

# Virus HST (Hamazaki)☆の感染経路に関する研究

## 第 一 篇

### Virus 自然感染の実験的研究

岡山大学医学部病理学教室 (指導 浜崎幸雄教授)

医学士 津 田 輝 義

[昭和 27 年 8 月 10 日受稿]

#### 緒 論

Borrel が 1906 年癩の Virus 病原説を提唱して以来、悪性腫瘍の原因は Virus であらうと言う想像は悪性腫瘍の原因に関する最も古い学説の一つである。越えて 1910 年 Rous<sup>1)</sup> が家鶏粘液肉腫について確実に其の病原である Virus の証明に成功した。その後今日に至るまで多数の Virus 性腫瘍が報告されたが、一般の承認を得た動物性腫瘍は綿尾兎の乳嘴腫<sup>2)</sup>、兎の伝染性繊維腫<sup>3)</sup>、蛙の腎臓癌<sup>4)</sup> があげられ、又マウス乳癌<sup>5)</sup> の乳因子も Virus であると言はれる。

吉田腫瘍<sup>6)</sup> は 1943 年吉田教授によつて偶然発見されたもので、その移植の起りやすいことは Virus を疑うに十分である。従つて吉田<sup>7)</sup> をはじめ木下<sup>8)</sup>、寺田<sup>9)</sup>、安田<sup>10)</sup> 及び長谷川等多数の研究者が Virus の検査を行つたが、何れも不成功に終り、今日では Virus の存在は一般に否定されている。(吉田<sup>11)</sup>、中原)。然るに浜崎教授は吉田腫瘍の増殖過程に於て、腹膜漿膜細胞が増殖腫大して腫瘍化することをリボ核酸の追求によつて証明し、又 Feulgen 陽性顆粒を証明し、更に腫瘍マウスの腸間膜淋巴腺に Cowdry A 型に属する特異なる核包含体を発見した。そこで同教授はこれらの事実はこの腫瘍が Virus 性であることを疑うに十分であると、種々の実験の結果遂に、腫瘍腹水より或種の Virus をマウスの脳内接種によつて分離、固定することに成功し

た。此の Virus HST は脳内接種法により、マウスに軽度の脳膜脳炎を惹起し、特異なる増殖性変化を起すことを認めた。従つて最初は向神経性ビールスとして報告せられたが (Folia Psych et neur, Jap, 5 : 39, 1951) 最近佐々木<sup>12)</sup> (俊) は脳内接種法を行つたマウス諸臓器殊に肺及肝に於て、特異な慢性肉芽性炎症を営むことを認め、Virus HST は向神経性よりは向内臓性の強いことを報告した。

私は浜崎教授指導の下に、Virus HST のマウス脳内累代移植に於ける実験中、研究室自然感染と考えねばならぬ例に遭遇した。そこで之が実験的証明を企て、自然感染のた易く起り得ることを証明し得たので、これを報告する次第である。

#### 二. 実験方法

##### (I) 汚染飼養箱による自然感染実験

Virus HST 脳内接種法により罹患せるマウスを飼育した箱は病毒により著しく汚染せるものと推定せられる。

一定期間同一条件の下で飼育せられた一群のマウスから 2 匹を対照として残し、他のものを之等汚染せられた箱の中で飼育し、脳膜脳炎症状の発現の有無を観察しつゝ 2 週間毎に 2 匹づゝ殺して解剖し、肺、肝、脳等の諸臓器の組織学的変化を検索した。

##### (II) 糞抽出液による経口感染に関する実験

Virus HST 脳内接種法によつて罹患した

脚註 ☆ 此の Virus の分離に協力した主な研究者 (浜崎、佐藤、高橋、佐々木、谷等) の首字を集め 1951 年浜崎教授によつて Virus HST と名付けられた。

マウスの糞を集め、生理的食塩水に溶かし、十分に攪拌し、其の濾液をとりて冷蔵し、毎日飼料(表)に散布して与へ、前実験の如く症状発現と病理組織学的変化を追求した。

この際も上記(Ⅰ)実験と同様に健康なるマウス2匹を対照動物とした。

(Ⅱ) 消毒による感染防止実験

前記(Ⅰ)或は(Ⅰ)実験に使用せる飼育箱をよく洗滌し5%クレゾール及び充分なる日光曝干により消毒した後、前実験と同様に健康なるマウスをこの中で飼育し、症状発現の有無を検索しつゝ3週間目及7週間目に各2匹宛計4匹を屠殺し、諸臓器殊に肺、肝及脳の組織学的検査を実施した。

三. 実験成績

一般に Virus HST 感染による脳症状は著しくない。従つて感染の有無の判定は病理組織学的検査に依り確認することが必要である。

外見的には何等症状を呈せずして然も病理組織学的に内臓に特有なる増殖性変化を認め、明らかに感染の成立を示す例も少くない。所謂無症状感染或は不顕性感染と見做すべきものである。

(Ⅰ) 及 (Ⅱ) 実験の成績は第一表に示す通りであるが、更に之を詳述すれば、

(A) 汚染飼養箱による自然感染の実験例

- (1) 明らかに神経症状の発現を見、然も病理組織学的に感染成立を確認し得た例は実験動物6匹のうち4匹である。
- (2) 神経症状の発現は見ないが病理組織学的に特有なる増殖性変化を認め明らかに感染の成立を示すもの1例。
- (3) 無症状で然も病理組織学的に無変化のもの1例。(7週間の観察にて)

(B) 糞抽出液による経口感染の実験例。

- (1) 明らかに神経症状の発現あり、更に病理組織学的に感染の成立を認むるもの実験動物7匹のうち4匹。

第一表 実験成績

動物番号	感染方法	発症までの日数	無症状及び軽度の有無	屠殺までの日数	組織学的検査による判定
1	対照		○	0	-
2			○	0	-
3			○	0	-
4			○	0	-
5	汚染飼養箱による自然感染	13	⊙	16	+
6		8	⊗	28	+
7			○	28	+
8		2	⊗	15	+
9		5	⊗	42	+
10			○	42	-
11	糞抽出液による経口感染	4	⊗	14	+
12			○	14	±
13			○	49	-
14			○	49	±
15		5	⊗	49	+
16		3	⊙	20(死亡)	+
17		3	⊗	25	+

[註] ⊗印は症状の著明なるもの。  
 ⊙印は症状の軽度なるもの。  
 ○印は無症状。

(2) 症状の発現を認めず、又組織学的変化も極めて軽度であつて感染成立の不明確なるもの2例。

(3) 無症状で然も組織学的に無変化のもの1例(7週間の観察にて)

発症までの日数即ち潜伏期間は自然感染の実験例では早くて2日、遅いのは13日、平均1週間である。又経口感染では2乃至5日である。

(C) 消毒による感染防止実験例

3週間飼育後屠殺及び7週間飼育後屠殺の何れの例に於ても、神経症状の発現を認めない。又病理組織学的にも何等特記すべき変化は認められなかつた。即ちリゾール消毒と充分なる日光曝干により飼養箱内の Virus HST は完全に消失したものと考へられる。

四. 病理組織学的変化について

実験動物の二、三について其の肝、肺及び

脳に於ける病理組織学的変化の概要を表示すると第二表の様である。即ち一般 Virus 性病変の特徴である間葉性細胞<sup>13)</sup>の増殖が著しく、単核球及び淋巴性細胞の浸潤を伴う肉芽性炎症を現す。

殊に肝に於ては、それらが大小の結節を形成して、門脈血管及び胆管を中心として増殖し、或は之と無関係に実質内に散在す。

又時日を経過した例では、間葉性細胞は結

締織化し或は反応性に少数の中好球を混えることもある。

肺に於ては気管枝周囲に強い肉芽を形成しそれに埋れた気管枝上皮が増殖して、腺腫様変化を呈するものが認められ、腫瘍発生への前段階を想はせるものもあつた。その他肺は間葉性細胞の増殖、肺胞上皮細胞、単核球の浸潤を起し、肺胞中隔が一般に著しく肥厚し、やゝ限局性ではあるが胞隔性肺炎の像を

第二表 罹患動物中代表的のもの病理組織学的変化

動物 番号	感染 方法	病 理 組 織 学 的 変 化		
		肝	肺	脳
5	飼育箱による自然感染	実質内には、主として星細胞、単核球、僅かなる淋巴球、多核白血球の浸潤を集団性に認める。肝細胞は圧迫性萎縮乃至壊死に陥っている。グリッソンの門脈血管殊に胆管の周囲に単核球の浸潤、間葉性細胞の増殖、淋巴球の浸潤を認め、所々に結節を形成している。	肺胞中隔は一般に肥厚し、肺胞上皮細胞の増殖、単核球の浸潤、その他、核の細長い間葉性細胞の増殖を認める。肺胞腔は狭くなり、特に一部に於ては比較的大い気管枝を中心にして上述の細胞浸潤が起り大きな結節を形成している。結節内にうもれた気管枝の上皮細胞は増殖して腺腫様に見える。	血管周囲の外膜細胞の増殖を認める。 中脳背面軟脳膜が肥厚し圓形細胞の浸潤が見られる。
6	同上	胆管及び門脈血管の周囲に単核球の浸潤及び間葉性細胞の増殖を僅かに認める。	気管枝上皮細胞の増殖及び鬱血がある。 大きな血管の周囲に浸潤を認める。	血管外膜細胞の増殖を認める。中脳背面の軟脳膜に円形細胞の浸潤がある。
7	同上	実質内に星細胞、間葉性細胞、単核球の軽度の増殖並に浸潤を散在性に認める。	肺門に近い血管、気管の周囲に浸潤あり。その他に、肺胞中隔に軽い浸潤を認める。	側脳室の前角の所に脳室上皮下の膠細胞の増殖あり、胼胝体に浮腫を認める、胼胝体繊維が疎になり染りが悪くなくなっている。
8	同上	実質内に小さなものから中等大の結節あり、門脈血管の周囲の結節はかなり大きい。	中等大の気管枝、血管の周囲に軽い浸潤あり、中隔は肺胞上皮細胞の増殖、単核球の浸潤はあるが大したことはない。	中脳背面と後頭葉との間に脳膜の肥厚と出血あり、前穿孔孔質の血管の周囲に浸潤あり、側脳室上皮下膠細胞の増殖を認める。
11	糞による経口感染	一つの大きな結節があるが他の変化は軽い。結節の中心部は壊死に陥り核粉が現れ、巨噬細胞が散在する。その周囲には間葉性細胞が腫脹し類上皮細胞様になったものが増殖する。結節の最も外層には求心性に走る若い結締織細胞と単核球、淋巴球、それに少数の多形核白血球が混っている。この結節は胆管を中心にして出来たものらしい。	瀰漫性に変化が起っている。肺胞中隔は間葉性細胞、肺胞上皮細胞の増殖、円形細胞の浸潤あり、中隔は肥厚し肺胞腔は一般に狭くなっている。間質に於ける変化は割合軽い。	血管外膜細胞の増殖、中脳背面に軟脳膜の繊維性肥厚、円形細胞の浸潤あり。
12	同上	割合小さい結節と瀰漫性に単核球の静脈周囲浸潤がある。	無気肺を起しているのみで変化は認められない。	変化を認めない。

呈する。

脳に於ては、神経膠細胞殊に脳室上皮下膠細胞の増殖、軟脳膜の肥厚、円形細胞の浸潤等が認められた。

之等肝、肺及び脳に於ける変化の程度を表示すると第三表の通りである。

第三表 病理組織学的変化の程度

動物 番号	実験 方法	病理組織学的変化の強度		
		肝	肺	脳
1	対 照 動 物	—	—	—
2		—	—	—
3		—	—	—
4		—	—	—
5	汚 染 飼 養 箱 に よ る 自 然 感 染	卅	卅	卅
6		+	+	+
7		+	+	+
8		+	+	+
9		+	—	—
10		—	—	—
11	糞 抽 出 液 に よ る 経 口 感 染	卅	卅	卅
12		—	+	—
13		—	—	—
14		—	—	—
15		+	—	—
16		+	+	—
17		+	—	—
18	消 感 験 毒 染 に 防 止 す る 実	—	—	—
19		—	—	—
20		—	—	—
21		—	—	—

一般に自然感染例に於ては脳及肺の変化が強く、肝の変化は比較的軽いが、糞抽出液による経口感染例に於ては肝及肺の変化が強く、脳の変化は比較的軽い。然し何れの感染例に於ても肝の変化が認められ、一般に Virus HST 感染の有無は肝の変化の有無が判定の重要な目標となる。

## 五. 考 察

吉田腫瘍腹水より分離した Virus HST はマウス脳内接種法により累代移植を継続し得るが、接種せられたマウスは何れも特有の脳

膜脳炎症状と前記内臓の肉芽性炎症を示す。かくして得られた Virus が自然感染を起し得るか否か、若し感染し得るとすれば如何なる様式の感染方法であるかは極めて興味ある問題である。

Virus 性疾患である小児痲痺の病原 Virus が患者の咽頭、腸洗滌液及び糞の中に存在することは 19 世紀の終りより 20 世紀の始めにかけて大流行をしたスウェーデンに於て証明せられ、この小児痲痺病原 Virus は患者の腸及び咽頭部へ現はれ、直接に患者から健康人に感染し得ること、就中其の伝染及び流行に患者の糞が重大なる役割を演ずることが証明せられた。

Virus HST によるマウスの脳内接種により人工的に感染し得ることは、浜崎教授及び其の門下生等の実験的研究により明らかであるが、この実験実施中、研究室内に於て何等かの方法で自然感染が起るのではないかという印象は吾々の屢々遭遇する疑問であつた。

私は浜崎教授指導のもとにこの疑問を解決せんとし、罹患マウスの飼養箱による自然感染及び糞抽出液による経口感染に関する実験を行ひ、その何れの感染成績も極めて優秀にして高度の感染率を示し、諸臓器に惹き起す組織学的変化も、脳内接種法によるそれと全く同様に増殖性のものであり、組織変化の程度もこれに比して優るとも劣らないことを知つた。

従つて Virus HST の植えつきには脳内接種法と共に私の感染方法も亦簡単にして然も確實なる方法ではないかと思つた。

一般に流行学的に論ぜられる感染様式として

1. 接触感染
2. 創傷感染
3. 飛沫或は塵埃感染
4. 経口感染
5. 昆虫の媒介による感染

等に大別し得られる。

私の実験による自然感染が創傷感染、接触感染、昆虫媒介による感染でない事は実験方

法により明らかであるが、鼻咽頭より飛沫或は塵埃感染によるか、或は消化器系感染によるものかは更に研究を要する問題である。

Virus HST は経鼻感染の成立し得ること(近藤<sup>14)</sup>)より鼻咽頭よりの感染が考へられると同時に、糞抽出液による経口的感染の成立し得る点より、飼育箱内の糞尿により汚染せられた飼料を食べるために起る腸管系感染も否定し得ない。

経口感染と消化器系感染とは必ずしも同一ではないが、小児麻疹病原 Virus と同じ様に Virus HST 罹患マウスの糞による経口感染の可能であることは、マウスの糞便中にウイルスの存在すること、即ち或る時期に罹患マウスの腸内に Virus が出現し、糞便と共に排泄されて感染原となることを示すものである。

脳内に接種せられた Virus HST が如何なる経路を経て腸内に出現するか、又自然感染及び経口感染により鼻咽頭或は腸管系より侵入した Virus が如何にして脳内に達するかは極めて興味ある問題であり、罹患マウスの増殖性変化が内臓の脈管周囲に特に著明なる点より血行を介するものと推定せられるが、確実なる点は今後の研究をまたねばならない。

要するに吉田腫瘍腹水より分離し且つ中和試験及び補体結合反応等により、腫瘍特異と認められる Virus HST がかかる感染方法に

て容易に然も高率に感染し得ること、更に無症状感染により Virus 保持マウスの存在し得ることは、吉田腫瘍発生機転を考究する上に極めて重要な問題を提示する。

## 六. 結 論

Virus HST 累代接種実験中に、研究室内自然感染と考えねばならぬ例に時々遭遇した。よつて今回之を実験的に究明せんと企てた。

1. 健康マウスを罹患マウス飼養箱中で飼育する時は、2~12 日後に発症する。(67%)
2. 又罹患マウスの糞抽出液を飼料に混ざることによつても、3~5 日後に発症を認めた。(57%)
3. その組織変化は脳内接種の場合と大差はない。
4. 上記飼育箱をクレゾール及び日光曝干により充分に消毒すれば、その中に健康マウスを入れて飼養しても感染しない。
5. 以上の実験からして、本 Virus は経鼻及び経口的に自然感染を起し得ることは確実となつた。

最後に本論文に関して終始御指導、御校閲を賜りました恩師浜崎幸雄教授に深甚なる謝意を表します。

## 附 圖 説 明

### 第 1 図

第 11 号マウスの中脳背面に於ける軟脳膜の繊維性肥厚及び円形細胞の浸潤。

### 第 2 図

第 7 号マウス脳に於ける胼胝体浮腫

胼胝体繊維が疎になり、染りが悪くなつている。

### 第 3 図

第 11 号マウス肝に認められる大きな結節。

結節の中心部は壊死に陥り、核粉が現はれ、巨細胞が散在する。

### 第 4 図

第 11 号マウス肝に認められる大きな結節の一部を強拡大したもの、

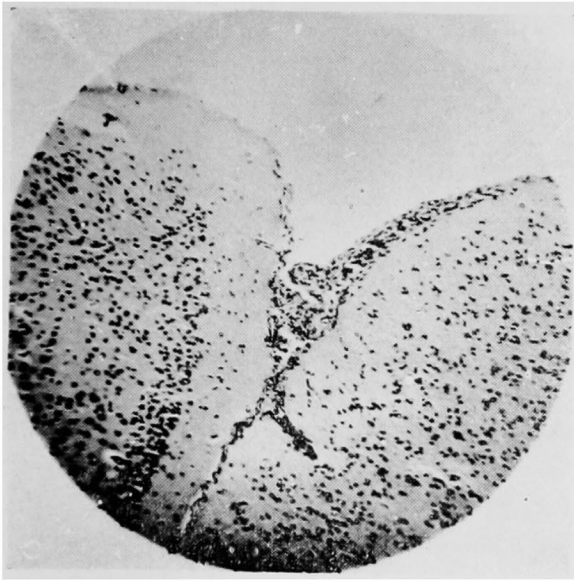
間葉性細胞と単核球、リンパ球、それに少数の多形核白血球が混在する。

### 第 5 図

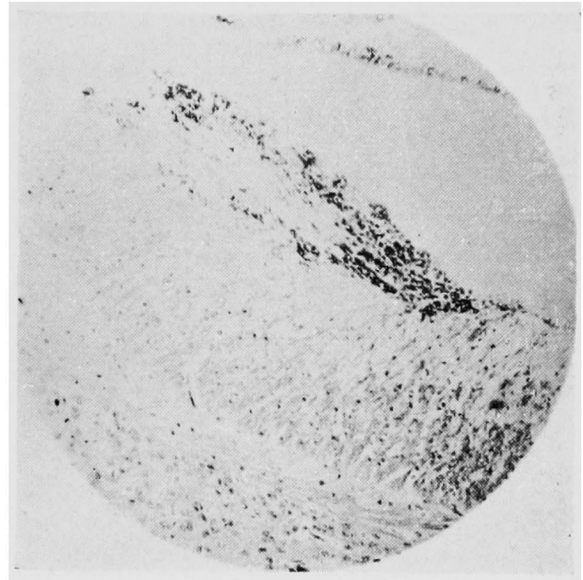
第 11 号マウス肝に認められる結節。

津田論文附圖(1)

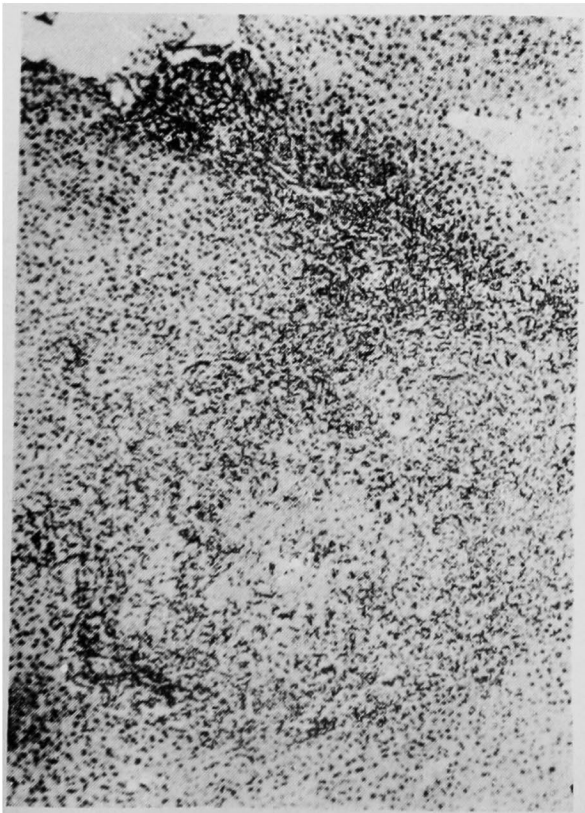
第 1 図



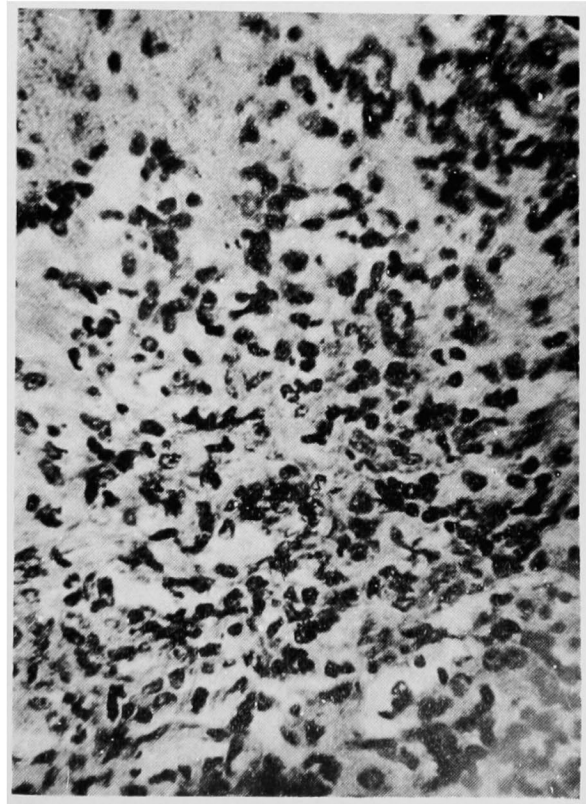
第 2 図



第 3 図

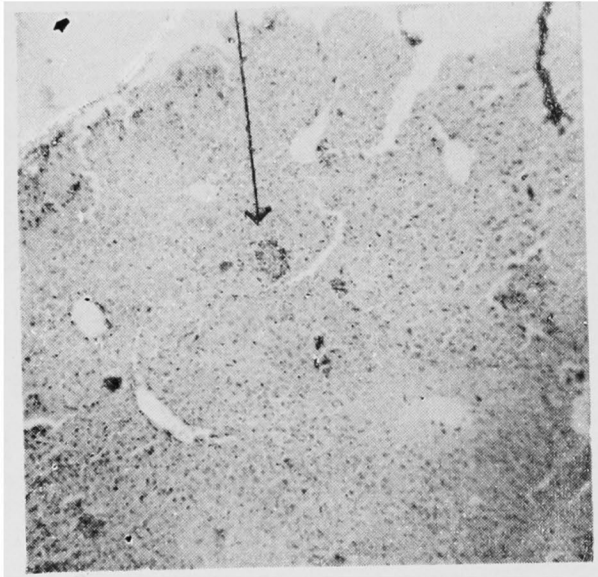


第 4 図

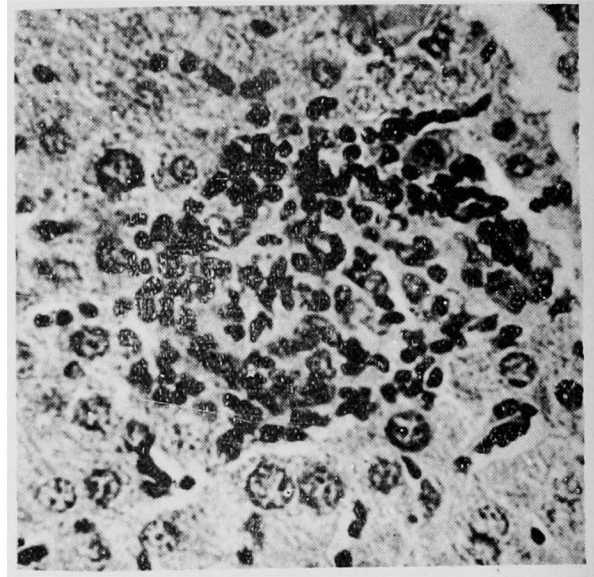


津田論文附圖(2)

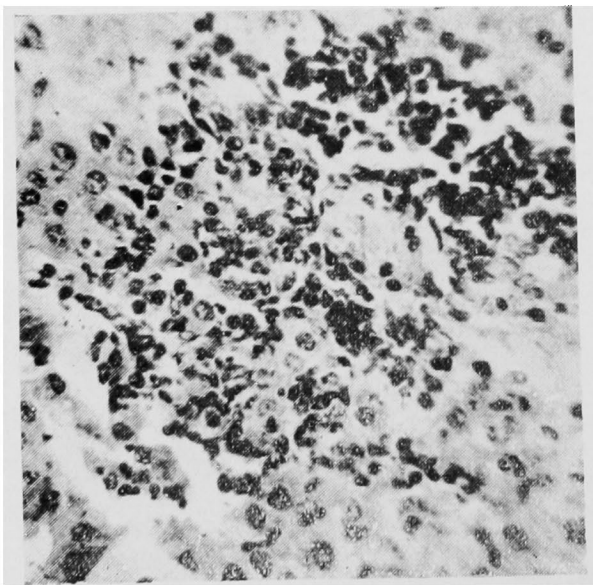
第 5 図



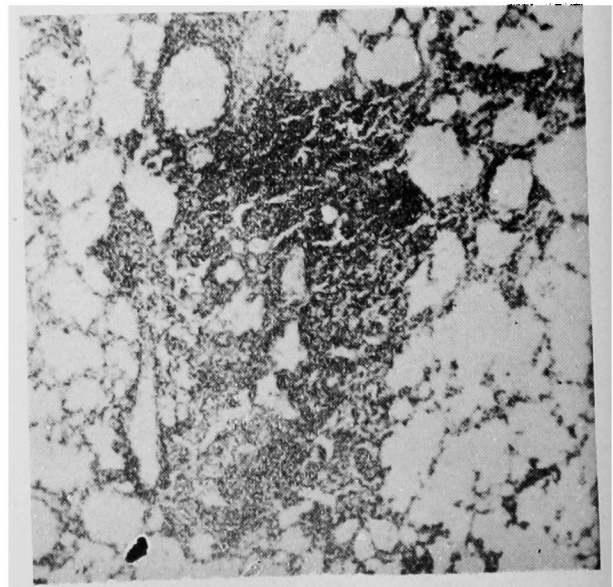
第 6 図



第 7 図



第 8 図





肝実質の中に増殖性炎症による結節が散在する。

第 6 図

第 11 号マウス肝に認める結節の一つを強拡大したもの。

第 7 図

第 5 号マウス肝に於ける結節。

間葉性細胞の増殖及び単核球の浸潤を認める。

第 8 図

第 5 号マウス肺に認める大きな結節。

肺胞中隔は肥厚し、肺胞上皮細胞の増殖、単核球の浸潤その他間葉性細胞の増殖を認める。

肺胞腔は狭くなり、比較的太い気管枝を中心にして大きな結節を形成している。

文 献

- |   |  |
|---|--|
| 1) Rous, P, J. Exp. Med. 13 : 397 (1911)          | 9) 寺田正中, 東京医事新誌 67 : 16 (1950)                   |
| 2) Shope, J. Exp. Med. 58 : 607 (1933)            | 10) 安田龍夫, 長谷川悠紀夫, 癌, 40 : 137 (1949)             |
| 3) Shope, J. Exp. Med. 56 : 793 (1932)            | 11) 吉田富三, 中原和夫, 癌, 41 : 112 (1950)               |
| 4) Lucké, Amer. J. Cancer 34 : 15 (1933)          | 12) 佐々木俊夫, 岡医誌 64 : 1456.                        |
| 5) Bittner, J, J, Cancer Research, 2 : 710 (1942) | 13) 木下良順, 森上修造, 間葉性組織反応, 大阪医学会々誌 41 : 10 (昭, 17) |
| 6) 吉田肉腫, 吉田富三, 寧楽書房                               | 14) 近藤良一, 岡山医学会雑誌 63 : 別巻 4, 34 (昭 26)           |
| 7) 吉田富三, 癌, 40 : 1 (1949)                         |  |
| 8) 木下良順, 癌, 39 : 126 (1948)                       |  |

## Virus HST (Hamazaki) の感染経路に関する研究

### 第 二 篇

#### 自然感染マウスウイルスの累代接種に関する実験

岡山大学医学部病理学教室 (指導 浜崎幸雄教授)

医学士 津 田 輝 義

[昭和 27 年 8 月 10 日受稿]

#### (一) 緒 論

私は吉田腫瘍腹水<sup>1)</sup>より分離し得た Virus HST<sup>2)</sup> 脳内接種法による累代移植実験中に、研究室内自然感染の起るらしいことに気付き、之を実験的に究明した<sup>3)</sup>、健康マウスを Virus HST 罹患マウス飼養箱中で飼養すれば之に感染すること、また罹患マウスの糞抽出液を飼料に混ざることによつて同様に感染し、その組織学的変化は何れも脳内接種法の場合と

大差がない。従つて本 Virus は経鼻乃至経口的に自然感染を起し得る事を報告した。よつて今回は自然感染によつて罹患したマウスから、累代接種が可能なるか否かを実験的に究明せんとした。即ち自然感染マウスの脳乳剤及び肝乳剤を作り、健康マウスの脳内及び腹腔内に接種し、脳内接種群は脳を材料とし、腹腔内接種群は肝を材料とし、夫々乳剤を作り、脳乳剤を脳内に、肝乳剤は腹腔内に接種して累代移植の可能なる事を実験的に証明し