

合がビールス接種の場合よりも強い。

3. 腫瘍腹水中にはビールス HST と同性格のウイルスを含有するものと認められ、腹水腫瘍の場合に反応が強いのは異種蛋白に対する反応が加味されるためであらう。

4. 肉芽性炎症は接種後24時間後に既にそ

の初期浸潤が肝に於て認められ、6日前後から強く且定型的に現れた。

5. 鼻内接種後ビールス HST は比較的早くビールス血症を起すものであらう。

終りに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜った浜崎教授に心からの感謝を捧げます

文 献

- 1) 浜崎・佐藤等：1951年4月癌学会発表
- 2) 浜崎・相浦：1952年4月病理学会発表。
- 3) Hamazaki, Watanabe, Nagase : Jap. J. med. Sci. V. Patho. 7 : 191, 1943.
- 4) 竹内：東京医事新誌, 2968号, 1936.
- 5) 川村：同紙, 1880頁, 1936.
- 6) 三田村：同紙, 1966頁, 1936.
- 7) 松本久：岡医雑, 63 : 96, 1951.
- 8) 近藤：岡医雑, 63別巻, 4号.

吉田腫瘍腹水からのビールス分離追加実験

岡山大学医学部病理学教室 (指導 浜崎教授)

近 藤 良 一

[昭和27年5月10日受稿]

1950年10月浜崎・佐藤等はマウスの脳通過により、吉田腫瘍腹水からビールス HST (Hamazaki) の分離に成功した¹⁾。該ビールスは累代移植されて、現在75代に達しているが、30代頃までは主として向神経性が強く、それ以降は向内臓性が強く表れてきた²⁾。その場合他のビールスが通常毛細血管又は毛細前血管を侵すのに比較して、やゝ太い血管を侵襲する特異な肉芽組織を形成する。ビールス HST が吉田腫瘍に特有なるものであることは、広範な免疫血清学的実験により明かであつて²⁾、吉田腫瘍の移植成立に主要なる因子をなすものとして、浜崎病理学教室に於て今盛んに研究が進められている。今回私は浜崎教授の指示に従ひ、浜崎病理学教室で継承している吉田腫瘍腹水から、新しくビールスを分離する実験を試みた。

実験方法

1. 第1回実験

吉田腫瘍に罹患している白鼠の腹水0.02c.c.を、市販雑種マウス脳内に接種し、3日目にそのマウスを犠牲として、無菌的操作により脳をとり出し、その半分を乳鉢ですりつぶし、生理食塩水で、10倍脳乳剤液を作り、1分間3000回転、5分間遠沈して、その上澄液、0.02c.c.を、次代のマウス脳内に接種し、残りの脳半分及び内臓(肝、肺、脾、腎)の組織標本を作り検査した。かくすることを、繰返して4代まで後述の如き病理所見を得たが、5代より病理所見が陰性となつたので、7代にて実験を中止し、新しく第2実験を行つた。

2. 第2回実験

第1回実験と同様に、吉田腫瘍腹水0.02c.c.を、マウス脳内に接種した。前回実験成績が不良であつたことから、今回は生理食塩水の代わりに、ブイヨン(pH 7.4)を用ひて脳乳剤液を作り、又遠沈時間を、2~3分に短縮した。又脳乳剤を作る場合、マウス3匹宛接種し、

その中臨床症状の強く表れた2匹の脳を用ひて次代に接種し、12代まで移植をつづけた。

實 験 成 績

1. 臨床症状

第1回第2回実験共に、第1代接種のマウスは接種後第1日目から、運動が鈍くなり躊躇をつづけ、衰弱を加え瀕死状態になるので第1回実験に於ては3日目、第2回実験に於ては4日目に、夫々に2代目マウスに接種した。2代もやゝ軽度であるが、前記と同様の症状を起し、3代からは同様の所見は殆んどなくなり、4~5日目からは過敏状態となるだけで衰弱を起すことはない。3代以後は8~10日目に接種した。過敏状態になる程度は種々であつて過敏状態の程度と病理変化とは必ずしも一致しなかつた。

2. 病理組織学的所見

第1回実験

1代

脳

蜘蛛膜下腔に、多数の腫瘍細胞の増殖を起し、腫瘍細胞はその部の血管に沿つて、脳実質内に侵入し、その部の脳質を崩壊したり、或は出血を起したりしている。又側脳室に於ては脳室上皮層下に腫瘍細胞が広く浸潤し、脳室を崩壊せしめ、その周囲に於て、膠質細胞の増殖を伴つている。

肺

肋膜下に巣状に間葉性細胞の増殖がある。

肝

主として胆管の周囲に、間葉性細胞の増殖及び単核球からできた明瞭に境せられた結節を認める。

腎

皮質の血管に沿つて、間葉性細胞の増殖及び単核球の浸潤がある。ボーマン氏嚢の周囲に少数の単核球の浸潤を認める。

2代

脳

第3脳室の胼胝体の下側の血管周囲に、原形質に富んだ20 μ 前後の大きな細胞が10

数個集つているのが認められる。しかし核が小さく(約7 μ)円形でクロマチンに富み腫瘍細胞とは考へられない。そのうち2核性の細胞も認められる。後頭葉の後端に近い脳膜が肥厚して、結締織性細胞の増殖が認められる。

肺

肺胞はかなり広範囲に肥厚して、単核球の浸潤及び肺胞上皮の増殖が認められる。

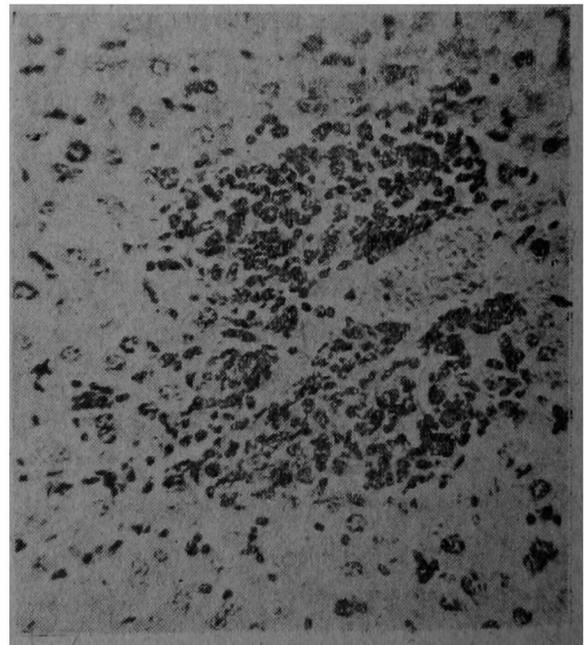
肝

被膜下に粟粒大に近い結節がある。その中心部には、壊死に陥つた肝細胞があつて周囲に間葉細胞が増殖してやゝ明確に境せられた結節を作つている。病巣殊にその周辺部に、多核白血球の浸潤がある。その他門脈の管壁に沿ひ、間葉性細胞の増殖、単核球及び多核白血球の浸潤により、やゝ明確に境された結節を作つており、同様の病巣がかなり多数に認められる。星状細胞の増殖も軽度に現れている。(写真1)

写 真 1

第1実験第2代マウス肝 H-E染色

門脈血管の1隅に未分化間葉性細胞の増殖が著しく境の明瞭な結節を形成している。尙周囲の実質には軽度の星細胞の増殖が認められる。



3代

肺

一部で肺胞が肥厚して単核球の浸潤肺胞上皮の増殖が認められる。

肝

被膜下に直径2 mmの円形の嚢腫を認める。

4代

肝

胆管の周囲に主として単核球の浸潤により小さい結節を形成している。

腎

糸球体基から輸入血管の周囲に単核球が多数集っている。

5代

6代 } 病的変化が認められない。

7代 }

第2回実験

1代

(No. 1及びNo. 2は大體似よつた所見を呈している。)

脳

基底脳膜 嗅溝の部分に大きい単核細胞が多数侵入し、一部は軟脳膜血管を伝つて脳実質内に侵入している。その細胞は凡そ、 15μ 乃至 20μ で、核膜及び核小体が明確であつて、原形質に乏しく、大體吉田腫瘍の形態に一致している。腫瘍細胞の間には少数の単核球を認めるが、多核白血球は認められない。ジルビー氏裂溝、中脳背面の脳膜にかけても、かなり多数の同様の細胞を認める。殊に第3脳室天蓋部の血管の周囲に著しい。側脳室にも到る所同様の細胞の浸潤を受け、脳室上皮は崩壊されて、又脳実質内にもかなり広く浸潤して、脳質の融解、膠質細胞の増殖が著明に表れている。

その他海馬廻転に於ても彌漫性に腫瘍細胞の浸潤が認められ、膠質細胞の増殖を伴っている。第4脳室脈絡膜叢に著しい腫瘍細胞の浸潤があり第1脳室の菱形窩の脳実質にも浸潤があり、小脳には浸潤は認められぬが、顆粒層に膠質細胞の彌漫性増殖が認められる。

肺

小さい肺胞及び血管の周囲に細胞の増殖を

認めるが核の変性が強く、核屑を沢山認め多核白血球の浸潤を伴っている。

肝

胆管の周囲に軽度の単核球の浸潤を起し、実質内に小結節を作るが、間葉性細胞の増殖が著しくない。

2代

脳

中脳背面の脳膜や Δ 肥厚して鬱血を起している。脳膜に接する脳実質に浮腫を認める。中脳には一般に膠質細胞が彌漫性に増殖している。

肝

一部の門脈血管壁に接して、小結節を認めるが、主として多核白血球の集りである。

3代

No. 1

脳

後穿孔質の部に血管外膜細胞の増殖が認められ、前角の脳室上皮層下膠質細胞の軽度の増殖及び腫大、尾状核の浮腫が認められる。

肺

鬱血強く肋膜下の肺実質に、隔壁細胞の増殖及び単核球の浸潤を起し、肺胞隔壁の著しい肥厚を起している。

肝

門脈分枝の一側に於て、間葉性細胞の増殖を起し、や Δ 明瞭に境された結節を形成し、その中に少数の単核球、多核白血球を混へ、核に退行変性を表すものが認められ、核崩壊が目立っている。小葉内に遊離した病巣は少く、間葉性細胞、単核球により形成された小さい結節が表れている。その他星状細胞は一般にかなりの増殖を示し、毛細血管内に遊離している。

No. 2

脳

中脳背面と後頭葉腹面の脳膜癒着し、少数の円形細胞の浸潤が認められる。

肝

肝実質内に大きな結節を形成し、その部の

肝細胞は壊死に陥つて、周囲の肝細胞は変性、壊死を起したものが多い。病巣は特異的な間葉性細胞により主として形成されているが、核の変性強く核濃縮、核崩壊がある。しかし白血球は甚だ少数しか認められない。

4代

脳

中脳背面から海馬裂の血管周囲に、間葉性細胞の軽度の増殖、単核球の浸潤を認める。一般に脳幹部の小血管の血管外膜細胞の増殖が認められる。

肺

一般に無気肺性で隔壁細胞の増殖がある。

5代

脳

側脳室の前角に於て脳室上皮層下膠質細胞の増殖を認める。

肺

無気肺があり、鬱血強く、肺胞隔壁の間葉性細胞及び肺胞細胞の増殖を認める。

6代

脳

中脳背面と後頭葉の後端部分に円形細胞の浸潤を認める。海馬廻転の太い血管の周囲に円形細胞の浸潤がある。

肺

無気肺があり多少胞隔壁内に間葉性細胞の増殖がある。

7代

肝

太い門脈の壁に接して、間葉性細胞が増殖し、細胞核に富んだ明瞭に境された小さい結節を形成している。その他胆管の周囲にも軽度の間葉性細胞の増殖を認める。

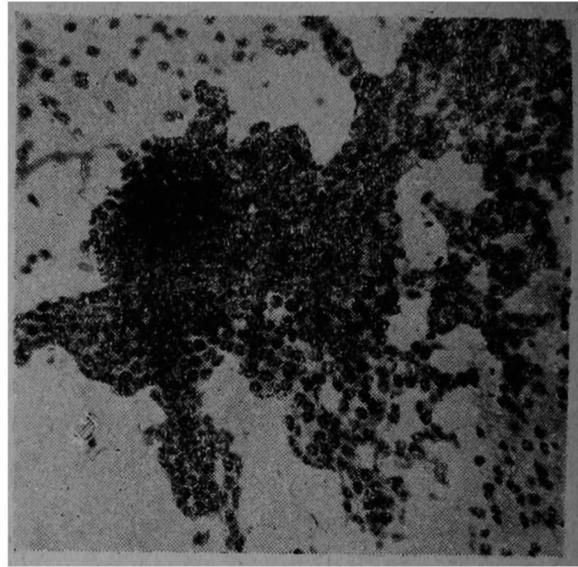
8代

脳

基底脳膜に間葉性細胞の増殖並びに血管の周囲に円形細胞の浸潤を認め、側脳室の前角の脳室上皮層及びその下層の膠質細胞に、かなり著しい増殖があり乳嘴状に表れている。(図2)

写 真 2

側脳室前角脳室上皮が増殖して乳頭状の結節を形成している。



肝

一部の血管の一侧に間葉性細胞の増殖を認めるが、病巣の境界はあまり明瞭でない。

9代

肝

やゝ広範囲に亘つて星状細胞の増殖がある。

10代

11代

12代

病的所見を認めない。

總 括 考 按

浜崎・佐藤らは1950年10月、かねてビールスの存在が諸々の実験成績から帰納的に見込まれていた吉田腫瘍腹水からビールスの分離を企てた。現在浜崎病理教室で70余代継種した大阪系のビールスは、腫瘍腹水を脳内に接種されたマウスから分離固定されたものであるが、その他教室に於て分離された回数は約10回の多きに上つている。併し資材時間等の関係で、10代以後で累代接種を打切つたのである。以上の経験から、恐らく腫瘍腹水からビールスを分離することは殆んど毎回成功するものと思はれるが、これが果して常に長く累代接種に耐えるものか否かは未だ不明である。そこで私は今回累代接種の目的で新しくビールスの分離を企てた。

大阪系ビールスの分離を回顧してみると、腫瘍腹水を頭内に接種した初代に於ては、斃死するもの多く、脳を鏡検すると、腫瘍細胞は蜘蛛膜下から海馬裂中に放縦性に旺盛な増殖を営み、脳室上皮下脈絡叢中に増殖し、更に腫瘍細胞は脳質内に浸潤し、脳質は広く崩壊する一方、膠質細胞は盛んに増殖し往々グリオーム状に見える部分もある。

従来脳は自家、同種或は異種組織の移植実験に好んで用ひられた場所で移植の易いことは、他種組織に比して遙かに優つてゐることは周知のことである。併し異種移植の成功するのは通常痛組織と胎児組織である。以上の如く吉田腫瘍もマウス脳内に移植することは出来るが、これを次代に接種すると既に腫瘍細胞は認め難くなり、3代目には完全に失はれる。併し一定の組織変化は長く累代接種マウス脳に認められる。その主病変は軟脳膜炎、血管周囲浸潤、脳室上皮及び上皮下線維グリアの増殖、内脳水腫、脳質の浮腫、神経細胞の浮腫性変化、グリア結節形成等である。

今回私の企てた分離実験では一般に大阪系分離当初の実験に比して、臨牀症状並に組織的変化が弱かつたが特に脳の所見が左様であつた。即ち初代に於てもグリアの増殖が余り著しくなく、腫瘍状の増殖を起したものは見当らなかつた。その後の累代接種に於ても側脳室上皮下の線維グリアの増殖が特に大阪系のものに較べて劣つていたようである。

分離当初に於ける肝の所見は、後代のものに比較して、星細胞の彌漫性増殖が強く、肉芽結節に於て中心部の壊死の強いことが特徴である。今回の分離実験でもこれらの傾向は認められたが、左程著しくはなかつた。そし

て第一系列では第5代、第2系列では第10代で脳、肺、肝、脾、腎、いづれに於ても変化が消失した。その以後第1系列では7代まで、第2系列では、12代まで接種を反覆したが、終に接種変化は再現しなかつた。勿論これらを更に反覆累代接種を行へば、再燃することもあり得るが今回の実験は一応これで打切ることとした。

以上を要するに、吉田腫瘍腹水からビールスを一定度分離することは容易であるが、これを永く累代移植を行うことは、必ずしもた易くないようである。永く累代移植が得られるか否かは、技術の巧拙は勿論であるが、マウスの種類によることが重大であるらしいことが屢々経験されたが、純系のマウスを入手し難い日本にあつては、この点を決定する事が困難である。尙私の実験から約2ヶ月後へて、教室の大林・大西は東北大病理学教室吉田研究室から分株された吉田腫瘍腹水から新しくビールスを分離固定することに成功した。

結 論

1. 今回新しく前後2回吉田腫瘍腹水からビールスの分離を企てた。第1回実験では5代以後、第2回実験では10代以後定型的の症候を現さなかつた。

2. (吉田腫瘍腹水からビールスの一定度の分離を得ることは容易であるが、これを永く累代接種することは必ずしも易くないと云える。(本論文発表後当教室に於て大林・大西によつて新しく Virus HST の分離固定に成功した。)

終りに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた浜崎教授に心からの感謝を捧げます。

文 献

- 1) 浜崎・佐藤等：1951年4月、癌学会発表。
- 2) 浜崎・佐藤等：第61回、岡山医学会発表。

- 3) 浜崎・相浦：1952年4月、病理学会発表。
- 4) 大林・大西：未発表。