

- |                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 10) 鈴木. 新臨牀. 4 ; 4, 144. (1950)   | 17) 菅原. 新臨牀. 4 ; 4, 136. (1950)      |
| 11) 板倉. 全上. 4 ; 4, 145. (1950)    | 18) 熊谷. 全上. 4 ; 4, 137. (1950)       |
| 12) 白淵等. 全上. 4 ; 4, 149. (1950)   | 19) 浜崎等. 日病会誌(地方会号) 40 ; 217. (1951) |
| 13) 吉田. 吉田肉腫. 40. (1949) 寧楽書房     | 20) 吉尾. 新臨牀. 4 ; 4, 153. (1950)      |
| 14) 森谷・森. 新臨牀. 4 ; 4, 134. (1950) | 21) 大島. 現代医学. 2; 1, 1—19. (1951)     |
| 15) 清水. 全上. 4 ; 4, 135. (1950)    | 22) 佐々木. 日病会誌(地方会号) 40 ; 203. (1951) |
| 16) 吉田. 吉田肉腫. 152. (1949) 寧楽書房    | 23) 武田等. 癌. 42 ; 130. (1951)         |

## Virus HST (Hamazaki) に依るマウス免疫実験

### 並びにラツテへの戻り接種について

#### 第2篇 ラツテへの戻り接種

岡山大学医学部病理学教室 (指導 浜崎教授)

研究生 谷 弘 光

[昭和27年8月10日受稿]

#### 緒 言

吉田腫瘍が Virus 性腫瘍であることは、昭和25年浜崎教授によつて Virus HST の分離が成功して以来、教授並びに門下生の広範囲に亘る研究によつて日々明白となり今や Virus HST の全貌が明かにされようとしている。即ち Virus HST は乾燥及びグリセリン保存に可成り長期間堪え、その大きさはアルコール沈降法並びに超遠沈法による電子顕微鏡写真によつて 30~50m $\mu$  と考えられる。又本 Virus はマウスを死亡せしめないで、厳密な感染価を求めることは困難であるが、肺、肝等における Virus 性変化から現在の所 10<sup>-7</sup> までは感染能力を認められる<sup>1)</sup>。又免疫学的にも in Vitro で中和抗体の産生が証明された。私は第1篇で詳述したようにこの Virus HST を使用してマウスを免疫し、後腹腔内に吉田腫瘍細胞 (以下 G. Z. と略す) を接種し、臨牀所見及び腹腔内腫瘍細胞や細胞反応の消長を検索して in vivo で Virus HST の中和抗体の産生を証明し得たが、今回更にこれらのマウスの逐日的腹腔内穿刺液をラツテ

の腹腔内に戻り接種した所、免疫群マウスにおける中和抗体の産生を一層明確に証明し得、併せて二三の知見を得たので報告する。

#### 実験材料並びに実験方法

実験材料は第1篇に記載した免疫群及び対照群マウスの腹腔内に最後の Virus 注射後、10日目に第5表に示す通り吉田腫瘍腹水を夫々 1 $\times$ 10<sup>-2</sup>, 1 $\times$ 10<sup>-3</sup>, 1 $\times$ 10<sup>-4</sup>, 1 $\times$ 10<sup>-5</sup>c.c. 接種した後、1日、2日、3日、6日目に腹腔液を穿刺してその液を 0.025~0.05c.c. 正常ラツテの腹腔内に戻り接種し、腹部膨満並びに腹水穿刺による腹腔内 G. Z. 及び諸種細胞反応の消長を観察した後、最後に戻り接種後 18~29日目に死亡又は屠殺解剖して腫瘍増殖の有無及び腹水塗抹又は腸漿膜擦過ギムザ染色標本を検し、肉眼的に明かでない場合は大網伸展ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して両者を比較検討した。

この場合各々の免疫並びに対照群ラツテは夫々同腹で且体重の似あつた動物を用い、ラツテ番号は奇数を免疫群、偶数を対照群とした。

第5表 ラツテへの戻り接種

ラツテ 番 号	接 種 液 由 来			戻り接 種量 cc	接種 成績
	マウス 番 号	腫瘍腹水 注入量 cc	日数		
S-1	42/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-2</sup>	1日後	0.05	-
S-2(対)	Kb <sub>5</sub>	"	"	"	+
S-3	42/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-2</sup>	2日後	0.03	-
S-4(対)	Kb <sub>5</sub>	"	"	0.05	+
S-5	47/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-2</sup>	2日後	0.025	+
S-6(対)	Kb <sub>4</sub>	"	"	0.035	+
S-7	48/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-3</sup>	2日後	0.05	-
S-8(対)	Kb <sub>3</sub>	"	"	0.05	+
S-9	93/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-4</sup>	2日後	0.05	-
S-10(対)	Kb <sub>2</sub>	"	"	0.02	+
S-11	94/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-5</sup>	2日後	0.05	-
S-12(対)	Kb <sub>1</sub>	"	"	"	+
S-13	42/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-2</sup>	3日後	0.05	-
S-14(対)	Kb <sub>4</sub>	"	"	"	+
S-15	47/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-2</sup>	3日後	0.05	-
S-16(対)	Kb <sub>5</sub>	"	"	"	+
S-17	42/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-2</sup>	6日後	0.05	-
S-18(対)	Kb <sub>5</sub>	"	"	"	-
S-19	47/M <sub>0</sub>	1×10 <sup>-2</sup>	6日後	0.05	-
S-20(対)	Kb <sub>4</sub>	"	"	"	-

### 實 験 成 績

戻り接種した免疫、対照両群ラツテを上述の実験方法により検索して得た成績は次の通りである。(第5表及び第6表参照)

動物番号—S-1 (免疫)

8日後：腹部膨満を認めない。腹水中には稀に核仁が大きく細胞質殊に辺縁部が瀰漫性に涵濁した濃青色にそまる成熟型の G. Z. を認めるが、全細胞成分の約半数は単核球 (Mと略す) 殊に成熟型のものが占めており、一部には貪喰した M も認められる。リンパ球 (Lと略す) は 7%、好中性多形核白血球 (Nと略す) は 5% にすぎず、好酸性多形核白血球 (Eと略す) を 19% に認める。又漿膜細胞の G. Z. への移行型は明かでない。

14日後：腹部の膨満を認めない。穿刺液は肉眼的に少量でやゝ黄濁しているが、ギ-

ムザ染色標本では G. Z. は全く認められず、Mは減少して全細胞数の 1/4 となり、それに反して E が増加し 32% を占めている。N 及び L も多少増加し肥胖細胞が 4% に認められ、移行型は全然認められない。

18日後(屠殺)：腹腔を開くと白色の稍々多量の腹水を認め、大網は軽度に充血しているが腫瘍の形成は認められず、顕微鏡的にも漿膜細胞の核仁は肥大せず細胞質は淡紅色に染つていて G. Z. への移行像は見られない。  
動物番号—S-2 (対照)

8日後：腹部は軽度に膨隆し、腹水中には G. Z. が 20% に認められ、殊に小形の幼若型が多くアツール顆粒は明瞭でない。又興味あることは核は楕円形乃至腎臓形で赤色調強く、核網は密で核仁は稍々大きくて多くの場合 2 個認められ、胞体は中等度に紫紅色に濃染し時に散在性にアツール顆粒の認められる漿膜細胞からの移行型が比較的多数認められる事である。M は成熟型が多く (15%)、L は 22%、E は 20% に認められ、N は非常に少ない (3%)。

14日後：腹部は軽度に膨満し、腹水は黄濁粘稠のものを少量出す。顕微鏡的には G. Z. は増加して 47% を占め、殊に成熟型のものが増加している。又その内多くのものは空泡変性に陥り (17%) M と区別困難な場合がある。一方 G. Z. の核分裂像を多数認め、移行型の多い事と共に G. Z. の増殖が旺盛な事を示している。M も多く認められるが空泡変性したものが多く他種細胞は減少している。

18日後(屠殺)：腹水は黄色調強くやゝ多量に認め、皮下に蚕豆大 1 個、大網に米粒大乃至豌豆大の腫瘍集塊を認め膀胱附近にも 1 個認められる。顕微鏡的に大網の漿膜細胞は原形質が紫紅色にやゝ濃染し、核仁が肥大し核膜が肥厚して G. Z. に移行している。これらの移行型が多数集団をなして多中心性に認められ、核分裂像も多数認められる。

動物番号—S-3 (免疫)

8日後：穿刺液塗抹標本では G. Z. は非

定型的な幼若型が少数に認められるが、全細胞成分の43%はEとNが占め、Mは20%に認められ移行型は見られない。

12日後：腹部膨満はなく、穿刺液も少く白濁している。顕微鏡的に定型的なG. Z. は認められないが、少数の成熟型及び幼若型G. Z. の胞体の境界が不明瞭となり変性したものを認める。Mは21%、Eは8%、Nは12%に認める。移行型は見られず少数の肥胖細胞を認める。

20日後：腹部膨満なく穿刺液は微量且透明で、顕微鏡的にはG. Z. は全く消失している。Mは空泡変性を起したものが多く、G. Z. の夫との区別は困難な場合が多い。Lが最も多く少数の白血球の他にやゝ多数の肥胖細胞を認める。

23日後(屠殺)：腹腔内には腫瘍腹水及び腫瘍の形成を認めず、大網伸展標本でも漿膜細胞の増殖像は全く見られない。

動物番号—S—4 (対照)

8日後：塗抹標本で27%はG. Z. が占めている。G. Z. は幼若型が多くAzur顆粒を認めるものは稀で空泡変性に陥つたものが相当多数ある。他種細胞は大形のLが多くMは15%、Eは21%である。

12日後：腹部は軽度に膨満するが穿刺液は少量で黄色調が強い。G. Z. は8日後に比して増加し又やゝ成熟の傾向を認める。著明な事は剝離した漿膜細胞が多く、更に漿膜細胞のG. Z. への移行型が可成り多数認められる事である。又多くの核分裂を認め、Mや白血球は少く肥胖細胞は見られない。

20日後：腹部は中等度に膨満し、腹水は多量で黄赤色を呈し粘稠である。顕微鏡的にはG. Z. は更に成熟し、核仁は大且明瞭となりアズール顆粒も明瞭である。移行型も少数認められる。

23日後(死亡)：腹水は殆んどないが皮下腫瘍の他に大網、剣状突起部、卵巣周辺部、腸間膜に出血性の腫瘍形成を認める。大網伸展標本では多中心性に漿膜細胞の移行型の集団が認められ、又腹腔内で増殖したG. Z. が

一部附着している。

動物番号—S—5 (免疫)

7日後：塗抹標本ではG. Z. を多数認めるが、一般に幼若型が多く移行型は殆んど認められない。Eが非常に多い。

12日後：腹部は中等度に膨満するが、穿刺液は少量でやゝ黄濁している。顕微鏡的には定型的なG. Z. は殆んど認められないが、少数の非定型的な幼若型G. Z. の他多数の移行型を認める。L及びEも多い。

19日後：腹部はやゝ膨満するが穿刺液は少量で黄色を呈している。顕微鏡的に一般に細胞成分は少いが、G. Z. が30%を占め幼若型が多いが成熟型や移行型の他に空泡変性したのも認められる。LやMが多い。

28日後(屠殺)：黄疸強く腹部中央部、後腹膜正中部、腸間膜、大網、脾周辺部に出血性の腫瘍形成がある。腹水塗抹標本ではG. Z. は19日後に比し更に増加成熟して核仁及びAzur Rosetteが明瞭に認められる。移行型も4%に認められる。他種細胞は少い。大網伸展標本では多くの核分裂を伴つた漿膜細胞の腫瘍性増殖を認める。

動物番号—S—6 (対照)

7日後：G. Z. は全細胞成分中64%を占め、原形質が粗大顆粒状にそまる成熟型が多いが移行型も少数認められる。核分裂も可成り多数認められる。

12日後：腹部は中等度に膨満し穿刺液は黄赤色濁濁したものを可成り多量に認める。

G. Z. は全細胞成分中1/3を占め、幼若型、成熟型が略々相半している。Mは成熟型が多く一部空泡変性や貪食したものがある。

19日後：腹部は稍々縮少し穿刺液は黄色のものを中等量に認める。G. Z. は成熟型及び多数の幼若型を認め、やゝ多くの移行型を認める。Lは27%、Mは18%に認める。

28日後(屠殺)：腹水殆んどなく皮下、大網、後腹膜下、腎下部、腸間膜に粟粒大乃至豌豆大、出血性の腫瘍を認める。腹水塗抹標本では幼若型及び移行型のG. Z. が多く、大網伸展標本では漿膜細胞が前述の如く腫瘍性

第 6 表 戻 り 接 種 ラ ッ ツ

ラ ッ ツ 番 号	穿 刺 日	腫 瘍 細 胞			単 核 球			白 血 球			リ ン パ 球	肥 胖 細 胞	漿 膜 細 胞	移 行 型	核 影
		幼若	成熟	総数	幼若	成熟	総数	好中	好酸	総数					
S 1	8日	0	1	1	4	42	46	5	19	24	7	2	7	0	13
"	14日	0	0	0	11	14	25	10	32	42	18	4	1	0	10
S-2 (対)	8日	17	3	20	4	11	15	3	20	23	23	1	3	7	8
"	14日	8	39	47	4	19	23	2	6	8	5	0	6	8	3
S 3	8日	7	0	7	4	16	20	7	36	43	22	1	3	0	4
"	12日	4	8	12	2	19	21	12	8	20	15	3	16	0	13
"	20日	0	0	0	8	21	29	5	10	15	37	7	6	0	6
S-4 (対)	8日	19	8	27	7	8	15	4	21	25	26	2	2	1	2
"	12日	20	13	33	2	3	5	3	3	6	19	0	17	5	15
"	20日	3	30	33	8	12	20	6	7	13	15	0	9	4	6
S - 5	7日	21	7	28	1	6	7	7	35	42	15	2	1	0	5
"	12日	4	2	6	5	3	8	5	32	37	24	0	6	16	3
"	19日	25	5	30	9	14	23	5	2	7	29	1	2	5	3
"	28日	31	29	60	2	6	8	3	1	4	6	0	10	4	8
S-6 (対)	7日	47	17	64	2	14	16	3	5	8	5	0	2	4	1
"	12日	18	17	35	4	15	19	15	1	16	18	1	5	0	6
"	19日	18	8	26	5	13	18	11	2	13	27	0	4	5	7
"	28日	8	5	13	2	6	8	1	1	2	30	0	17	10	20
S - 7	8日	腹水を認めず、腸漿膜擦過標本を検すると、腫瘍細胞、移行型を認めなかつた。													
S-8 (対)	12日	8	5	13	3	16	19	6	4	10	10	0	11	16	21
S 9	16日	0	0	0	14	28	42	10	10	20	24	2	2	0	10
"	28日	0	0	0	9	15	24	25	11	36	21	1	4	3	11

増殖を営むが S-5 程著明でない。

#### 動物番号—S-7 (免疫)

9日後 (死亡) : 腹腔内に腫瘍及び腹水の形成なく、腸漿膜擦過標本で検索すると G. Z. 及び漿膜細胞の移行像を認めない。又大網伸展標本でも漿膜細胞の腫瘍化乃至 G. Z. を認めない。

#### 動物番号—S-8 (対照)

12日後 : 腹部は軽度に膨満し、穿刺液は稍々少く黄赤色に濁濁している。腹水中には非常に核影が多く G. Z. は成熟型より幼若型がやゝ多いが、胞体が彌漫性に淡染する漿膜細胞の初期移行型が多数認められる。

24日後 (死亡) : 皮下腫瘍の他、腹腔内にも腫瘍の形成を見たが、共喰により死亡した為詳細は不明である。

#### 動物番号—S-9 (免疫)

16日後 : 腹部は軽度に膨満し穿刺液は白色で多量に認めた。定型的な G. Z. は全く見られず、Mを42%、Lを24%に認め少数の肥胖細胞も認めた。

28日後 (屠殺) : 大網に雀卵大の腫瘍があつて内容は濃厚且緑黄色を呈したが、その他に著変を見ない。腹水塗抹標本では細胞成分少く定型的な G. Z. を認めないが、移行型に類似し2個の小さい核仁をもつた少数の小形細胞は認められる。大網伸展標本では一般に漿膜細胞の増殖を認めない。一部において稍々増殖の傾向にある漿膜細胞を認めるが、G. Z. に移行していない。

#### 動物番号—S-10 (対照)

16日後 : 腹部は僅かに膨満し穿刺すると

テ の 腹 水 細 胞 成 分

ラツテ 番 号	穿 刺 日	腫 瘍 細 胞			単 核 球			白 血 球			リン パ 球	肥 胖 細 胞	漿 膜 細 胞	移 行 型	核 影
		幼 若	成 熟	総 数	幼 若	成 熟	総 数	好 中	好 酸	総 数					
S-10(対)	16日	12	0	12	23	8	31	1	9	10	43	1	0	0	3
	28日	7	2	9	11	7	18	12	3	15	47	1	1	8	1
S-11	16日	2	0	2	28	14	42	1	18	19	31	3	1	0	2
	28日	5	0	5	4	19	23	23	17	40	24	0	4	1	3
S-12(対)	16日	9	2	11	14	21	35	2	6	8	40	0	4	0	2
	28日	12	14	26	7	22	29	1	0	1	26	0	8	7	3
S-13	17日	0	0	0	10	13	23	10	28	38	22	3	4	5	5
	27日	0	0	0	9	15	24	7	15	22	25	3	11	0	15
S-14(対)	17日	18	6	24	11	15	26	4	4	8	25	1	7	2	7
	27日	27	6	33	2	10	12	5	0	5	19	4	12	7	8
S-15	18日	0	0	0	5	15	20	2	5	7	67	0	0	0	6
S-16(対)	18日	3	83	86	1	5	6	2	1	3	1	0	1	1	2
S-17	8日	0	0	0	5	13	18	27	7	34	7	5	14	0	22
	15日	0	0	0	7	13	20	3	30	33	32	4	9	0	5
S-18(対)	8日	6	0	6	16	10	26	5	26	31	28	2	5	0	2
	15日	0	0	0	8	33	41	0	6	6	47	0	4	0	2
S-19	8日	0	0	0	1	20	21	11	31	42	11	5	10	0	11
	15日	0	0	0	14	6	20	3	29	32	42	0	2	2	2
S-20(対)	8日	14	5	19	5	29	34	32	2	34	5	1	0	2	5
	15日	5	0	5	6	5	11	11	6	17	35	0	10	7	15

備考：数字は%を示す。

白濁したやゝ多量の腹水を認める。ギームザ標本では G. Z. は少く小形の幼若型が大部分である。M が 31%，L が 43% で白血球は少ない。

28日後(屠殺)：肉眼的には腫瘍の形成を認めないが、腹水塗抹標本では G. Z. は 9% で幼若型が多く、又移行型が 8% に見られ核分裂も可成り多数認められる所より、G. Z. が増殖する可能性を提示している。大網伸展標本では所々多中心性に漿膜細胞の増殖した集団が見られ、その部では多数の核分裂像の他に増殖剝離した移行型や G. Z. を認める。

動物番号—S—11 (免疫)

16日後：腹部は膨隆せず穿刺液はやゝ黄色粘稠で少量である。定型的な G. Z. は認められず稀に小形の幼若型 G. Z. らしいものを

見る。

28日後(屠殺)：肉眼的に腫瘍の形成を見ない。腹水塗抹標本では定型的な G. Z. を認めず、小形の幼若型 G. Z. にやゝ類似した細胞を少数認める。N、E 及び L が多い。

大網伸展標本では一部漿膜細胞の増殖像を認めるが、核仁の肥大がなく形態学的に G. Z. とは云い得ないものである。

動物番号—S—12 (対照)

16日後：腹部はやゝ膨隆するが、穿刺液は少量で粘稠である。腹水中には幼若型の G. Z. を少数に認める。

28日後(屠殺)：肉眼的に腫瘍の形成を認めないが、腹水塗抹標本では 26% に G. Z. を認め、成熟型の G. Z. の他に核仁の肥大した多数の移行型を認める。大網伸展標本で

はS-11に比し漿膜細胞の増殖が甚だ著明で多中心性に漿膜細胞の増殖巣があり腫瘍に移行している。

#### 動物番号—S-13 (免疫)

17日後：腹部は平坦で穿刺液は白色少量である。定型的なG.Z.は見られない。漿膜細胞のG.Z.えの初期移行像が認められる。

27日後(屠殺)：肉眼的に腫瘍の形成を見ない。腹水塗抹標本でも、大網伸展標本でもG.Z.乃至移行型を全く認めない。

#### 動物番号—S-14 (対照)

17日後：腹部軽度に膨隆し穿刺液は白濁して、塗抹標本ではG.Z.が24%を占めている。これらのG.Z.は幼若型の方が成熟型より多い。M及びLは(G.Z.と略同数に認められるが白血球は少数である。

27日後(屠殺)：皮下に直径1cmの腫瘍を認めたが腹腔内に腫瘍の形成を見ない。腹水塗抹標本ではG.Z.が33%を占め、大部分が小形の幼若型で移行型も可成り多数認める。中等数のMとLを認める。大網伸展標本では至る所多中心性に漿膜細胞は腫瘍化し核分裂も多数認める。この標本では殊にG.Z.の他に移行型も多数遊離し、腹水塗抹標本の所見と併せ考えると興味深い。

#### 動物番号—S-15 (免疫)

18日後(屠殺)：腹腔内に透明な液を少量認めたが、肉眼的に腫瘍の形成は見られない。腹水塗抹標本では細胞成分甚だ少く、定型的なG.Z.は認められないで小形の初期移行像に類似した細胞が少数認められ、大形のLが多い。大網伸展標本では一部漿膜細胞の増殖が見られるが腫瘍化していない。

#### 動物番号—S-16 (対照)

18日後(屠殺)：灰白黄色粘稠な腹水を少量認め、盲腸部漿膜面、腸間膜リンパ腺、後腹膜に出血性の豌豆大の腫瘍を認める。腹水塗抹標本ではG.Z.が純培養状態に増殖し成熟型が非常に多い。核分裂も多数認められる。大網伸展標本では漿膜細胞の増殖が甚だ著明で、核仁は著しく肥大し核膜も肥厚して明瞭となり完全に腫瘍化している。

#### 動物番号—S-17 (免疫)

8日後：腹部膨満なく、穿刺液は微量で稍々白濁している。塗抹標本ではG.Z.が全然認められない。Mは18%でNが多く(27%) 肥胖細胞も5%に認められる。

15日後：腹部膨隆せず、穿刺液は少く白色透明である。G.Z.は認められない。Eが30%、Lが32%に見られる。

28日後(屠殺)：肉眼的にも顕微鏡的にも腫瘍の形成を認めない。

#### 動物番号—S-18 (対照)

8日後：腹部やや膨隆し穿刺液も可成り多く白濁して、顕微鏡的には少数の幼若なG.Z.を認める。M、L及びEが略々同数に多数見られる。

15日後：腹部平坦となり穿刺液は微量で稍々黄色調を帯びている。G.Z.は全く認められずM及びLが大部分を占めている。

28日後(屠殺)：肉眼的顕微鏡的に腫瘍の形成を認めない。

#### 動物番号—S-19 (免疫)

8日後：腹部膨満は明かでないが穿刺液は少量でやや白濁している。塗抹標本ではG.Z.を認めず、Mを21%、Eを11%、肥胖細胞を5%に認める。

15日後：腹部平坦で穿刺液は少くやや白濁している。塗抹標本では漿膜細胞からG.Z.えの初期移行型に類似したものが少数認められ、L及びEが多い。

28日後(屠殺)：肉眼的にも顕微鏡的にも腫瘍の形成を認めない。

#### 動物番号—S-20 (対照)

8日後：腹部はやや膨隆して穿刺液は白濁し粘稠でやや多い。G.Z.は小形の幼若型が14%に見られるが、Nが非常に多い(32%)。

15日後：腹部平坦で腹水は少く白色を呈している。塗抹標本では可成り多くの移行型を認め、又非定型的な小形のG.Z.に類似した細胞を認める。

28日後(屠殺)：肉眼的に腫瘍の形成を認めないが、大網伸展標本では漿膜細胞は軽度

に増殖の傾向を示す部分がある。然し核仁も小さく腫瘍性増殖とは考えられない。

### 總括並びに考按

Virus 病においては細胞の増殖及び変性が第一次性の病変で、滲出はそれに継起する現象であると言う Rivers の見解は Virus 病の本質に関する深い洞察を含んでいるが、その細胞刺激性が徹底したとき Virus 病が所謂炎症の領分を脱して腫瘍の領域に入り込むと云う事は可成り以前から理解されていた事である<sup>2)</sup>。Virus 性腫瘍として最もよく知られているのは Rous<sup>3)</sup> 及び藤浪<sup>4)</sup> の家鶏肉腫であるが、以後これらの発見に刺戟されて種々の Virus 性腫瘍が発見された。中でも Shope<sup>5)</sup> の乳嚢腫は哺乳動物である兎に発見された最初の Virus 性腫瘍であるため、それが鳥類から人類への大切な橋となり、人類における癌問題も愈々 Virus 性腫瘍に関連性を持ち得る可能性において重大な意義を持つに至り、種々の方面から研究が進められている。即ちこれらの Virus の分離に引きつゞき、種々の物理化学的並びに生物学的性状が明かにされて Virus の実体が次第に鮮明され、又これらの腫瘍 Virus による免疫性に関しても幾多の事実が明かにされた。

一方吉田腫瘍が Virus HST による Virus 性腫瘍であるべき事は第 1 篇において記述したように最早や疑のない事実であり、その免疫性に関しても種々の実験が行はれた。青木<sup>6)</sup> は Virus HST が *in vitro* で本 Virus 免疫家兎血清及び吉田腫瘍腹水免疫家兎血清によつて中和される事を証明し、又浜崎、佐藤等<sup>7)</sup> は予め Virus HST によつて免疫したマウス脳内に吉田腫瘍細胞を接種すると、死亡日数の延長及び G. Z. の著明な破壊が行はれ、*in vivo* における能動免疫の成立を明かにした。次いで青木<sup>6)</sup> は本 Virus の補体結合反応を検索し、強くはないが明かに証明することが出来た。

私が今回行つた免疫実験を要約すると、既に第 1 篇で記載した通り、Virus HST によつ

て能動免疫したマウス腹腔内に吉田腫瘍細胞を接種し、Virus HST 脳膜症状、腹腔内 G. Z. 及び細胞反応の形態学的消長を観察して対照群と比較すると、免疫群マウスには明かに又特異的に Virus HST 及び吉田腫瘍細胞の増殖を抑制する中和抗体が産生される事が明瞭となつたが、それらのマウス腹腔穿刺液をラツテの腹腔内に戻り接種した所、第 5 表に示す通り免疫群マウスからの戻り接種は S-5 を除きすべて陰性に終つているに反し、対照群マウスよりの戻り接種は明かに腫瘍腹水の貯溜或は肉眼的顕微鏡的に腫瘍の増殖を示して、第 1 篇におけるマウス免疫実験の成績を更に一段と明確に証明し得た。即ち戻り接種後数日乃至 10 日の間隔をおいて、免疫、対照両群の腹腔を穿刺し其の塗抹ギームザ染色標本によつて G. Z. 及び細胞反応の消長を検索すると、免疫群ラツテでは G. Z. は全然認められないか、又は接種初期にはたとえ G. Z. が認められても、日を経るに従ひ次第に G. Z. は減少消失している。之に反し対照群では全例において G. Z. の増殖が認められ、多くの場合戻り接種後早期においては小形の幼若型及び漿膜細胞からの移行型が認められるが、日を経るに従ひ増殖成熟して成熟型 G. Z. が大多数を占めるようになる。

吉田腫瘍は浜崎教授<sup>8,9)</sup> が屢々繰返し強調されているように、腹腔漿膜細胞が Virus HST 及び第二因子によつて腫瘍化した体腔上皮腫であつて、漿膜細胞から G. Z. に移る中間型を移行型と呼んでいる。この移行像に関する形態学的観察に関しては、佐藤<sup>10)</sup> の詳細な研究があるので此処では省略するが、この移行型が免疫群ラツテの腹腔内には認められず、対照群の腹腔内に多数認められ、然も注意深くその消長を観察すると戻り接種後ラツテの腹腔内には多数の漿膜細胞及びその移行型が証明され、後次第に G. Z. に變つて行つて最後には成熟型 G. Z. が大多数を占めるようになる。この事は吉田腫瘍が Virus の存在の下に正常漿膜細胞が腫瘍化して生ずる Virus 性腫瘍である事の一つの証明となり得

る。又免疫群マウスでは Virus HST の中和抗体の為に、腫瘍腹水及び G. Z. 内部の Virus が中和され、その腹腔液を戻り接種された免疫群ラツテでは漿膜細胞の腫瘍化が起り得ない事が証明された。

次に腹腔内細胞反応に就いてのべると、単球、白血球及び肥肝細胞は一般に免疫群に多く対照群に少い。(第6表参照) 吉田<sup>11)</sup>は単球や白血球、肥肝細胞の増加する時期は G. Z. の増殖が未だ十分行はれていないか、又は G. Z. の変性期に相当し、G. Z. が著明に増殖する時期にはこれらの細胞は減少又は消失して、殊に肥肝細胞は G. Z. の増殖期には全く消失すると云う。即ちこれらの細胞反応を見ても対照群では G. Z. の増殖が進行の状態にあることを示し、免疫群では G. Z. の増殖が抑制乃至障碍された状態にあつて、G. Z. の増殖に欠くべからざる Virus HST が中和された事を証明している。

最後に屠殺後の剖検所見並びに大網伸展標本について見ると、免疫群では肉眼的、顕微鏡的に腫瘍の形成が見られず、対照群では腫瘍腹水及び腫瘍を形成し、顕微鏡的に大網伸展標本で漿膜細胞の腫瘍性増殖を認める。

吉田腫瘍が体腔上皮腫であることは既述の通りであるが、大網伸展標本における漿膜細胞の腫瘍化については浜崎、谷<sup>12)</sup>の詳細な研究があり、又浜崎等<sup>13)</sup>は Virus HST をマウスに接種して無細胞性に良性体腔上皮腫を発生せしめている。これらの研究によると正常漿膜細胞が腫瘍化する際には、核仁の肥大、核膜の肥厚が現はれ、胞体はヘマトキシリンとエオチンの混合色にやゝ濃染して遂には全く G. Z. と区別が付かなくなると云う。

今回の実験において対照群では上記の形態学的変化が全例において認められ腫瘍の形成が見られるが、免疫群では全く認められないか、又は多少の増殖は認められても上述の核仁の肥大、核膜の肥厚が著明でなく、腫瘍化した状態とは云えず、免疫群では腫瘍の増殖は完全に障碍された事を示している。

以上の実験成績を要約すると、対照群ラツ

テでは明かに腫瘍の増殖が見られたが、免疫群においては全く認められなかつた。この事実は免疫群マウスに接種された腫瘍腹水及び G. Z. 内の腫瘍増殖因子である Virus が、免疫群マウスの中和抗体によつて完全に中和され、腫瘍の増殖が障碍された事を証明するものである。

Banting<sup>14)</sup>によれば Rous 肉腫及び藤浪肉腫を植えてそれが退行した鶏は、それぞれ肉腫の細胞分離濾液に対して抵抗性を示すが、それらの肉腫細胞に対して無効である。即ち抗体は出来ているが、細胞中の Virus を中和しないし、又移入された肉腫細胞はこれと関係なく自ら分裂増殖すると云う。又 Magill & Francis, 川喜田及び田崎<sup>15)</sup>はこの問題は要するに量の問題に帰着し、実験的に高い力価を持つた免疫血清を提げて立ち向うならば、中和抗体は細胞内 Virus にも確かに喰ひ込む事が出来ると云っている。

一方今回の免疫動物としてマウスを用いたが、マウスは多くの研究者が認めているように吉田腫瘍に対する天然免疫を持つているため、吉田<sup>16)</sup>はマウス腹腔内接種後9日までは逆移植が可能であるがそれ以後は出来ないと云い、当教室の追試によつても6日までは戻り接種が可能であつた。又菅原<sup>17)</sup>の実験では吉田腫瘍細胞をマウスに移植後、5~6日目まで純培養的増殖状態を経た後、急激に減少消失して分利的定型的治癒を営んだと述べているが、この事は吉田腫瘍接種マウスでは5~6日後に免疫抗体が急激に産生されると考えてよく、マウス接種後6日以内においては余り重大な問題とはならないと考えられる。

従つて免疫群マウスの腹腔内で G. Z. の増殖が抑制障碍され、ラツテへ戻り接種しても陰性に終つた事は、免疫群マウスの腹腔内に Rous 肉腫の中和抗体に比し非常に強力な G. Z. 内の Virus をも中和する多量の中和抗体が産生されたとも考えられるが、むしろ特異的な免疫抗体と非特異性の天然免疫抗体との協力によるものと解する方が穩当であろう。

尙 S-17, S-18, S-19, S-20 が免疫、

対照両群共に陰性に終つたのは、此らの戻り接種が腫瘍腹水をマウスに接種後6日目に穿刺した液によつて行はれた為に、上述の如く正常マウスの天然免疫によつて G. Z. が障害され、変性消失したためである。

### 結 論

1. Virus HST 免疫マウスの腹腔内に吉田腫瘍腹水を接種し逐日的に之の腹水をラツテへ戻り接種した所、腫瘍の形成が全く認められなかつた。

2. 対照群ラツテでは明かに腫瘍が形成され、肉眼的に認められない場合でも大網伸展

標本によつて顕微鏡的に腫瘍の形成が認められた。

3. 以上の事実から Virus HST によつて作られた中和抗体は吉田腫瘍細胞の増殖性を特異的に抑制すると信ぜられる。

4. 対照群ラツテでは漿膜細胞の腫瘍細胞への移行型が逐日的に追及できたが、免疫群ではこのような所見が得られなかつた。

5. 免疫群ラツテの腹腔内では、単核球、白血球及び肥胖細胞の増加を来すが、対照群ではそれらが減少又は消失する。

擧筆するに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師浜崎教授に慎んで謝意を表す。

### 参 考 文 献

- 1) 浜崎等. 第11回日本癌学会総会 (昭27)
- 2) 川喜田. 瀧過性病原体. 225. (昭24) 学術書院
- 3) Rous, P. J. *Exp. Med.* **13**; 397. (1911)
- 4) 藤浪. 京都医学会雑誌. **7**; 3, 115. (明43)
- 5) Shope, R. E. *J. Exp. Med.* **58**; 603. (1933)
- 6) 青木. 岡山医学会雑誌掲載予定.
- 7) 浜崎・佐藤等. 第61回岡山医学会総会 (1951)
- 8) 浜崎・佐藤・永野. *癌*. **41**; 109. (1950)
- 9) 浜崎等. *癌*. **42**; 237. (1951)
- 10) 佐藤. 岡山医学会雑誌掲載予定.
- 11) 吉田. 吉田肉腫. 137. (1949) 寧楽書房.
- 12) 浜崎・谷. *癌*. **42**; 235. (1951)
- 13) 浜崎等. 第11回日本癌学会総会 (昭27)
- 14) Banting, F. G. *Proc. Roy. Soc. Med.* **32**; 245-254. (1939)
- 15) Magill & Francis, 川喜田及び田崎. 瀧過性病原体 142. (1949) 学術書院.
- 16) 吉田. 吉田肉腫. 155. (1949) 寧楽書房.
- 17) 菅原. 新臨牀. **4**; 4, 136. (1950)

## ケトエノル顆粒の Ribonuclease による検索

岡山大学医学部病理学教室 (指導 浜崎教授)

研 究 生 谷 弘 光

[昭和27年8月10日受稿]

### 序 言

最近10年間の生物学界を展望して、最も著しい進歩を示したものの一つに組織化学がある。数十年来純形態学的に探求されてきた組織学が近来頓に発達して来た化学、殊に核酸化学を導入して幾多の未開の分野を開拓し、細胞や細胞核の形態と機能との生物学的

関聯が今や明かにされようとしている。

浜崎教授<sup>1)</sup>は早くからこの問題に着目され、昭和8年解合性 DNA (desoxyribonucleic acid) の特殊証明法である「石炭酸フクシン沃度法 (KFJ法) を発見され、爾来教授並びに門下生の広範囲に亘る研究によつて、ケトエノル顆粒 (KEG) が Oligonucleotide を主成分とし之に少量のリポイドの加はつた DNA 系物