

# Virus HST (Hamazaki) 罹患マウスに於ける 病毒の分布に関する研究

## 第四編

### 肝臓乳剤の稀釈実験に就て

岡山大学医学部病理学教室 (指導浜崎教授)

伏見 浩

[昭和28年5月20日受稿]

#### 緒言

吉田腫瘍に濾過性因子が存在するか否かは論争の中心となつていたが、1950年浜崎教授によつて Virus の寄生が核酸化学的立場より想定され、ついに同教授等によつて吉田腫瘍腹水から Virus HST (Hamazaki) を分離し得た。その後同教授を中心にあらゆる面より本 Virus の性格についての研究がなされている。殊に同 Virus は免疫血清学的見地より吉田腫瘍移植成立に不可欠の因子である事が立証されるに至り同 Virus の存在を考へずに吉田腫瘍を論ずる事は出来ない状態となつた。

さて Virus HST (Hamazaki) の移植には脳乳剤を用いたのであるが、著者は先に同教授指導の下に Virus HST 罹患マウスの顎下腺乳剤の脳内接種によりその病毒の存在を証明し、更に同乳剤の稀釈実験により顎下腺病毒の感染力を系統的に検し得た、今回は Virus HST 接種マウスの組織変化の強く表れる肝臓の乳剤を以て稀釈実験を行ひ肝臓病毒の感染力を検し得たのでこゝに報告する。

#### 実験材料並に実験方法

実験材料としては当病理学教室の東京系73代、No.1908、No.1910の肝臓と仙台系24代、No.2060、No.2059の肝臓を使用した。実験方法としては各系とも同様な方法で行つた。即ち肝臓組織5gをブイヨン (PH6.5~6.9)

を以て10%の乳剤 ( $10^{-1}$ 稀釈液) とし遠心沈澱 (毎分3000回転5分) した後その上清をとり10倍稀釈法によつて  $10^{-7}$  (東京系)、又は  $10^{-8}$  (仙台系) まで遞減的稀釈列をつくり各段のビールス稀釈液をマウス脳内に接種し2週間 (東京系) 或は3週間 (仙台系) 後に屠殺し肝臓、肺臓を摘出、フォルマリン固定後、型の如くパラフィン切片となし Hämatoxylin-Eosin 染色法を行ひ観察した。

#### 実験成績

(1)東京系肝臓乳剤稀釈実験成績 (接種2週間後に於ける組織所見)

$10^{-1}$ 乳剤

肝臓：第1例 (+) 第2例 (+)

かなり著明な組織変化が認められる。即ち鬱血や強く、門脈血管周囲及び胆管周囲に主として単核球、淋巴様細胞並に間葉性細胞からなる比較的大きい結節の形或が認められる。実質内に於ては所々に単核球並に淋巴様細胞の集積が多く、又彌漫性に星細胞の増殖も認められる。肝細胞自体の変化は著明でない。第1例、第2例ともほぼ同様な組織変化が認められた。

肺臓：第1例 (+) 第2例 (-)

組織変化は軽度である。即ち気管支周囲並に血管周囲に主として単核球、淋巴様細胞の浸潤を認めるにすぎない。胞隔は部分的に軽度の肥厚を認める。第2例では変化は認められない。

10<sup>-2</sup>乳剤

肝臓：第1例(+) 第2例(+)

第1例に於ては10<sup>-1</sup>乳剤の第1例とほぼ同様な組織変化を呈する。即ち太い血管壁竝に胆管周囲には主として間葉性細胞からなる結節の形成が認められ、実質内に於ても所々に小結節を形成して又は彌漫性に単核球、間葉性細胞の増殖が著明である。又星細胞の増殖もやゝ強度である。肝細胞の一部に空泡形成があり血管壁にごく少数の間葉性細胞竝に単核球から成る小結節の形成がある。実質内には殆んど変化は認められない。星細胞は多少増殖している感がある。

肺臓：第1例(-) 第2例(-)

第1例、第2例とも変化を認めない。

10<sup>-3</sup>乳剤

肝臓：第1例(+) 第2例(+)

第1例は10<sup>-1</sup>、10<sup>-2</sup>乳剤の第1例と同様かなり強い組織所見を示している。鬱血はやゝ強く血管周囲竝に胆管周囲に主として単核球竝に間葉性細胞からなる結節の形成を認める。殊に実質中には単核球、間葉性細胞からなる大小結節が散在し又単核球の彌漫性浸潤が認められる。星細胞もかなり増殖している。第2例に於ては血管竝に胆管周囲に特殊な変化は認められないが、実質中にごく少数の間葉性細胞竝に単核球からなる小結節を認めるにすぎない。星細胞にもあまり変化は認められない。

肺臓：第1例(-) 第2例(-)

第1例、第2例とも変化を認めない。

10<sup>-4</sup>乳剤

肝臓：第1例(+) 第2例(+)

第1例は血管周囲或は胆管周囲よりむしろ実質内の変化が著明である。即ち単核球竝に間葉性細胞からなる小結節が多く。又星細胞の増殖も又著明に認められる。第2例に於ては著変は認められないが、実質中竝に血管周囲に少数の間葉性細胞竝に単核球からなる小結節の形成をわずかに認める。

肺臓：第1例(+)

第1例に於ては変化は著明ではないが、多

少胞隔の肥厚を認め、気管支周囲竝に血管周囲に単核球及び間葉性細胞の集積が認められる。第2例はかなり著明な変化を認める。即ち間質の血管及び太い気管枝周囲に間葉性細胞が増殖しているが、病巣の境界は明瞭でない。単核球、淋巴様細胞の浸潤も認められる。実質は胞隔炎の像を示している。即ち肺胞中隔の肥厚を認め、単核球の浸潤が見られる。

10<sup>-5</sup>乳剤

肝臓：第1例(+) 第2例(+)

鬱血やゝ著明で血管壁に接して単核球の集積が認められる。又実質一般に単核球の浸潤を認める程度である。星細胞の増殖も認められる。第1例、第2例とも同様の所見である。

肺臓：第1例(-) 第2例(+)

第1例には変化はなかつたが、第2例に於て血管壁竝に気管枝周囲に多少単核球の浸潤を認める程度である。

10<sup>-6</sup>乳剤

肝臓：第1例(+)

第1例に於ては血管壁にそふて主として単核球竝にごく少数の間葉性細胞からなる小結節の形成が認められる。実質内は単核球の浸潤が軽度に認められる。星細胞もやゝ増殖している。第2例に於ては血管壁竝に胆管周囲の変化は殆んど認められない。わずかに実質中に単核球、淋巴様細胞の集積を認めるにすぎない。星細胞にも著変を認めない。

肺臓：第1例(-) 第2例(+)

第1例、第2例とも著変は認められないが、第2例に於て血管壁竝に気管枝周囲に多少単核球の浸潤を認める程度である。

10<sup>-7</sup>乳剤

肝臓：第1例(-) 第2例(+)

第1例に於ては変化を認めない。第2例も組織変化は軽度である。即ち太い血管壁にごく少数の間葉性細胞からなる小結節の形成を所々に認める。実質内に結節の形成は認められない。星細胞は多少増殖している。

肺臓：第1例(-) 第2例(-)

第1例、第2例とも変化を認めない。

(1) 東京系肝臓乳剤稀釈実験成績表

稀 釈	肺 臓		肺 臓	
	第一例	第二例	第一例	第二例
10 <sup>-1</sup>	+	-	++	+
10 <sup>-2</sup>	-	-	++	+
10 <sup>-3</sup>	-	-	++	+
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+
10 <sup>-5</sup>	-	±	+	+
10 <sup>-6</sup>	-	±	+	±
10 <sup>-7</sup>	-	-	-	+

## (2) 仙台系肝臓乳剤稀釈実験成績 (3週間後に於ける組織所見)

10<sup>-1</sup>乳剤

肝臓：(++)

組織変化はかなり著明である。即ち比較的太い血管壁竝に胆管周囲に主として単核球、又間葉性細胞からなる結節の形成が所々に認められる。実質中にも単核球並びにリンパ様細胞の結節形成があり、又彌漫性に間葉性細胞の増殖を認める。星細胞は比較的強く増殖している。

肺臓：(+)

組織変化はやゝ強く多型核白血球の浸潤著明で各所に膿瘍の形成を認める。肺胞中隔の肥厚は著明でないが部分的に軽度の肥厚がある。又間質の血管及び気管支周囲に間葉性細胞の増殖を認めるが病巣の境界は明瞭ではない。又単核球の浸潤もかなり著明に認められる。

10<sup>-2</sup>乳剤

肝臓：(+)

門脈血管竝に胆管周囲は間葉性細胞が彌漫性に増殖して小結節を所々に形成している。実質には主として単核球、リンパ様細胞からなる結節を形成している。肝細胞には著変は認められないが、星細胞が彌漫性に増殖している。

肺臓：(±)

著変は認められないが、鬱血やゝ強く血管壁竝に気管支周囲に多少単核球の浸潤を認める程度である。

10<sup>-3</sup>乳剤

肝臓：(++)

10<sup>-1</sup>乳剤に於ける肝臓の組織所見とほぼ同様である。即ち組織変化はかなり強い。太い血管周囲竝に胆管周囲は単核球並びに間葉性細胞からなるやゝ大きい結節の形成を認める。又実質内に於ても之等細胞の集積を所々に認める。星細胞はかなり増殖している。

肺臓：(+)

肺胞中隔の肥厚があり中隔細胞の増殖が認められる。又気管支壁竝に血管周囲に間葉性細胞並びに単核球の浸潤が見られる。

10<sup>-4</sup>乳剤

肝臓：(+)

やゝ強い変化が認められる。即ち門脈血管竝に胆管周囲に主として単核球からなる結節形成がありその周辺には彌漫性細胞が増殖している。実質内の結節形成は少い。星細胞はやゝ増殖している。

肺臓：(+)

肺胞中隔の肥厚は稍々著明で胞隔炎の像を呈している。間質の血管及び気管支周囲の所々に間葉性細胞の軽度の増殖並びに単核球、リンパ様細胞の浸潤を認めるが、病巣の境界は明瞭ではない。

10<sup>-5</sup>乳剤

肝臓：(-)

変化は認められない。

肺臓：(±)

著変は認められないが多少肺胞中隔の肥厚を認める。

10<sup>-6</sup>乳剤

肝臓：(+)

稍々強い変化を認める。即ち門脈血管壁に主として単核球、リンパ様細胞からなる結節の形成を認める。又間葉性細胞の彌漫性増殖が見られる。実質に於ても之等細胞からなる小結節が所々に認められる。星細胞もかなり増殖している。

肺臓：(十)

肺胞中隔の肥厚は著明でないが間質の気管支周囲に単核球の浸潤並に間葉性細胞の増殖を認める。然し病巣の境界は明瞭ではない。

10<sup>-7</sup>乳剤

肝臓：(十)

血管並に胆管周囲に特別な変化は認められないが、実質中に主として単核球からなる結節が認められる。又星細胞が彌漫性に増殖している。

肺臓：(十)

胞隔には異状を認めないが、間質の気管支周囲に単核球の浸潤並に間葉性細胞の増殖が軽度に認められる。

10<sup>-6</sup>乳剤

肝臓：(十)

太い門脈血管周囲並に胆管を中心として単核球並に開葉性細胞が増殖し結節を形成している。然し実質内の結節の形成は少い。星細胞も多少増殖している。

肺臓：(-)

変化は認められない。

(2)仙台系肝臓乳剤稀釈実験成績と

同系脳乳剤稀釈実験成績(大西による)との比較

稀 釈	肝 臓 乳 剤			脳 乳 剤		
	肺	肝	綜合判定	肺	肝	綜合判定
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	±	+	+
10 <sup>-2</sup>	±	+	+	+	+	+
10 <sup>-3</sup>	T	+	+	+	T	T
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	+
10 <sup>-5</sup>	±	-	±	T	T	T
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	-	T	T
10 <sup>-7</sup>	T	T	T	-	T	T
10 <sup>-8</sup>	-	+	T			

### 総括並に考按

Virus HST (Hamazaki) 接種に際しては感染組織乳剤としては主に脳乳剤を使用して来たのであるが他種の感染組織乳剤を用ひて接

種を行つたのは伏見が顎下腺組織の乳剤で試みたのが最初である。Virus HST は来元向内臓性の Virus であるがマウスの脳に累代接種を行つたために多少の向神経性を示した。変化の認められる内臓は肝、大網、肺、脾、腎等である。<sup>6,7)</sup> そのうち肝は最も著しく侵される。従つて Virus HST も濃厚に存すべきであるが、まだこれについて稀釈実験が行はれていない。Virus HST 感染マウスの脳乳剤については高橋は大阪系について、又大西、大村は仙台系について行いいづれも10<sup>-7</sup>まで感染が認められた。<sup>9)</sup>

今回私は先づ東京系 Virus HST 罹患マウス肝臓乳剤を以て稀釈実験を行つた。感染マウス肝臓の組織変化はやゝ強度であつて10<sup>-7</sup>までの罹患を認めた。一般に門脈血管壁並に胆管周囲に比較的大きい結節の形成が認められ、単核球、淋巴様細胞の浸潤、間葉性細胞の増殖も認められる。又実質中にも結節形成が所々に認められ主として単核球、淋巴様細胞の集積から成ることが多い。星細胞の増殖は一般に強度であつた。肺臓の変化は概して軽度で10<sup>-6</sup>までの罹患を認めた。その組織変化は主として間質の気管支周囲、時に血管周囲に単核球、淋巴様細胞の浸潤があり間葉性細胞の増殖も認められる。胞隔の変化は著明ではないが部分的に軽度の肥厚を認める。

次に仙台系 Virus HST 罹患マウス肝臓乳剤を以て行つた稀釈実験では肝臓の変化は比較的強度で10<sup>-8</sup>までの罹患を認めた。大西、大村が行つた同系罹患マウスの脳乳剤は10<sup>-7</sup>まで感染が認められた。組織変化は前述の東京系と大差はない。即ち比較的大きい血管壁、胆管周囲に結節の形成を認め、主として単核球、淋巴様細胞からなり又間葉性細胞の増殖を認める。

実質中にも同様の結節形成並に彌漫性に星細胞の増殖が認められる。肺臓の変化は一般に軽度であるが、10<sup>-7</sup>までの罹患を示した。組織変化は一般に気管枝周囲に軽度の単核球、淋巴様細胞の浸潤を認める。

以上東京系並に仙台系の肝臓乳剤稀釈実験

成績を比較して見ると東京系は $10^{-7}$ 、仙台系は $10^{-8}$ の罹患を示し感染力は仙台系がやや強いようである。又組織変化は両系とも大差はないが仙台系の組織変化が幾分強い様に思われる。これは恐らく仙台系は接種後3週間の組織所見であつて東京系は2週間後であつたので生存期間の関係によるものであろう。いづれにしてもこれら両系の肝臓乳剤稀釈実験成績から $10^{-7}$ までは確実に罹患するものと思はれる。

さて従来行はれた脳乳剤による稀釈実験では佐藤(二)<sup>10)</sup>、高橋、佐藤(博)等によつて行はれた東京系の成績によると $10^{-7}$ までは確実に感染力が認められている、その組織変化は相当強度であり恐らく $10^{-7}$ 以上の感染力を有していると考へられる。又大西によつて行はれた仙台系の実験では $10^{-6}$ ~ $10^{-7}$ で東京系に比較して若干弱いようである。これら脳乳剤の稀釈実験成績と肝臓乳剤のものと比較して見ると東京系の肝乳剤稀釈実験実績は明らかに同系の脳乳剤の成績に比して感染力は弱い。

## 文

- 1) 浜崎 : 細胞核の生理と病理 大阪永井書店 205~209 (1952)
- 2) 浜崎 : 癌 41 ; 237 (1951)
- 3) 高橋 ; 岡医誌 64 ; 6. 1258 (1952)
- 4) 伏見 : 岡医誌 65 ; 2. 271 (1952)
- 5) 伏見 : 岡医誌 65 ; 2. 277 (1952)

併し仙台系の肝乳剤に於ける実験では $10^{-8}$ でも尚組織変化が認められた。又著者がさきに行つた大阪系顎下腺乳剤での稀釈実験では脳或は肝の場合に比較して感染力はるかに弱い。(第2編参照)

## 結 論

(1) Virus HST罹患マウス肝臓乳剤稀釈実験の成績によると東京系では $10^{-7}$ 、仙台系では $10^{-8}$ まで罹患を見た。

(2)肝臓乳剤稀釈実験と脳乳剤の稀釈実験成績と比較して肝乳剤の有毒性は脳乳剤のそれに優るとも劣らないと思われる。

(3)各種稀釈による肺臓の組織変化は一般に軽微であるが、肝臓に於ては組織変化はやゝ強く Virus HST 特有の肉芽性炎巣を現す。

(4)仙台系肝乳剤接種による組織変化は東京系肝乳剤接種による組織変化より幾分強いようである。

終りに臨み終始御鞭撻御指導並びに御校閲を賜つた恩師浜崎教授に心からの感謝を捧げる。

## 献

- 6) 佐々木: 岡医誌 64 ; 7. 1456 (1952)
- 7) 浜崎、相浦 : 日病会誌 41 ; 157 (1952)
- 8) 高橋 : 岡医誌 印刷中 (1952)
- 9) 大西、大村 : 岡医誌 印刷中 (1953)
- 10) 浜崎、佐藤(二)等 : 癌 43 ; 251 (1952)