

マウス白血病の発生機構に関する実験的研究

第 2 編

X線照射によるRF系マウス白血病の発生 に及ぼす胸腺及び脾摘出の影響

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

国 定 岑 生

〔昭和40年7月28日受稿〕

内 容 目 次

I. 緒 言

II. 実験方法

1. 実験動物
2. 胸腺及び脾摘出
3. X線照射条件

III. 実験成績

X線照射による白血病発生に及ぼす胸腺摘出, 脾摘出及び胸腺・脾両臓器摘出の影響

IV. 考 按

V. 結 語

I. 緒 言

胸腺は或る種のマウス白血病の発生に重要な役割を演じており, 胸腺摘出によつて白血病発生率が著明に減少するが, その機序については一定の見解は得られていない。白血病発生における脾の役割りについても, 諸家の成績は種々であるが, 一般に脾摘出は骨髓性白血病の発生に対しては抑制作用を示すが¹⁾²⁾ リンパ球性白血病の発生には影響を及ぼさないと¹⁾³⁻⁵⁾ いわれている。従来かかる研究を通覧するに, 使用せるマウスの系統により, 又誘発因子の種類乃至その投与方法により, 若干成績の相違がみられ, 白血病発生における胸腺及び脾の関与の程度乃至その機序の解明のために, 更に詳細な研究が望まれる。平木, 入野, 宗田^{7)8)9a)} らは RF 系マウスに於ける X 線による誘発白血病の発生機構についての研究において, X 線誘発白血病は主としてリンパ球性であり, このリンパ球性白血病には胸腺の著明な腫脹を伴ういわゆる胸腺腫型白血病と胸腺の腫大を伴わない非胸腺腫型白血病があり, 前者は白血病性変化が胸腺に初発し, 後者は脾又はリンパ腺に初発し, その発生過程に明らかな相違のある事を認めている。そこで, X 線による白血病の発生における胸腺及び脾の役割をより明らかにする目的で, 胸腺摘出, 脾摘出, 胸腺及び脾の両臓器摘出のマウスにつ

いて, X 線照射による各病型別白血病発生率の比較を試みた。

II. 実験方法

1. 実験動物: 使用せる動物はすべて Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory (U. S. A) 由来の RF 系マウスで白血病の自然発生は殆んど見られない, いわゆる白血病嫌発系マウスである。教室で自然死迄の長期観察を行なつた 300 匹中僅か 2 匹 0.6% にリンパ球性白血病の発生を見ているにすぎない。マウスはすべて 24°C 前後の恒温純系マウス室にて, オリエンタル固型飼料 CMF 及び水を自由に与えて飼育した。

2. 胸腺及び脾摘出: 生後約 1 ヶ月のマウスを用い, 胸腺摘出には 1% アモバルビタール・ナトリウム液 0.3~0.4 ml を腹腔内に注射して麻酔し, 頸胸部の毛を刈り取つた後, 該部を消毒し, 気道に沿つて正中線上を胸骨中央部迄縦切開し, 頸部諸筋群を左右に分離して, 胸腺の上端を露出せしめ, 胸骨を正中線上で 5~8 mm 縦に切断して左右に分離し, 気胸を起さない様注意し乍ら胸腺を剝離摘出し, 左右両葉の胸腺が完全に摘出できたかどうかを確認した後, 皮膚縫合を行なつた。脾摘出はエーテル麻酔を用いて左側腹部の毛を刈り取つた後, 該部を消毒し, 肋骨に平行に切開を加えて開腹し, 脾動脈及び

静脈を結紮後脾を摘出し、腹筋並びに皮膚を各々縫合した。脾、胸腺の両臓器摘出には先ず脾摘出を行ない、1週間後に胸腺摘出を行なった。

3. X線照射条件：胸腺或は脾摘出1週間後に200KVP, 15mA, 3mmAl. 濾過板, 照射距離84cm, 33.5r/分の条件で350rの1回全身照射を行なつ

た。対照群としては同月令のマウスに臓器摘出群と同じ条件でX線照射を行なつた。

III. 実験成績

X線照射による白血病発生に及ぼす胸腺摘出、脾摘出及び胸腺・脾両臓器摘出の影響(表1, 図1):

表1 X線照射(350r. 1回全身照射)によるR F系マウスの白血病発生率に及ぼす胸腺摘出、脾摘出及び胸腺・脾両臓器摘出の影響

群	マウス匹数	白 血 病 発 生 率			
		リンパ球性白血病		骨髄性白血病	計
		胸腺腫型	非胸腺腫型		
臓器摘出せず	53	20 (37.7%)	20 (37.7%)	1 (1.8%)	41 (77.3%)
胸腺摘出	10	0	5 (50%)	0	5 (50%)
脾摘出	11	7 (63.6%)	0	0	7 (63.6%)
胸腺・脾両臓器摘出	8	0	0	0	0

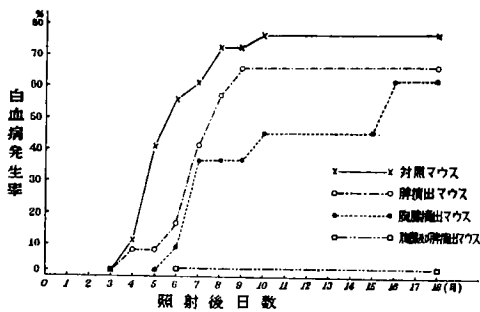


図1 X線(350r. 1回全身照射)によるR F系マウス白血病の発生に及ぼす胸腺及び脾摘出の影響

臓器摘出を行なわないマウスに於ける350r 1回全身照射による白血病の発生率は53匹中胸腺腫型リンパ球性白血病20匹37.7%, 非胸腺腫型リンパ球性白血病20匹37.7%, 骨髄性白血病1匹1.8%計41匹77.3%であつた。なお白血病発生率に於ける雌雄差は認められなかつたので両者合せて記載する事にした。胸腺摘出は13匹に行つたが、死後剖検によつて3匹に胸腺の遺残を認めたのでこれを除外し、残りの10匹中、5匹50%に非胸腺腫型リンパ球性白血病の発生を認め、脾摘出群では11匹中7匹63.6%に白血病が発生し、すべて胸腺腫型リンパ球性白血病であつた。即ち胸腺摘出によつて明らかに白血病発

生率の低下を認めたが、非胸腺腫型リンパ球性白血病の発生率は寧ろ増加の傾向を示し、脾摘出によつては白血病発生率のごく軽度の低下をみるにすぎず、胸腺腫型リンパ球性白血病の発生率は寧ろ非摘出群に比し有意の増加を示した。胸腺及び脾の両臓器を摘出したマウスでは350r照射によつても白血病の発生は1匹も認められなかつたのは興味深い。かかる白血病の発生時期は図1の如くで、脾摘出群では非摘出群に比し有意の差を示さないが、胸腺摘出群では白血病発生率の低下のみならず平均2~3ヶ月の白血病発生時期の遅延が認められた。

IV. 考 按

白血病発生における胸腺の役割に関する研究は、その発生に著明な胸腺腫大を示すAKマウス白血病が胸腺摘出によつて抑制されるというFurth⁹⁾らの研究に端を発したが、その後X線誘発C₅₇BLマウス白血病においても同様の成績が得られている⁶⁾。一方組織学的乃至肉眼的に胸腺関与の殆んど見られないC₅₈マウス自然発生白血病やMethylcholanthrene誘発Db_aマウス白血病でも、胸腺摘出によつて発生率の著明な減少のみられることが報告された⁴⁾⁶⁾。1951年Gross⁹⁾は白血病好発系AK

マウス白血病組織の無細胞濾液接種によつて、白血病嫌疑系 C₃H マウスに白血病の誘発に成功し、その後白血病ウイルス "Passage A Virus"¹⁰⁾ の分離に成功したが、このウイルス性白血病の発生も胸腺摘出によつて著明な抑制を示す事が認められた。

マウス白血病の発生におけるウイルスの役割が次第に拡大されるにつれて¹⁰⁾、ウイルス性白血病の発生機序における胸腺の意義が特に注目されるに至つたのである。

RF系マウスにおいては、X線或は Methylcholanthrene によつて各種の白血病が高率に惹起されるが^{7)8)9a)}、かかる白血病はその無細胞濾液によつて移植可能であり¹¹⁾¹²⁾、且その白血病組織から電子顕微鏡によつてウイルス粒子が証明される事より¹³⁻¹⁵⁾、X線或は Methylcholanthrene によつて潜在性ウイルスが活性化されて白血病が惹起されるものと考えられている。今回の成績は胸腺の摘出がX線誘発リンパ球性白血病の発生に対して抑制効果をもつ事を示し、X線、白血病、ウイルス、胸腺との関連において極めて興味深い、これは如何なる機序によるものであろうか。胸腺は 1) 白血病ウイルスが存在する唯一の臓器である。2) ウイルスが宿主において白血病を誘発せしめるのに充分な量に迄増殖する唯一の細胞集団である。3) 癌化 (Neoplastic transformation) に最も感受性の高い細胞である。4) 白血病の発生に関与する非細胞性因子の源泉である等の仮説が考えられている¹⁶⁾。胸腺摘出によつてリンパ球性白血病の発生率は減少するが非胸腺腫型リンパ球性白血病の発生は寧ろ増加の傾向を示す点より 3) の仮定が最も妥当の様に思われる。即ち癌化に最も高い感受性を示す胸腺のない場合には他のリンパ組織である脾乃至リンパ腺が白血病発生の場合となるものと考えられる。胸腺摘出マウスにおけるリンパ球性白血病ウイルス接種による骨髓性白血病の発生¹⁷⁾は

この仮定を支持するものである。又 Miller¹⁸⁾ は胸腺摘出マウスにおけるウイルスの存在、Gross ウイルスの胸腺以外の組織における増殖の証明によつて 1), 2) の仮定を否定し 4) の仮定の可能性を強調している。私の成績はこれに対し賛否何れとも云えないが C₅₇BL, Dbu マウスにおける上述の成績はこの非細胞性因子の介入を示唆するものであろう。

脾摘出によつてX線誘発白血病はごく軽度の抑制を示すに過ぎなかつたが、胸腺及び脾の両臓器摘出によつて完全に白血病の発生が抑制された事は、非胸腺腫型リンパ球性白血病の初発臓器としての脾の重要性を示唆している。

V. 結 語

X線誘発 RF系マウス白血病の発生に及ぼす胸腺及び脾摘出の影響を夫々胸腺腫型と非胸腺腫型リンパ球性白血病に分けて検索し、胸腺摘出は主として胸腺腫型リンパ球性白血病の発生に対して、脾摘出は非胸腺腫型リンパ球性白血病の発生に対して抑制効果のある事を認め、その機序として胸腺及び脾の癌化 (Neoplastic transformation) に最も感受性の高い細胞からなる臓器としての意義を述べた。胸腺及び脾の両臓器摘出マウスからはX線照射によつて 1 匹も白血病の発生をみなかつた。

本論文を終るに臨み終始御懇篤な御指導御校閲を賜つた恩師平木潔教授、並びに入野昭三講師、宗田範医学士に深謝致します。

尚本論文の要旨は第 24, 26 回日本血液学会総会第 21 回日本癌学会総会及び第 4 回日本放射線影響学会に於て発表した。

参 考 文 献

- 1) Upton, A. C., Wolff, F. F., Furth, J. and Kimball, A. W.: A comparison of the induction of myeloid and lymphoid leukemias in X-irradiated RF mice. *Cancer Res.*, 18: 842—848, 1958.
- 2) Fey, F. und Graffi, A.: Beeinflussung der Myeloischen Filtratleukämien der Maus durch Splenectomie. *Naturwissenschaften*, 45: 471—472, 1958.
- 3) Mc Endy, D. P., Boon, M. C. and Furth, J.: On the role of thymus, spleen and gonads in the development of leukemia in a high-leukemia stock of mice. *Cancer Res.*, 4: 377—383, 1944.
- 4) Law, L. W. and Miller, J. H.: Observations on the effect of thymectomy on spontaneous leukemia in mice of the high-leukemic strains, RIL and C58. *J. Nat. Cancer Inst.*, 11: 253—262,

- 1950.
- 5) Law, L. W. and Miller, J. H.: The influence of thymectomy on the incidence of carcinogen-induced leukemia in strain dba mice. *J. nat. Cancer Inst.*, 11: 425—438, 1950.
- 6) Kaplan, H. S.: Influence of thymectomy, splenectomy and gonadectomy on incidence of radiation-induced lymphoid tumors in strain C57 black mice. *J. Nat Cancer Inst.*, 11: 83—90, 1950.
- 7) Hiraki, K., Irino, S. and Sota, S.: Studies on cytogenesis of RF mouse leukemia induced by X-ray irradiation. *Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat.*, 347, 1962.
- 8) 入野昭三: 化学物質による白血病の発生, とくにウイルスとの関係. *日新医学*, 50: 74—84, 1963.
- 8a) 宗田 範: X線照射によるマウス白血病の発生機構に関する研究 第1編 前白血病状態の変化について, 第2編 白血病の種類と白血病の発生に及ぼす諸因子について *岡山医学会雑誌*, 77: 25—48, 1964.
- 9) Gross, L.: "Spontaneous" leukemia developing in C₃H mice following inoculation, in infancy, with Ak-leukemic extracts, or Ak-embryos. *Proc. Soc. exp. Biol & Med.*, 76: 27—32, 1951
- 10) Gross, L.: *Oncogenic Viruses*. Pergamon Press. New York, 1961.
- 11) 平木 潔, 入野昭三, 宗田 範, 池尻孝治: X線照射により惹起せしめたR F系マウス白血病の無細胞濾液移植に関する研究. *日血会誌*, 25: 816—821, 1962.
- 12) 平木 潔, 入野昭三, 瀬崎達雄, 須崎正則: 20-Methylcholanthrene により惹起せしめたR F系マウス白血病の無細胞濾液移植に関する研究. *日血会誌*, 25: 822—830, 1962.
- 13) 平木 潔, 入野昭三, 太田善介, 瀬崎達雄: 20-Methylcholanthrene 誘発R F系ハツカネズミ白血病におけるウイルスの電子顕微鏡による証明とその無細胞濾液移植実験. *医学と生物学*, 66: 191—198, 1963.
- 14) 入野昭三, 太田善介, 宗田 範: X線誘発R F系ハツカネズミ白血病におけるウイルスの電子顕微鏡による証明とその無細胞濾液移植実験. *医学と生物学*, 67: 162—168, 1963.
- 15) Irino, S., Ota, Z., Sezaki, T., Suzuki, M. and Hiraki, K.: Cell-free transmission of 20-Methylcholanthrene-induced RF mouse leukemia and electron microscopic demonstration of virus particles in its leukemic tissue. *GANN*, 54: 225—237, 1963.
- 16) Miller, J. F. A. P.: Studies on mouse leukemia. The role of the thymus in leukemogenesis by cell-free leukemic filtrates. *Brit. J. Cancer*, 14: 93—98, 1960.
- 17) Gross, L.: Development of myeloid (chloro-) leukemia in thymectomized C₃H mice following inoculation of lymphatic leukemia virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 103: 509—514, 1960.
- 18) Miller, J. F. A. P.: Role of the thymus in virus-induced leukemia, in *Tumor viruses of murine origin*. J. & A. Churchill Ltd., London, 1962, PP. 262—297.

**Experimental studies on the leukemogenesis in mice.
Part 2. Effects of thymectomy and splenectomy on the incidence
of leukemia by X-ray-irradiation in RF mice**

by

Mineo Kunisada

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

Author's Abstract

With the object to elucidate the role played by thymus and spleen in radiation leukemogenesis, effects of thymectomy and splenectomy on the induction of leukemia in RF mice by X-ray-irradiation were studied, dividing lymphocytic leukemia into thymic type and non-thymic type. As the result it has been clarified that thymectomy mainly inhibits the occurrence of the thymic type lymphocytic leukemia while splenectomy on the occurrence of the non-thymic type lymphocytic leukemia. As for the mechanism of this inhibition, a discussion was made on the significance of thymus and spleen as the organs that are constituted of the cells most susceptible to neoplastic transformation. After both thymectomy and splenectomy not a single mouse developed leukemia when exposed to X-ray-irradiation.
