞は全体に萎縮性でリンパ細胞は分散している。赤髄網状織細胞は腫大増殖し、狭くなった洞内に少数の多核白血球を認める。

腎：(-)。

No. 2 脳：(-)。

肺：(H) 中隔細胞の腫大増殖、間葉系細胞の増殖浸潤により肺胞中隔は肥厚し肺胞腔は殆んど消失している。細気管支粘膜上皮も肥厚し気管支腔は狭くなっている。

肝：(T) 星細胞の瀰漫性増殖を認める。

脾：(+) 濾胞内及びその周辺部に網状織細胞の増殖を見る。洞内には赤血球が充満している。

腎：(-)。

No. 3 脳：(-)。

肺：(H) 肺門部に近い気管支、血管周囲の間質部に間葉系細胞、単球の増殖浸潤を見る。浸潤は中隔にも及び、ために肺胞中隔は肥厚している。

肝：(-)。

脾：(±) 全体にうつ血が強く濾胞はやや肥大している。

腎：(-)。

第Ⅵ代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(T) 全体にうつ血が著明。細気管支粘膜上皮は軽度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(H) 赤髄網状織細胞の腫大増殖が著しく、洞内腔は殆んど消失している。濾胞は萎縮性でありリンパ細胞も減少している。

腎：(-)。

No. 2 脳：(-)。

肺：(H) 間質の血管壁は軽度に肥厚し、細気管支粘膜上皮も乳頭状に増殖している。肺門間質部に近い中隔の肥厚が著しい。

肝：(±) 星細胞の軽度の増殖を認める。

脾：(T) 洞内に充血が強く多核白血球を混じている。軽度の網状織細胞の増殖がみられる。

腎：(-)。

No. 3 脳：(±) 軟脳膜下に軽度の充血を認める。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、間葉系細胞の軽

度浸潤により部分的に肺胞中隔の肥厚がみられる。

肝：(-)。

脾：(T) 赤髄網状織細胞は軽度に増殖している。

腎：(-)。

第Ⅶ代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(H) 中隔細胞、単球、多核白血球等の増殖浸潤により肺胞中隔は極めて肥厚し部分的に結節状となつている。間質の血管周囲にも間葉系細胞の増殖を認める。

肝：(-)。

脾：(±) 濾胞は軽度に肥大しており洞内に充血が強い。

腎：(-)。

No. 2 脳：(T) 軟脳膜は軽度に肥厚し、軟脳膜下に部分的に充血を認める。

肺：(H) 中隔細胞、リンパ球様細胞の増殖浸潤により肺胞中隔は肥厚し部分的に融合して結節状をなしている。

肝：(-)。

脾：(+) 濾胞は一般に萎縮性で中心部のリンパ系細胞も少ない。濾胞周辺部に網状織細胞の増殖を見る。

腎：(-)。

No. 3 脳：(-)。

肺：(T) 肺胞中隔は部分的に軽度に肥厚し細気管支粘膜上皮も乳頭状に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(T) 赤髄網状織細胞が軽度に増殖している。

腎：(-)。

第Ⅷ代：

No. 1 脳：(+) 軟脳膜は部分的に肥厚し側脳室上皮も軽度に増殖肥厚している。

肺：(H) 肺門部に近い間質部では血管壁は肥厚し細気管支周囲と共に間葉系細胞の増殖浸潤を見る。気管支腔内に多数の多核白血球をみる。

肝：(-)。

脾：(H) 濾胞内及び赤髄に網状織細胞が増殖し濾胞は肥厚しており、或るものは融合している。洞内に多核白血球を混ぜず。

腎：(-)。

No. 2 脳：(-)。

肺：(H) 間葉系細胞及びリンパ球様細胞の増殖浸潤により中隔は極めて肥厚し肺胞腔は殆んど消失してみえる。細気管支粘膜上皮も肥厚し気管支腔は狭

くなっている。

肝：(±) 全体にうつ血が著明で肝細胞索も乱れ、処々に細胞壊死をみる。

脾：(+) 赤髄網状織細胞の腫大増殖により脾洞は圧迫され殆んど消失している。赤髄内の単球はかなり減少してみえる。

腎：(-)。

No. 3 脳：(+) 側脳室上皮は肥厚し一部は脳室内に脱落している。側脳室上皮下に僅かに線維大膠の増殖をみる。

肺：(+) 前例とはほぼ同様の所見を呈す。

肝：(-)。

脾：(+) 濾胞はやや肥厚し被膜下に充血強く脾材が増殖している。

腎：(-)。

第IX代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(T) 中隔細胞の腫大増殖により肺胞中隔は軽度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(+) 赤髄網状織細胞の腫大増殖と脾材の肥厚を認める。

腎：(-)。

4) OHS-ML, No. 1 ウイルスを接種せる継代海狸の組織所見

第I代：

No. 1 脳：(T) 軟脳膜は一部肥厚脱落し、脳膜下に少数の円形細胞浸潤をみる。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、間葉系細胞の増殖により肺胞中隔は特に間質部に近くなる程肥厚し、間質部の血管、気管支周囲にも間葉系細胞、円形細胞の浸潤がある。

肝：(-)。

脾：(T) 被膜下に充血が強く赤髄に網状織細胞が軽度に増殖して濾胞は多少萎縮性である。

腎：(-)。

No. 2 脳：(T) 側脳室上皮が軽度に増殖肥厚している。

肺：(+) 中隔細胞、円形細胞の増殖浸潤により肺胞中隔はかなり肥厚し、肺胞腔は狭くなっている。

肝：(-)。

脾：(+) 赤髄網状織細胞の腫大増殖、洞内皮細胞の腫大等により洞内腔は狭くなり一部のものは多核白血球を入れている。

腎：(-)。

No. 3 脳：(-)。

肺：(+) 毛細血管は強く充血し中隔は軽度に肥厚している。

肝：(-)。

脾：(-)。

腎：(-)。

第II代：

No. 1 脳：(-)。

肺：(+) 肺胞中隔の肥厚は軽度であるが細気管支粘膜上皮が乳頭状に増殖している。

肝：(-)。

脾：(+) 赤髄及び濾胞周辺部に網状織細胞が中等度に増殖し濾胞は多少肥厚性となつている。

腎：(-)。

No. 2 脳：(-)。

肺：(卅) 胞隔炎の像が極めて強く、中隔細胞の腫大増殖、円形細胞、間葉系細胞の浸潤により中隔は肥厚して殆んど実質性となり、一部血管、気管支周囲にも間葉系細胞の増殖をみる。

肝：(T) 星細胞が瀰漫性に軽度に増殖し、一部肝内胆管壁も肥厚している。

脾：(+) 前例とはほぼ同様の所見なるも変化がやや強い。

腎：(-)。

No. 3 脳：(±) 軟脳膜下に充血をみる。

肺：(±) 毛細血管は強く充血し中隔にもうつ血を認める。

肝：(-)。

脾：(T) 赤髄網状織細胞が軽度に増殖している。

腎：(-)。

第III代：

No. 1 脳：(±) 軟脳膜下に充血を認め一部脳膜は剝離脱落している。

肺：(+) 肺胞中隔は軽度に肥厚し、毛細血管壁、細気管支粘膜上皮も肥厚している。

肝：(-)。

脾：(-)。

腎：(-)。

No. 2 脳：(-)。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖、円形細胞の浸潤により肺胞中隔は肥厚し、間質部に近い処では互いに癒合して実質性となつている。気管支腔内に多数の多核白血球を認める。

肝：(T) 部分的に肝細胞の変性壊死が認められ星細胞が瀰漫性に腫大増殖している。

腎：(-).

No. 3 脳：(±) 軟脳膜下に充血を認める。

肺：(+) 間質の気管支周囲に間葉系細胞，円形細胞の軽度の浸潤をみる。

肝：(-).

脾：(+) 濾胞内及び赤髄に網状織細胞が中等度に増殖し，濾胞中心部の淋巴系細胞は少なくなっている。

腎：(±) 一部に充血を強く認める。

第Ⅳ代：

No. 1 脳：(-).

肺：(T) 中隔細胞の腫大増殖により肺胞中隔は軽度に肥厚している。

肝：(-).

脾：(+) 赤髄網状織細胞及び脾材が腫大増殖して洞内腔は狭くなり，濾胞は一般に萎縮性となっている。

腎：(-).

No. 2 肺：(T) 肺門間質部に近い中隔が軽度に肥厚している。

肝：(-).

脾：(+) 濾胞周囲に網状織細胞が増殖し，洞内腔に少数の単球及び多核白血球をみる。

腎：(-).

No. 3 脳：(-).

肺：(-).

肝：(-).

脾：(+) 前例とほぼ同様の所見である。

腎：(-).

第Ⅴ代：

No. 1 脳：(T) 側脳室上皮は軽度に肥厚し一部脳室内に脱落している。上皮下に線維大膠が軽度に増殖している。

肺：(+) 毛細血管及び中隔は充血性で毛細血管壁は肥厚し周囲に円形細胞の浸潤をみる。中隔は一部でかなり肥厚し肺胞腔は狭くなっている。

肝：(-).

脾：(+) 赤髄網状織細胞と単球の増殖がみられ濾胞は圧迫されて萎縮性である。

腎：(-).

No. 2 脳：(-).

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖，淋巴球様細胞の浸潤のため肺胞中隔は肥厚し一部では実質性となっている。細気管支粘膜も乳頭状に増殖し，一部気管支腔内に脱落している。

肝：(-).

脾：(T) 前例とほぼ同様の所見である。

腎：(-).

第Ⅵ代：

No. 1 脳：(-).

肺：(T) 肺胞中隔及び毛細血管は充血性で血管，気管支壁はやや肥厚し，周囲に少数の円形細胞浸潤をみる。

肝：(-).

脾：(+) 赤髄網状織細胞は軽度に増殖し，大部分の濾胞は萎縮性となり，淋巴細胞は減少している。

腎：(-).

No. 2 脳：(+) 側脳室上皮は軽度に増殖し上皮下に若干の線維大膠が出現している。

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖，淋巴球様細胞の増殖浸潤により肺胞中隔は肥厚し間質に近い部では肺胞腔が消失して実質性となっている。

肝：(-).

脾：(+) 赤髄網状織細胞は強く増殖し洞内腔は殆んど消失し濾胞も圧迫されて萎縮性となっている。

腎：(-).

No. 3 脳：(-).

肺：(+) 中隔は部分的に肥厚し間質内に若干の間葉系細胞，円形細胞の浸潤をみる。

肝：(-).

脾：(-).

腎：(-).

第Ⅶ代：

No. 1 脳：(-).

肺：(+) 中隔細胞の腫大増殖，間葉系細胞の増殖浸潤により肺胞中隔は肥厚し肺胞腔は狭くなっている。間質の血管，気管支周囲にも間葉系細胞の増殖をみる。

肝：(T) 星細胞が瀰漫性に増殖し，肝内胆管壁が肥厚している。

脾：(+) 赤髄網状織細胞は中等度に増殖し洞内皮細胞の腫大もあつて洞は狭くなっている。

腎：(-).

No. 2 脳：(-).

肺：(+) 肺門間質部に近い程中隔細胞の腫大増殖は強く中隔も肥厚している。

肝：(-).

脾：(+) 前例とほぼ同様の所見である。

腎：(-).

No. 3 脳：(-).

肺：(+) 血管及び気管支周囲に若干の間葉系細胞，単核球の浸潤をみる。

肝：(±) 一部星細胞の腫大をみる。

脾：(+) 濾胞はやや萎縮性であり赤髄網状織細胞が中等度に増殖している。

腎：(-)。

第5章 総括並びに考按

前述の如く教室に於いて無細胞濾液により継代中の C₅₈ 及び AKR 系各マウス自然発生淋巴球性白血病から何れも骨髓性白血病に変異が認められたが，かかる病型変異の機転としては先づウイルスの多元性又は多能性が一応考えられる。従つてこの機転を解明する手段としては免疫学的方法が最有力と考えられるのでその一法として著者は中和実験を選び，その前段階として1950年来本学浜崎教室に於いて行なわれて来た HST ウイルスの海猿脳通過固定法を応用し，前記4系列についてウイルスの分離固定を行なうと同時に家兎にウイルス感作を行なつた。

浜崎教授によれば HST ウイルスの惹起する間葉性炎症反応は主に肺に強く現われ³⁰⁾，ウイルス性胞隔炎乃至肺炎を起し，間質に於いては血管及び気管支周囲に間葉系細胞の増殖と円形細胞の浸潤が認められ慢性肉芽性炎症を起し，更に炎症が拡大する時は肺泡は消失して肺実質の充実化が引き起される。脾では濾胞の腫大増殖がみられ，それに接する網状織細胞及び赤髄の網状織細胞の腫大増殖が著しく，肝に於いても星細胞の腫大増殖がみられ，脳では軽度の脳炎が主に脳室にみられ，時にグリア細胞の限局性結節及び脳室上皮下の線維グリアの増殖を起す。

以上の間葉性炎症反応を無所見のもの(-)から，必ずしも間葉性炎症反応と認め難いもの(±)，明らかに間葉性炎症反応の特徴を具えているもの(+，Ⅱ，Ⅲ)に分類表示すると別表(表1，2，3，4)の如くなる。即ち4系列に共通して最も顕著な組織学的変化は肺と脾に現われ，特に肺に於いては殆んど全例に強い間葉性炎症反応を惹起しているのが注目された。これに比して脳，肝，腎では所見に乏しく，脳肝に軽い反応性病変をみるに止り，腎では終始所見に乏しかった。なお脳内にウイルスを接種せる海猿では接種後混合感染にて死亡したと思われるものを除けば継代のため屠殺する際も外見上は何等異常なく，各臓器の肉眼的所見も肝の軽度腫大と脾の中等度腫大を認める他は異常なかつた。

表1 OHO-LL, No. 2 (AKR 原株ウイルス) を分離固定せる継代海猿の組織学的変化

継代数	海猿 No.	組織学的変化				
		脳	肺	肝	脾	腎
I	1	T	+	Ⅱ	T	-
	2	+	+	+	T	-
	3	T	+	-	T	/
II	1	±	Ⅲ	+	Ⅱ	-
	2	T	Ⅲ	+	T	±
	3	+	T	T	T	-
III	1	T	/	+	+	-
	2	T	Ⅲ	±	T	-
	3	-	Ⅲ	±	T	-
IV	1	T	+	-	+	-
	2	T	Ⅱ	±	Ⅱ	-
	3	T	Ⅱ	±	+	-
V	1	±	Ⅱ	T	T	-
	2	+	+	-	Ⅱ	-
	3	-	Ⅲ	-	+	-
VI	1	T	Ⅱ	±	T	-
	2	-	+	-	T	-
	3	+	Ⅲ	T	+	-
VII	1	-	+	-	-	-
	2	+	+	T	T	-
	3	T	+	-	+	-
VIII	1	-	Ⅱ	-	+	-
	2	+	+	+	-	-
	3	-	+	-	Ⅱ	-
IX	1	-	Ⅱ	-	T	-
	2	T	+	-	-	-
	3	-	T	-	Ⅱ	-

表2 OHO-ML, No. 1 (AKR 変異株ウイルス) を分離固定せる継代海猿の組織学的変化

継代数	海猿 No.	組織学的変化				
		脳	肺	肝	脾	腎
I	1	+	Ⅲ	+	Ⅲ	-
	2	/	Ⅱ	+	+	-
	3	+	Ⅱ	T	Ⅱ	-
II	1	+	Ⅱ	±	Ⅱ	-
	2	/	+	/	Ⅱ	-
	3	+	+	±	Ⅱ	-

III	1	-	卅	-	+	-
	2	±	+	±	卅	-
	3	-	卅	-	+	-
IV	1	丁	卅	-	卅	-
	2	-	+	-	-	-
	3	±	+	丁	+	-
V	1	-	卅	-	卅	-
	2	-	+	-	+	-
	3	丁	卅	-	丁	-
VI	1	丁	卅	-	丁	-
	2	-	卅	-	丁	-
	3	-	丁	-	丁	-
VII	1	-	卅	丁	+	-
	2	±	卅	-	+	-
	3	±	+	-	+	-
VIII	1	-	卅	丁	+	-
	2	±	+	-	卅	-
	3	-	卅	-	+	-
IX	1	-	+	-	+	-
	2	±	+	/	±	-
	3	-	+	-	丁	-

表3 OHS-LL, No. 1 (C58 原株ウイルス)
を分離固定せる継代海猿の組織学的変化

継代数	海猿 No.	組織学的変化				
		脳	肺	肝	脾	腎
I	1	+	/	+	卅	-
	2	+	卅	-	卅	-
	3	+	卅	-	卅	-
II	1	丁	卅	丁	卅	-
	2	-	卅	-	卅	-
	3	丁	卅	丁	丁	-
III	1	-	卅	-	卅	-
	2	-	卅	-	+	-
	3	丁	卅	丁	卅	-
IV	1	-	+	-	卅	-
	2	丁	卅	-	+	-
	3	-	+	丁	卅	-
V	1	丁	卅	-	+	-
	2	-	卅	丁	+	-
	3	-	卅	-	±	-

VI	1	-	丁	-	卅	-
	2	-	卅	±	丁	-
	3	±	+	-	丁	-
VII	1	-	卅	-	±	-
	2	丁	卅	-	+	-
	3	-	丁	-	+	-
VIII	1	+	卅	-	卅	-
	2	-	卅	±	卅	-
	3	+	卅	-	+	-
IX	1	-	丁	-	+	-
	2			死	亡	
	3			死	亡	

表4 OHS-ML, No. 1 (C58 変異株ウイルス)
を分離固定せる継代海猿の組織学的変化

継代数	海猿 No.	組織学的変化				
		脳	肺	肝	脾	腎
I	1	丁	卅	-	丁	-
	2	丁	卅	-	+	-
	3	-	+	-	-	-
II	1	-	+	-	+	-
	2	-	卅	丁	卅	-
	3	±	±	-	丁	-
III	1	±	+	-	-	-
	2	-	卅	丁	/	-
	3	±	+	-	+	±
IV	1	-	丁	-	卅	-
	2	/	丁	-	+	-
	3	-	-	-	+	-
V	1	丁	卅	-	+	-
	2	-	卅	-	丁	-
	3			死	亡	
VI	1	-	丁	-	+	-
	2	+	+	-	卅	-
	3	-	+	-	-	-
VII	1	-	卅	丁	+	-
	2	-	+	-	+	-
	3	-	+	±	+	-

次に組織学的変化を諸臓器別に見るとまづ脳では時に軟脳膜の肥厚, 軟脳膜下のうつ血, 脳実質に単核球の結節性浸潤, 側脳室上皮の腫大増殖, 線維グリアの軽度出現がみられた。増谷³²⁾によると HST

ウイルス分離実験の際、継代初期に脳病変が強く、軟脳膜及び蜘蛛網膜更に海馬裂より側脳室に連続性に内皮細胞の出現をみているが、かかる強い脳病変は著者の分離実験では認められず、村上³⁴⁾の行なつた AKR マウス白血病ウイルスの分離実験に於いても脳病変は比較的軽度である。次に肺に於ける病変は各系列共に最も著明で、中隔細胞の腫大増殖とリンパ細胞、単球、時に好中球の浸潤のため中隔は肥厚し肺胞腔は狭くなつてゐる。又主として血管及び気管支周囲に間葉系細胞の増殖とリンパ細胞、単球の浸潤が結節状に散在してみられる。細気管支粘膜上皮は乳頭状に増殖して内腔を閉塞しているものもある。変化の強いものでは肺胞腔全く消失し、中隔同志が融合して実質性となつてゐる。この変化は OHO-LL, No. 2 の系列に於いて継代初期にやや弱かつたが他の系列では初期から終始この病変が強かつた。

ウイルス接種を行なつた動物に見られる特異な肺病変は古来より注目されて来た。川久保³⁰⁾は麻疹病毒を鼻に接種した海猿の肺に強い病変の起るのを認め、麻疹性増殖性肺炎と呼んだ。賀来²⁹⁾はマウス、ラット及び海猿に水痘病毒更に麻疹病毒を接種して間質性増殖性肺炎を来し、田部⁴⁰⁾は日本脳炎の剖検屍体に比較的特有の肺変化を認め胞隔性肺炎と呼び、緒方等³⁶⁾は日本脳炎病毒をマウス、猿及び羊に感染せしめて小気管支及び末梢気管支周囲炎と肺炎が果状に現われ、リンパ球、組織球及び好中球が浸潤すると報告した。又腫瘍性ウイルスである家鶏肉腫ウイルス接種家鶏の肺変化³⁶⁾は間質に於ける円形細胞の浸潤と血管充盈であり、実質に於いては肺胞壁に好酸球、大単核細胞、或いは一部リンパ球が浸潤し、血管周囲にも同様の変化があり、他の疾患に於けるウイルス性肺炎に類似している。石井²⁷⁾による HST ウイルス接種海猿の組織所見に於いても肺に最も強い病変を起し、中隔細胞の腫大増殖とリンパ球、単球の浸潤による中隔の肥厚、気管支周囲の幼若間葉系細胞の増殖をみており、Brown-Pearce 腫瘍²⁵⁾、武田肉腫²⁶⁾、弘前肉腫³¹⁾、及び家鶏肉腫³¹⁾から異種動物脳通過法により病毒を分離固定する際にも同様に強い向肺性と互いに類似の肺所見を示しており、特に今回の C₅₈ 及び AKR マウス白血病ウイルスの分離に際し特徴的といえる肺病変はなかつた。

肝に於ける間葉性反応は軽度で、時に軽度の星細胞の腫大増殖と肝内胆管上皮細胞の増殖、稀に血管、肝内胆管周囲の細胞浸潤をみるに過ぎなかつた。ウイルスによる肝の変化については肝炎ウイルス以外

には報告が少なく、肝に親和性の強い黄熱²⁸⁾では肝実質の広汎な壊死と著明な脂肪化と小葉間組織に所々高度の細胞浸潤があるという。HST ウイルス接種マウスの肝変化²⁷⁾はかなり特徴的で間質に於いて多数の間葉性細胞の増殖と胆管及び血管周囲に強い増殖性炎症と単球浸潤があり、特異な大結節を形成するというが著者の用いた白血病ウイルスでは上述の如く特異的な所見や顕著な病変はみられなかつた。

次に脾では比較的变化が強くと同様継代を重ねても組織変化は余り減弱しなかつた。殆んどの場合赤髓の網状細胞の腫大増殖がみられ髓索は肥厚し洞内皮の腫大増殖も著しく赤髓網状細胞の腫大増殖と相まつて洞内腔は著しく狭くなつており、濾胞は時に増殖性腫大を認めるが、むしろ赤髓網状細胞の腫大増殖のため圧迫萎縮に陥つており、濾胞中心部のリンパ細胞は減少している。増谷³²⁾の HST ウイルス分離実験では脳、肺、肝のみを検索対象としており脾については言及されていない。村上³⁴⁾が行なつた AKR 白血病ウイルスの分離実験では殆んど同様の所見の他に洞内に赤芽細胞、巨細胞を認め、脾に於ける異所性造血反応の所見を得ており、C₃H, DbFn. 系と共に純系マウスにやや特異なものではないかと述べているが、今回著者の行なつた分離実験では C₅₈, AKR 両系共かかる変化は認められなかつた。腎では終始組織学的変化に乏しかつた。

以上の如く 4 系列のウイルスは各継代海猿の主として肺、肝、脾に間葉性炎症反応を惹起しつつ分離固定されて来たと考えられる。この 4 株のウイルスが免疫血清学的に如何なる態度を示すやは興味のあるところである。そこで各継代共 IX 代で継代を打ち切り次の中和実験に着手した。

第 6 章 結 論

今回著者は C₅₈ 並びに AKR 系マウス自然発生リンパ球性白血病の無細胞濾液による移植継代中、一部に骨髓性白血病への変異が認められた現象の機転を解明する一法として、浜崎教授考案の海猿脳通過によるウイルスの分離固定法を応用し、原株及び変異株の 4 株のウイルスを分離固定した。

1) 本ウイルスは何れも継代海猿の肺、肝、脾の間葉性反応を惹起する。

2) その変化は特に肺、脾に於いて強く、肺では中隔炎の像と間質の肉芽性炎症を認め、脾では赤髓網状細胞、洞内皮の増殖を認めた。

3) 肝, 脳の変化は軽度で肝では星細胞の増殖, 脳では軟膜の肥厚と線維グリアの増殖を時に来した。

4) 純系マウスの脾病変でやや特異的といわれる異所性造血反応は認めるに困難であった。

摘筆するに当り御指導御校閲を賜った平木教授並びに大藤助教授に深甚の謝意を表すると共に直接実

験の指導を賜わった品川晃二博士に厚く感謝する。なお、浜崎氏法について種々御教示載いた有木庸博士に厚く感謝する。

なお、本論文の要旨は日本癌学会第5回癌シンポジウムに於ける平木教授、大藤助教授講演の一部として発表し、又第26回日本血液学会総会に於いて発表した。

参 考 文 献

- 1) Barnes, W. A., Sisman, I. E.: myeloid leukemia and non-malignant extramedullary myelopoieses in mice. *Am. J. Cancer*, **37**: 1 (1939)
- 2) Bittner, J. J.: Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice (preliminary report). *Science*, **84**: 162 (1936)
- 3) Borrel, A.: Epithélioses infectieuses et epithéliomas. *Ann. Inst. Pasteur*, **17**: 81 (1903)
- 4) Burmester, B. R., Gross, M. A., Walter, W. G. and Fontes, A. K.: Pathogenicity of a viral strain (RPL 12) causing avian Visceral lymphomatosis and related neoplasms. II. Host-virus interrelations affecting response. *J. Nat. Canc. Inst.*, **22**: 103 (1959)
- 5) Burmester, B. R., Walter, W. G., Gross, M. A. and Fontes, A. K.: The oncogenic spectrum of tow "pure" strains of avian leukosis. *J. Nat. Canc. Inst.*, **23**: 277 (1959)
- 6) Cassey, A. E., *Soc. Exp. Biol. and Med.*, **29**: 816 (1932)
- 7) Ellermann, V. und Bang, O.: Experimentelle Leukämie bei Hühnern. *Zbl. Bakt. I. orig.*, **46**: 595 (1908)
- 8) Friend, C.: Cell free transmission in adult swiss mice of a disease having the character of a leukemia. *J. Exper. Med.*, **105**: 307 (1957)
- 9) Fujinami, A. und Inamoto, K.: Über Geschwülste bei japanischen Haushühnern, insbesondere über einen transplantablen Tumor. *Z. Krebsforsch.*, **14**: 94 (1914)
- 10) Furth, J.: Prolongation of life with prevention of leukemia by thymectomy in mice. *J. Gerontology*, **1**: 46 (1946)
- 11) Graffi, A.: Chloroleukemia of mice. *Ann. N. Y. Acad. Soc.*, **68**: 540 (1957)
- 12) Gross, L.: Spontaneous leukemia developing in C₃H mice following inoculation in infancy with AK-leukemic extracts or AK-embryos. *Proc. Soc. Exper. & Med.*, **76**: 27 (1951)
- 13) Gross, L.: Development of myeloid (chloro-) leukemia in thymectomized C₃H mice following inoculation of lymphatic leukemia virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **103**: 509 (1960)
- 14) Gross, L.: Biological and pathogenic properties of a mouse leukemic virus. *Act. Haemat.*, **23**: 259 (1960)
- 15) Hamazaki, Y. et al.: On meningoencephalitis caused by virus isolated from Yoshida Tumor, *Folia psych. et Neurol. Jap.*, **39** (1951)
- 16) Kirschbaum, A., Strong, L. C.: Leukemia in the F strain of mice. Observations on cytology, general morphology and transmission. *Am. J. Cancer*, **37**: 400 (1939)
- 17) Lucké, B.: Carcinoma in the leopard frog; its probable causation by a virus. *J. Exp. Med.*, **68**: 457 (1938)
- 18) Moloney, J. B.: preliminary Studies on a mouse lymphoid leukemia agent extracted from sarcoma 37 (Abstract). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **3**: 44 (1959)
- 19) Rauscher, F. J.: A virus-induced disease of mice characterized by erythrocytopoiesis and lymphoid leukemia. *J. Nat. Cancer Inst.*, **29**: 515 (1962)
- 20) Rous, P.: Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. *J. A. M. A.*, **56**: 198 (1911)
- 21) Schoolman, H. M., Spurrier, W., Schwartz, S.

- O. and Szanto, P. B.: Studies in leukemia VII. The induction of leukemia in Swiss mice by means of cell-free filtrates of leukemic mouse brain. *Blood*, 12: 694 (1957)
- 22) Shope, R. E.: Infectious papillomatosis of rabbits. *J. Exp. Med.*, 58: 607 (1933)
- 23) Simonds, J. P.: Leukemia, pseudoleukemia and related conditions in the Slye stock of mice. *J. Cancer Res.*, 9: 329 (1925)
- 24) Stewart, S. E.: Neoplasms in Mice inoculated with cell-free extracts or filtrates of leukemic mouse tissue. II Leukemia in hybrid mice produced by cell-free filtrates. *J. Nat. Cancer Inst.* 16: 41 (1955)
- 25) 有木 庸, 津田博之: マウス通過により分離された Brown-Pearce 腫瘍ウイルス. *核病理誌*, 3: 9 (1953)
- 26) 浜崎幸雄他: 吉田腫瘍から分離し得た Virus (2). *癌* 42: 237 (1951)
- 27) 石井秀作: HST ウイルス接種海狸の組織学的所見について. *核病理誌* 4: 99 (1956)
- 28) 金子廉次郎: 九大医報 1: 5 (1927)
- 29) 賀来秀三郎: 実験的 Virus 性肺炎に関する知見補遺 (1) 各種実験動物に於ける Virus 性肺炎. *大阪医学会雑誌* 37: 721 (1938)
- 30) 川久保義典: 麻疹ウイルスの実験的研究 (海狸に於ける睾丸継続伝達及び感染). *細菌学雑誌* 433: 149 (1932)
- 31) 前田 昭: 海狸脳通過に依つて家鶏肉腫より分離された腫瘍形成能のない n-n 家鶏肉腫 Virus. *核病理誌* 2: 272 (1955)
- 32) 増谷健三: 海狸による HTS ウイルス分離実験. *核病理誌* 4: 1 (1956)
- 33) 三木伸三: 海狸脳通過による弘前肉腫ウイルス分離実験 (1). *核病理誌* 4: 131 (1957)
- 34) 村上元正: 海狸脳通過により分離せられた AKR マウス白血病ウイルスについて (1). *核病理誌* 7: 10 (1960)
- 35) 中河 洋: 海狸脳通過により分離せられた武田肉腫ウイルス (1). *核病理誌* 6: 14 (1958)
- 36) 緒方 等: 東京医事新誌 62: (3074) 20 (1938)
- 37) 大島福造: Virus 性腫瘍. *現代医学* 2: 1 (1951)
- 38) 佐々木俊夫: Virus HST (浜崎) の向内臓性. *岡医会誌* 64: 1456, 1465, 1473 (1952)
- 39) 下村 勲: Ehrlich 腹水癌に於ける濾過性ウイルスの研究 (1). *核病理誌* 3: 29 (1955)
- 40) 田部 浩: 胞隔性肺炎. *日病会誌* 28: 359 (1938)

論文附図説明

- 附図 1: AKR 原株第Ⅱ代, No. 1, 肺: 中隔細胞の腫大増殖, 円形細胞, 淋巴球様細胞等の浸潤のため中隔は著しく肥厚し, 肺胞腔は極めて狭くなっている. 細気管支壁に接して間葉系細胞, 円形細胞等の浸潤による中等大の結節が形成されている. (10×10)
- 附図 2: 同上強拡大. (10×40)
- 附図 3: AKR 原株第Ⅰ代, No. 1, 肝: 肝細胞索は全く乱れ, 部分的に壊死巣がある. 変性壊死に陥った肝細胞群に若干の間葉系細胞単球等が浸潤して小結節を形成している.
- 附図 4: 同上強拡大.
- 附図 5: AKR 変異株第Ⅰ代, No. 1, 脾: 赤髄網状織細胞の腫大増殖, 洞内皮細胞の腫大等により洞内腔は狭くなり, 一部のものは多核白血球を入れている.
- 附図 6: 同上強拡大.

Studies on Cross Neutralization Tests of Viruses from
Lymphocytic Leukemia and Myelogenous Leukemia
Derived during Serial Virus Inoculation

Part 1 Isolation of Original and Variant Viruses from
C58 and AKR Mouse Leukemias by Passaging
through Guinea Pig Brains

By

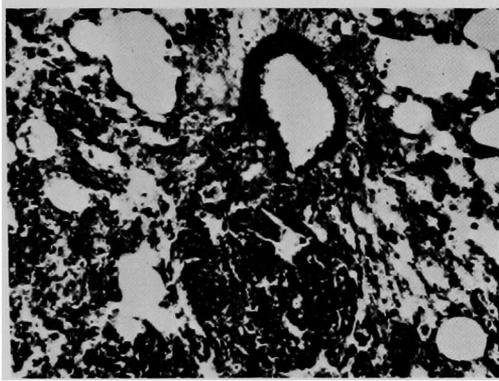
Hisanobu SHIMO

(Dept. of Internal Medicine, Okayama Univ. Medical School)

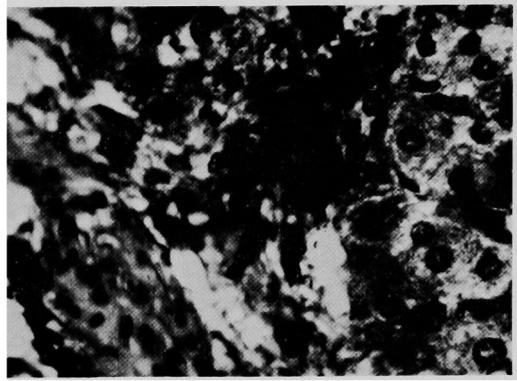
(Director : Prof. K. Hiraki)

During serial inoculation of spontaneous lymphocytic leukemia in C58 and AKR mouse strains by splenic cell-free extracts, a change of the leukemia type from lymphocytic to myelogenous was observed. As a method to clarify this phenomenon, isolation of viruses by passaging through guinea pig brains and cross-neutralization tests of viruses according to the method of Hamazaki were performed with these two types of leukemias in both strains of mice. First of all, the author succeeded in isolating viruses of the original lymphocytic leukemia and the changed myelogenous leukemia. These viruses induced a mesenchymal tissue reaction in the spleen, lungs and liver of the guinea pigs in serial passage. The pathological changes were especially prominent in the lungs and spleen; in the lungs so-called viral interalveolar pneumonia and granulomatous inflammation around the interstitium were observed, and in the spleen proliferation of the reticulum cells in the red pulp and of the sinus endothelium were seen. These changes were slight in the liver and brain. A diffuse proliferation of the stellate cells in the liver and chickening of the pia mater and sometimes proliferation of the glia cells were observed.

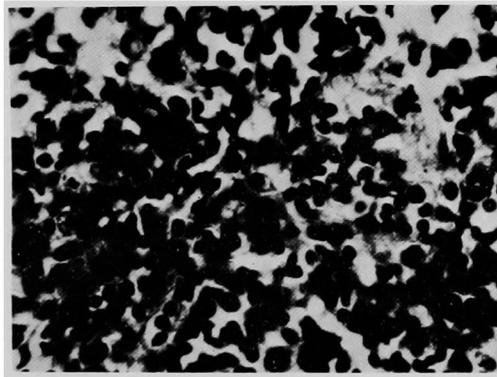
志 茂 論 文 附 図



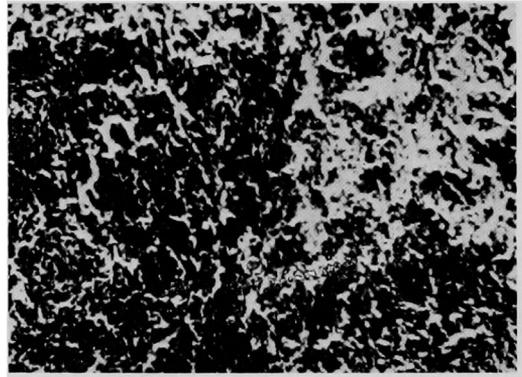
附 図 1



附 図 4



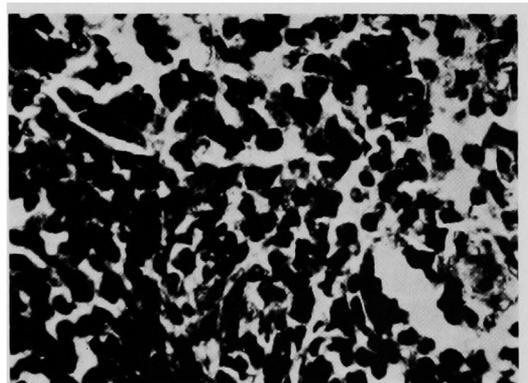
附 図 2



附 図 5



附 図 3



附 図 6