

## 腫瘍増殖と網内系機能に関する実験的研究

金沢大学大学院医学研究科外科学第二講座(主任 水上哲次教授)

宮 城 文 男

(昭和43年2月6日受付)

本論文の要旨は1966年4月第6回日本網内系学会総会において発表した。

近年、生体防衛機構にあずかる主な組織系として、網内系 (RES) の役割が重要視され、悪性腫瘍の発生増殖にも宿主の RES の vitality が密接な関連を有しているということが多数の研究家によって次第に明らかにされてきた。

ところで悪性腫瘍と RES の関連について、Fromme<sup>1)</sup> や水上<sup>2)~6)</sup> によれば、間葉系組織は上皮性組織に比べて細胞分化度が低く、あらゆる内因性および外来性 noxa に対してより敏感に反応して障害を受けやすいものであって、生体に惹起されるすべての生理的、病的現象は間葉系組織の関与なくしては惹起されず、しかも各種の noxa に対して防禦的な役割を演じているものとしている。従って発癌にはまず癌原性 noxa による体細胞の不逆性 mutation が必須条件であるが、間葉系組織の防禦作用の如何によってその発生、増殖が左右されることが推定に難くないところであって、この間葉系組織の生活力 (vitality) を増進、保持することによって癌の増殖をある程度抑圧することが可能であるといっても過言ではなからう。一方 Stern<sup>7)</sup> は、生体における腫瘍の発育を局所的ならびに全身的網内系の disorder なる概念の下に理解しようとし、腫瘍発生は、1. 網内系の脆弱化ないし腫瘍に対する抵抗性の減弱、2. 腫瘍発育促進物質の過剰増加に伴う網内系の乱調、3. 腫瘍による何らかの局所的刺激作用なる因子の協働の上に成立しうるものと想定している<sup>8)</sup>。このような宿主生体と腫瘍との間のいわゆる tumor-host relationship なる概念は、最近悪性腫瘍の研究のみならず、治療面においても極めて肝要な領域となりつつある。

さて吾々が癌に対する生体防衛反応の能力を具体的に論じる場合、これを非特異的なものと、特異的なものの2つに大別して考える事が出来る。前者は網内系

機能検査法 (Congo red 法<sup>7)~11)</sup> など) でその程度を認知することが出来るし、また何かの抗原 (たとえばチフスワクチン、同種細胞など) を投与した際、これに対して体液性ないし細胞性抗体を産生する能力のような一般的な防衛反応能力によっても知り得るし、一方後者は直接その癌に対する防衛能力で、たとえば癌病巣周辺の 間質反応<sup>12)~16)</sup> をもってこれを推定することもある程度可能である。

大森<sup>12)</sup> は、臨床的に Congo red 法によって網内系機能を測定した 139 例の胃癌患者について、その 80% 以上において Congo red index (C. I.) が 70% 以上であり、癌患者の大多数に網内系機能が低下しているとし、しかも、C. I. の上昇 (機能低下) に伴って切除率は低下していると述べている。また間質反応と C. I. との関連性を求め、間質反応強度群では Congo red index 70% 以下の症例の占める比率が多くなり、間質反応が減弱するに伴ってその比率は減少し、また進展度との関係でも病巣の拡大に伴って間質反応は減弱化する傾向を示しているとしている等の如く、生体の間葉系機能と腫瘍の増殖と緊密な関連を有することは、推定に難くないところである。

そこで著者は、腫瘍増殖と間葉系殊に生体防禦に最も重要な役割を演じている網内系機能との関連性を明らかにするために、積極的に網内系を賦活あるいは阻害する薬剤を投与し一方網内系の中で重要な役割を演ずる臓器として考えられている肝・脾および胸腺が移植腫瘍の増殖過程において如何なる態度を示すかという問題に関して、それ等臓器の形態的变化および脾並びに胸腺の摘除、さらにそれらの抽出物の投与等によって検索し、2, 3の興味ある所見を得たのでここに報告する。

Experimental Studies on the Relationship between Tumor Growth and Reticuloendothelial Function. **Fumio Miyagi**, Department of Surgery (II) (Director: Prof. Dr. T. Mizukami), School of Medicine, Kanazawa University.

## I 担癌生体における網内系機能の変動

マウスに Ehrlich 腹水癌を腹腔内および皮下に移植し、腫瘍増殖に伴う宿主の網内系機能の変動を検索した。

## 1. 実験材料ならびに実験方法

1) 使用動物: dd 系雄マウス(生後 5 ないし 6 週 20g 前後)を 10 ないし 20 匹を 1 群として使用。

2) 移植腫瘍: Ehrlich 腹水癌(移植後 7 ないし 9 日目の純培養状態の腹水)を使用。

3) 移植方法: 純培養状態の腹水を無菌的に採集, Thoma 計算盤で細胞数を計算し,  $10^7$  ケおよび  $10^4$  ケを腹腔内ならびに背部皮下に移植した。

4) 腫瘍増殖の判定:

i) 腹腔内移植の場合は, 移植後経時的に腹水を採取し塗抹標本を作製し, May-Giemsa 染色をおこない腫瘍細胞および腹腔内反応細胞を算定し, 藤井ら<sup>17)</sup>の方法で腫瘍増殖率(growth percent)を曲線で表わした。同時に腹水量を測定した。

ii) 皮下結節型では, 腫瘍の直径および湿潤重量で表現した。

5) 網内系機能測定法:

i) 墨粒 clearance 法

Halpern ら<sup>18)19)</sup>の方法に準じ, Perikan ink (CII/1431a Günther Wagner 社製)を 1%ゲラチン加生食水に墨汁粒子が 16 mg/cc になるように希釈し, マウス体重 100g あたり 16 mg の墨粒を尾静脈より静注し, 静注後 5 分および 30 分にあらかじめペリンで洗浄した毛細ピペットで 0.025 ml の血液を眼窩静脈叢(retro-orbital venous plexus)より採血し, 0.1%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液 3 ml 中に吹き込み溶血させ, 光電比色計(波長 660  $\mu\text{m}$ )で吸光度を測定し, 次式より貪食指数 phagocytic index (K)を求めた。

$$K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{T_2 - T_1}$$

$C_1$ :  $T_1$  時の血中墨汁粒子濃度

$C_2$ :  $T_2$  時の血中墨汁粒子濃度

K 値の上昇は RES の貪食能の亢進を, 低下は減退を示すものである。

なお注射 1 時間後にマウスの臓器をホルマリンで固定し, 型の如くヘマトキシリン・エオジン染色をおこない形態学的検索に供した。

ii) 皮下組織球細胞の墨粒貪食試験法:

杉山法<sup>20)</sup>に準じ, 背部皮下組織の 1 片を無菌的に採取し, Perikan ink の約 5 倍リンゲル希釈液に漬

し, 37°C 孵卵器中に 3 時間放置する。その後さらに 1000 倍 neutral red 生食溶液に漬し 30 分間孵卵器に入れておく。標本を glycerine-vaseline で封入し, 油浸装置の下に検鏡し, 100 ケの皮下組織球および大単核球の墨汁貪食度を測定した。

$$\text{平均貪食度} = \frac{\sum XY}{100} \quad \begin{array}{l} y : \text{貪食度} \\ x : \text{細胞数} \end{array}$$

6) 担癌マウスの肝・脾・胸腺の重量および体重の変化

経時的に担癌マウスの肝・脾・胸腺を取り出し, 湿潤重量を測定した。

## 2. 実験成績

1) 腹腔内移植の場合

腫瘍細胞  $10^7$  ケ腹腔内移植では, 腫瘍増殖率は 3 日目 33.3% 7 日目 90% で 10 日後に 100% に達し, 移植後 12 日目より腫瘍死例が現われ, 以後段階的に腫瘍死数が増え, 17 日目で全例死亡し, 平均生存日数は 14.3 日であった。貪食能は墨粒 clearance 法では, 移植直後より一過性に亢進するが, 以後腫瘍増殖に伴って減退する。すなわち移植翌日より貪食指数 K 値は上昇し 3 日目に  $K=0.052$  (対照群  $K=0.026 \pm 0.006$ ) と最高値に達するが, 腫瘍増殖に伴って低下し, 増殖率が 100% になる 10 日目以後は対照群の半数値以下 ( $K=0.011$ ) となる。一方皮下組織球貪食値でも 2 ないし 3 日目より漸次低下値を示し (2 日目 1.19, 3 日目 1.16, 対照群  $1.32 \pm 0.08$ ), 10 日以後は皮下組織球の貪食機能は著しい低下を示した (図 1, 表 1), また増殖率が 100% に達する 10 日目より体重, 肝・脾・胸腺の重量減少が著明であった。(図 2, 表 2)。

$10^4$  ケ少数細胞移植では, 10 匹中 3 匹に腫瘍の regression が認められ, 平均生存日数は 25.1 日と延長した (表 3)

2) 皮下移植の場合

腫瘍細胞  $10^7$  ケ皮下移植では, 5 日目頃より直径 5 mm 程度の腫瘍が触知され, 以後漸次増大し, 30 日目で  $3 \times 2.5$  cm (重量 7.2 g) に達した。移植後 26 日目より腫瘍死例を認め, 35 日目には全例腫瘍死し平均生存日数は 30.6 日で, 移植率は 100% を示した。貪食能は墨汁 clearance 法では, 移植初期においては変動が少ないが, 腫瘍の触れる 5 日目頃より一時上昇し 8 日目には  $K=0.055$  と最高値を示し以後 1 週間は正常値以上または正常値内にあるが, その後腫瘍の増大に伴って低下を示した。また皮下組織球貪食能では, 5 日目より 1.21 と正常値以下となり, 30 日目には 0.046 と著しく低値を示した (図 3)。肝・脾重量に

表1 Ehrlich 腹水癌107 腹腔内移植後の貧食能

移植後日数		1	3	5	7	10	14	17	対 照 群
マウス番号									
1		0,048	0,060	0,041	0,020	0,018	0,011	0,008	0,022
2		0,040	0,049	0,035	0,018	0,013	0,009	0,008	0,028
3		0,039	0,047	0,025	0,014	0,010	0,006	0,005	0,032
4		0,037	0,035	0,020	0,012	0,009	0,006	0,005	0,020
5		0,046	0,069	0,039	0,011	0,005	0,003	0,004	0,028
平均 K 値		0,042	0,052	0,032	0,015	0,011	0,007	0,006	0,026±0,006

皮下組織球平均貧食度

1	1.36	1.24	1.21	0.93	0.76	0.56	0.54	1.40
2	1.32	1.20	1.15	0.87	0.69	0.54	0.50	1.34
3	1.32	1.16	1.10	0.83	0.61	0.50	0.46	1.33
4	1.27	1.09	1.00	0.80	0.50	0.45	0.40	1.29
5	1.23	1.10	1.20	1.02	0.69	0.40	0.36	1.24
平均貧食度	1.30	1.16	1.14	0.89	0.65	0.49	0.45	1.32±0.08

図1 Ehrlich 腹水癌107 腹腔内移植生存曲線及び腫瘍増殖曲線

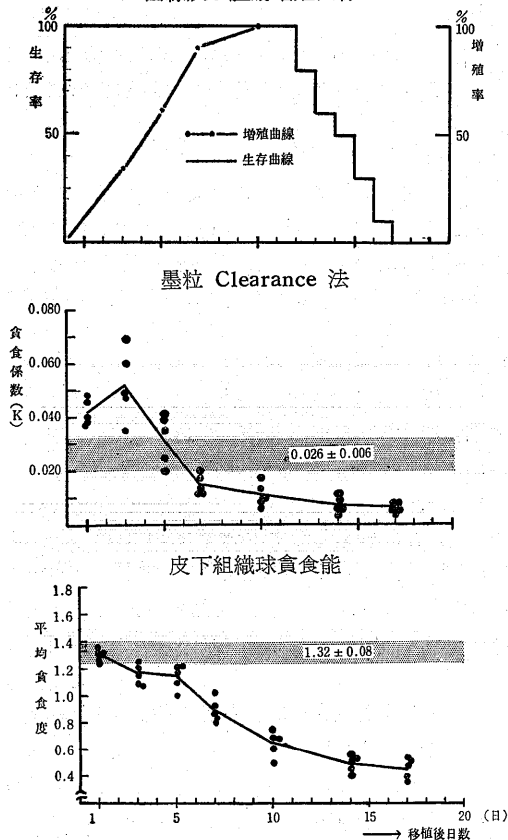


図2 Ehrlich 腹水癌107 腹腔内移植後の体重・肝・脾・胸腺重量の変化

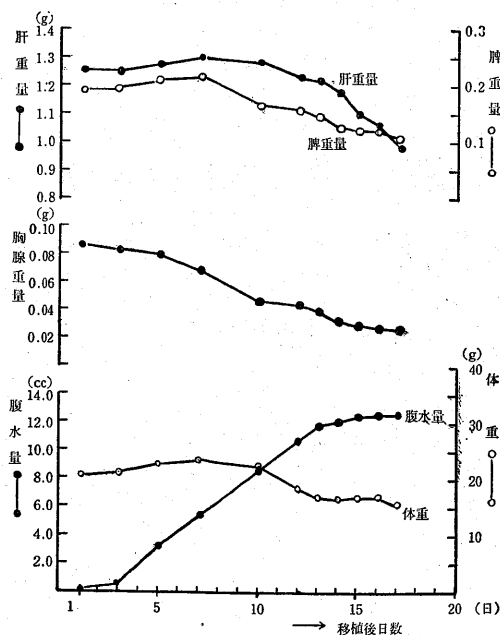
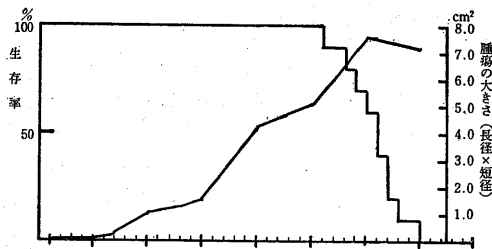


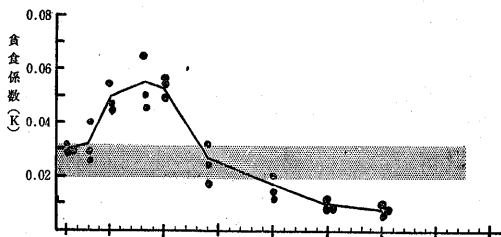
表2 Ehrlich 腹水癌 10<sup>7</sup> 腹腔内移植後の体重・肝・脾・胸腺重量及び腹水量の変化

腫瘍移植後の日数	動物数	体重 (g)	腹水量 (cc)	肝重量 (g/20g)	脾重量 (g/20g)	胸腺重量 (g)
3 日	5	21.0	1.5	1.253	0.189	0.086
5	5	22.5	3.2	1.278	0.211	0.079
7	7	23.2	5.4	1.302	0.215	0.068
10	7	33.1	8.6	1.283	0.164	0.046
12	3	18.4	10.7	1.232	0.122	0.044
15	3	17.1	12.5	1.101	0.092	0.030
17	3	16.4	12.6	0.982	0.155	0.027
対 照 群	10	20.4±1.6		1.252±0.150	0.182±0.082	0.089±0.008

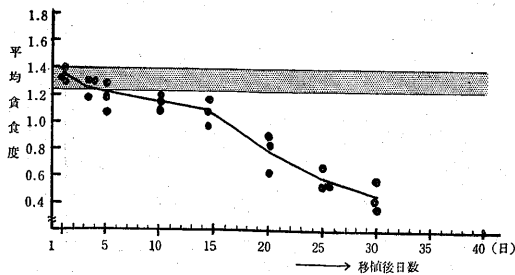
図3 Ehrlich 腹水癌 10<sup>7</sup> 皮下移植生存曲線及び腫瘍増殖曲線 (長径×短径)



墨粒 Clearance 法



皮下組織球貪食能



は著しい変化を認めないが、腫瘍増大に伴って体重の減少、胸腺の退縮は著明であった (図4, 表4)。

表3 Ehrlich 腹水癌の移植率及び平均生存日数

移植部位	移植細胞数	動物数	腫瘍死数	移植率	平均生存日数
腹腔内	10 <sup>4</sup>	10	7	70%	25.1日
	10 <sup>7</sup>	10	10	100	14.3
皮下	10 <sup>4</sup>	10	3	30	60.3
	10 <sup>7</sup>	10	10	100	30.6

10<sup>4</sup>ケ少数移植群では、移植率は30.0% (3/10) で、平均生存日数は60.3日と長時間の生存を認めた (表3)

### 3. 小 括

腫瘍細胞 10<sup>7</sup> ケ大量移植では腹腔内および皮下移植とも移植率100%を示し、腹腔内移植では食食能の著明な低下ならびに体重、肝・脾・胸腺重量等の減少がみられ、腫瘍増殖による網内系機能の低下が認められた。また腫瘍移植後一時的に食食機能亢進状態がみられるのは、異物刺激に対してこれを排除せんとする生体の防衛反応の現われであって、結局腫瘍増殖に対抗出来ずに RES 機能が低下していくものと推定される。

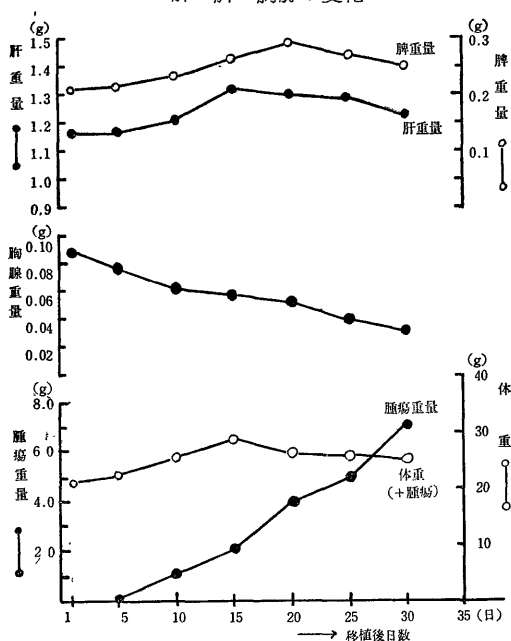
一方 10<sup>4</sup> ケ少数細胞移植では、腫瘍の regression および生存期間の延長を認めた。この事は、大量移植では出現し得ない宿主抵抗性が少数細胞レベルでは抗腫瘍性として働き、生き残る動物がみられ、また増殖率の一時減退という現象も現われうるのであろう。

## II 腫瘍増殖に及ぼす網内系機能の刺激およびブロックの吟味

網内系機能を賦活する物質あるいは阻害する物質を投与し、移植腫瘍の増殖に及ぼす影響を検索した。

表4 Ehrlich 腹水癌 10<sup>7</sup> 皮下移植後の体重・肝・脾・胸腺・及び皮下腫瘍重量の変化

腫瘍移植 後の日数	動物数	体重 (+腫瘍) (g)	腫瘍重量 (g)	肝重量 (g/20g)	脾重量 (g/20g)	胸腺重量 (g)
5 日	3	22.3	0.06	1.160	0.215	0.079
10	5	25.1	1.2	1.210	0.232	0.061
15	5	28.4	2.1	1.320	0.261	0.058
20	4	26.1	4.0	1.302	0.280	0.052
25	3	25.2	5.1	1.291	0.273	0.040
30	3	25.0	7.2	1.242	0.251	0.031
対 照 群	10	20.4±1.6		1.252±0.150	0.182±0.082	0.089±0.008

図4 Ehrlich 腹水癌 10<sup>7</sup> 皮下移植後の体重・肝・脾・胸腺の変化

## 1. 実験材料および実験方法

- 1) 使用動物
  - 2) 移植腫瘍
  - 3) 移植方法
  - 4) 腫瘍増殖の判定
  - 5) 網内系機能測定法
  - 6) マウスの処置法
- } I の場合と同じ

i) Zymosan (京化成工業): 使用の際には脱水操作を繰り返した後、得られた沈査を生理食塩水で稀釈懸濁し、0.2 mg/10 g を腹腔内に投与した。

ii) typhoid-paratyphoid vaccine (以後 typhus vac. と略す) 0.05 cc/10g を腹腔内に投与した。

iii) Parotin 0.25 mg/10 g を 3 日間連続筋注した。

iv) Solcoseryl 0.1 cc/10 g を 3 日間連続筋注した。

v) Perikan ink (Günther Wagner 社製) を生理食塩水で 10% に稀釈し 0.1 cc/10 g を 3 日間連続筋注した。

vi) cortisone-acetate (以後 cortisone と略す) 0.2 mg/10 g を連続 3 日間筋注した。

7) 肝、脾のアルカリ・酸フォスファターゼ染色

i) アルカリフォスファターゼ染色  
カルシウム・コバルト法<sup>21)</sup>に従った。

①冷アセトン固定、パラフィン切片を軽油純アセトンを通して脱パラシ水洗。

②次の基質液の中に入れて、37°C の孵卵器中にて、4 時間放置す。

基質液

3% β-グリセロリン酸ソーダ	10 cc
2% 塩化カルシウム	20 cc
5% 硫酸マグネシウム	2 cc
2% 溶性バルビタール	10 cc
蒸溜水	5 cc

③基質液から出して流水洗

④2% 硝酸コバルトに入れ 3~4 分

⑤蒸溜水で水洗

⑥2% 黄色硫化アンモンに 1~2 分

⑦水洗

⑧ヘマトキシリンに入れ、淡く核染色

⑨アルコール、キシロールを経てパルサムで封入

ii) 酸フォスファターゼ染色

硝酸鉛法 (Gomori 変法)<sup>21)</sup>に従った。

①冷アセトン固定、パラフィン包埋

②次の基質液中で 37°C 4 時間放置

図5 Zymosan 投与後の貪食能  
(Zymosan 0.2 mg/10g)  
墨粒 Clearance 法

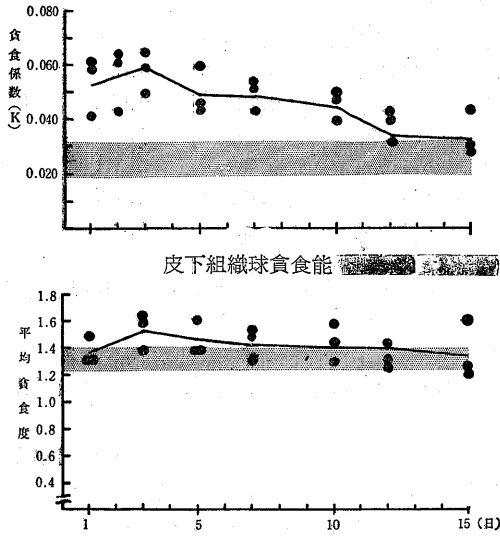
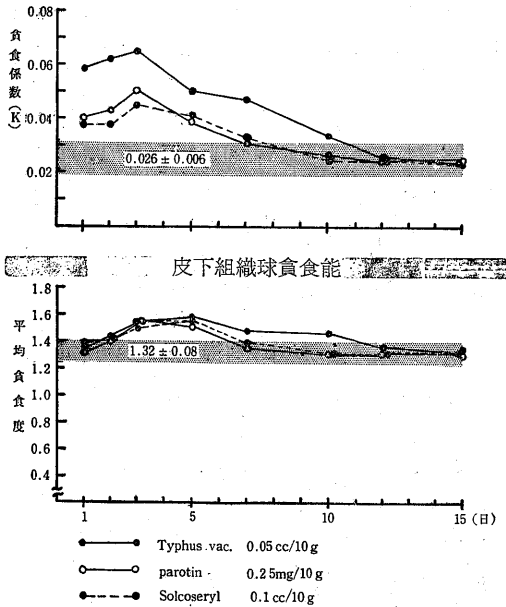


図6 Typhus vac., Parotin, Solcoseryl  
投与後の貪食能  
墨粒 Clearance 法



基質液: 0.05 M 酢酸・酢酸ソーダ緩衝液(pH 0.5)に硝酸鉛を 0.004 M に溶解, さらに  $\beta$ -グリセロ磷酸ソーダを 0.01 M に加える。

- ③ 軽く水洗
- ④ 2%黄色硫化アンモンに1~2分

- ⑤ 水洗
- ⑥ ヘマトキシリンで淡く核染色
- ⑦ グリセリン・ゼラチン封入

2. 実験成績

1) Zymosan, typhus vac., Parotin, Solcoseryl 等の投与による網内系機能の変動

i) Zymosan 投与群では図5に示す如く, 貪食機能は墨汁 clearance 法では投与後翌日より,  $K=0.054$  (0.034~0.070) と対照群 ( $K=0.026 \pm 0.004$ ) に比して著しく亢進し, 3日目には  $K=0.060$  と最高値に達し, 10日後でも正常値より高い値を示し,  $K=0.044$  (0.53~0.028) であり, この機能亢進状態は2週以上にわたり継続する。皮下組織球貪食能の検査でもほぼ同様の傾向がみられる。すなわち Zymosan 投与後3日目には 1.52 (対照群 1.32 $\pm$ 0.08) とピークを示し, 10日後でも平均値が1.41と正常値より高い値を示し, Zymosan 投与により網内系機能亢進が起っていることは明らかである。

組織学的にも墨汁粒子がクoppa星細胞ならびに脾の赤脾髄でよく貪食されている像を見る事が出来る(写真3, 4)。また酸・アルカリフォスファターゼ染色でも, 陽性細胞が多数認められた(写真9, 11)。

ii) typhus vac. 投与群でも図6の如く, 全例において投与後翌日よりK値は(平均 0.058)極めて高値を示し, 3日目を最高 ( $K=0.065$ ) として, 投与後10日まで貪食機能は亢進を示した。組織学的にも Zymosan と同様の亢進状態がみられた。

iii) Parotin, Solcoseryl 等の3日間投与群でも, 全例において, 貪食機能の亢進が認められるが, 前二者群に比べて持続期間が短く7日目で正常値にもどった(図6)。

2) cortisone, Perikan ink 投与群における網内系機能の変動

i) cortisone 投与群では, 墨汁 clearance 法で貪食能を測定した結果, 全例とも投与直後より  $K=0.009$  と著しい貪食能の低下を示し, 5日後でも 0.007 と最も低い値を示して2週間以上にわたって全例とも機能低下の状態が続いた。皮下組織球でも図7に示す如く, 全例とも著しい網内系機能の低下がみられる。また体重減少および脾・胸腺の萎縮が認められた。形態学的にも肝・脾の貪食能の低下および酸, アルカリフォスファターゼ陽性細胞の減少が認められ, RES機能が抑制されている事が推察される(写真10, 12)。

ii) Perikan ink 投与群でも同様の傾向がみられた。

図7 Cortisone-acetate 投与後の食食能  
(Cortisone 0.2 mg/10g × 3回)  
墨粒 Clearance 法

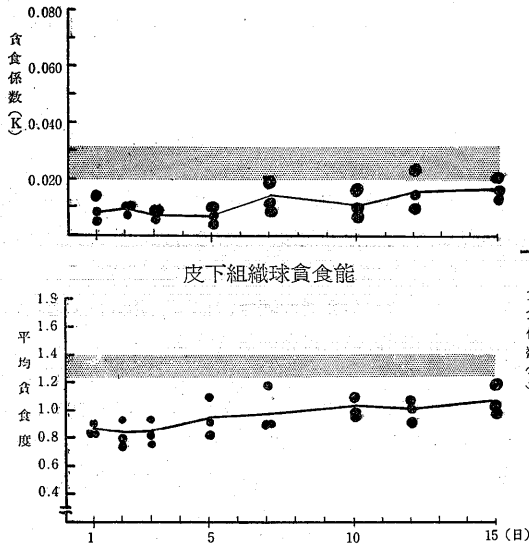


図8 Zymosan 投与3日後 Ehrlich  
腹水癌 10<sup>7</sup> ケ腹腔内移植  
生存曲線及び腫瘍増殖曲線

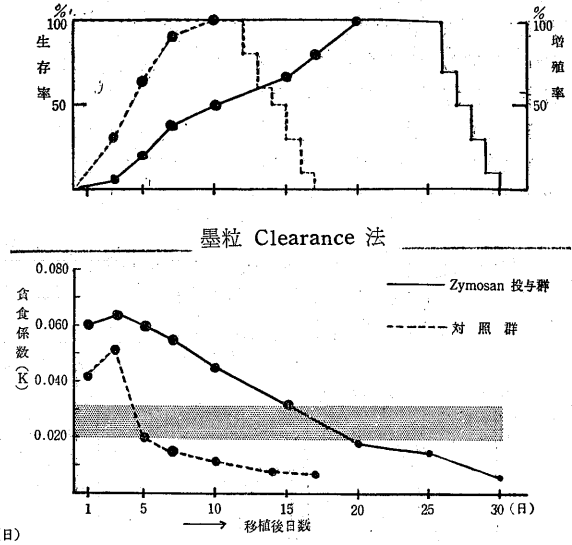
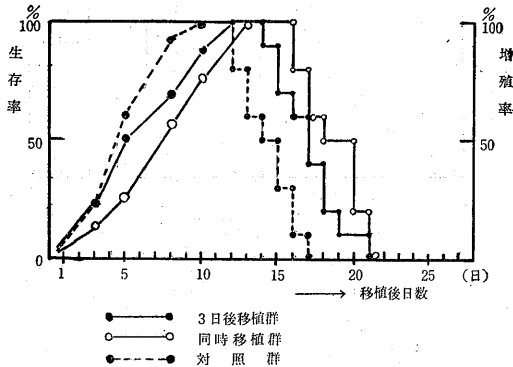


図9 Zymosan 投与、同時及び3日前に  
Ehrlich 腹水癌 10<sup>7</sup> ケ腹腔内移植  
生存曲線及び増殖曲線



3) 網内系機能賦活群における腫瘍増殖

i) Zymosan 投与3日後、すなわち食食能が最高に達している時期に Ehrlich 腹水癌 10<sup>7</sup> ケを移植した場合、図8に示す如く、腫瘍増殖率は3日目では僅かに5%にすぎず、10日目で50%15日目で66.6%で20日後100%に達する。腫瘍死例も、26日に始めて現われ、27日目に生存率50%で全例腫瘍死するのが30日目であり、平均生存日数は27.6日と対照群14.3の日と比較して著しい延命効果を認めた。

食食能を墨粒 clearance 法で検索すると、移植直後より全例において食食能亢進がみられるが、これは Zymosan による影響と腫瘍移植による異物刺戟の相

乗作用のためであろう。移植3日目に  $K=0.064$  とピークに達し、以後腫瘍増殖に伴って漸次低下を示すが、それでもなお、移植15日目において  $K=0.032$  と正常値の上界にあり、その後の低下も極めて緩徐である。typhus vac. Parotin, Solcoseryl 投与群でも、著しい延命効果が認められ、平均生存日数もそれぞれ、28.6日、26.4日、ならびに25.7日であった。(表5)。

ii) 次に Zymosan 投与と腫瘍移植の時期との関連性を検索した。すなわち腫瘍移植と Zymosan 同時投与群、あるいは移植3日後投与群では、図9に示す如く対照群との間には増殖曲線、生存曲線共にそれほど有意の差は認められなかった。また typhus vac., Parotin, Solcoseryl 投与群でも、ほぼ同様の結果であった。

4) 網内系阻害群における腫瘍増殖

i) cortisone を 0.2mg/10g 3日間連続投与後、腫瘍細胞 10<sup>7</sup> ケ腹腔内に移植した群では、図10に示す如く腫瘍増殖率は移植3日目にすでに50%を示し、1週後には早くも100%に達した。また腫瘍死例も9日目から現われ、急速に死亡数が増え12日目で全例死亡する。平均生存率は11.9日と短縮している、食食能も、墨粒 clearance 法で検索すると、移植直後でも異物刺戟反応が全然みられず、 $K$ 値 0.011ときわめて低値を示し、そのまま全例が腫瘍死に到る。Perikan ink 投与群でも同様の経過を示した(図10)。

ii) 次に腫瘍移植3日後に、連日3日間、cortisoneを投与した群では、図11に示す如く初期に一時腫瘍増殖の抑制がみられたが、注射終了後すなわち移植6日目より急速に腫瘍の増殖がみられ、7日目に増殖率は100%に達し、10日目より腫瘍死が現われ、全例が12日目で死亡する。平均生存日数は11.1日であった。

5) 次に上記各薬剤投与後  $10^4$  ケ少数腫瘍細胞移植をおこない、移植率及び平均生存日数を検索すると、表5の如く網内系賦活群では、腫瘍の regression が

高率にみられ、たとえば Zymosan 投与群では、移植率は僅かに20%をみるにすぎず、また著しい延命効果が認められた。一方それに反して、網内系機能低下群では1例の regression もみられず、移植率100%であった。

6)  $10^7$  ケ皮下移植の場合

i) Zymosan 投与3日後移植では10匹中2匹に移植10日後にはじめて腫瘍が触知されるが、腫瘍の増大速度は緩徐であり、40% (4/10) で腫瘍の regression を認め、平均生存日数は60日であった。また貪食指数 (K値) にも殆んど変動がなく、Zymosan によって亢進された状態が2週間続き、移植後40日目でもなお貪食能は正常範囲にあった (図12)。

ii) cortisone 投与群 (図12) では50%に移植3日目に腫瘍をふれ、増大の速度が著しく早く、70%において10日目に  $2 \times 2$  cm 以上の腫瘍が認められ、23日目に20%の腫瘍死例が現われ、32日後に全例死亡し平

図10 Cortisone 及び Perikan ink 投与後 Ehrlich 腹水癌  $10^7$  腹腔内移植 生存曲線及び腫瘍増殖曲線

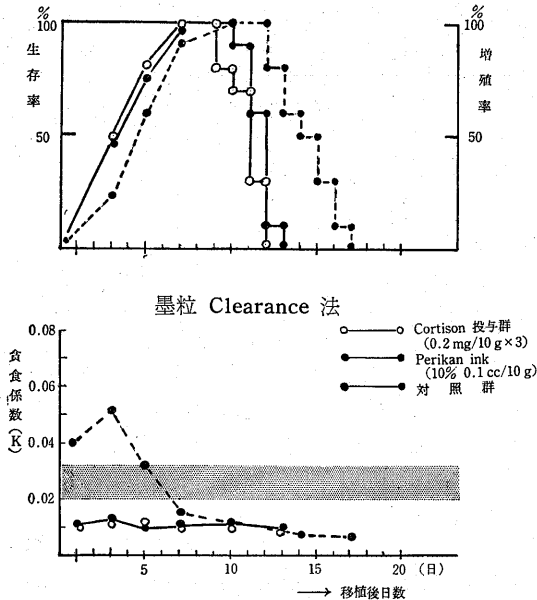


図11 Ehrlich 腹水癌  $10^7$  腹腔内移植後Cortisone 投与

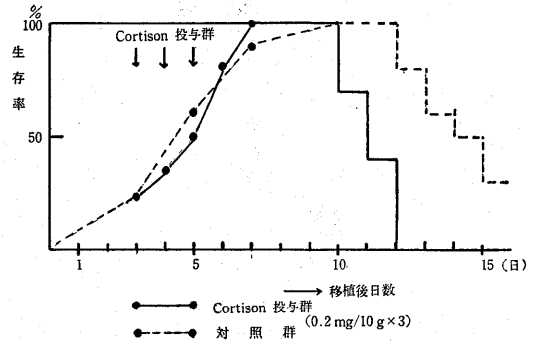


表5 Ehrlich 腹水癌腹腔内移植後の移植率及び生存日数

動物処置法	移植細胞数	動物数	腫瘍死数	移植率 (%)	平均生存日数 (日)
Zymosan 0.2mg/10g	$10^4$	10	2	20	40.1
	$10^7$	10	10	100	27.6
Typhus vac. 0.05cc/10g	$10^4$	10	3	30	41.4
	$10^7$	10	10	100	28.6
Parotin 0.25mg/10g $\times 3$	$10^4$	10	5	50	35.2
	$10^7$	10	10	100	26.4
Solcoseryl 0.1cc/10g $\times 3$	$10^4$	10	5	50	38.2
	$10^7$	10	10	100	25.7
Cortison acet. 0.2mg/10g $\times 3$	$10^4$	10	10	100	29.6
	$10^7$	10	10	100	11.9
Perikan ink 10%0.1cc/10g $\times 3$	$10^4$	10	10	100	28.3
	$10^7$	10	10	100	12.6



均生存日数は29.3日と短縮する。

7)  $10^4$  ケ少数腫瘍細胞皮下移植の場合では、表6に示す如く、網内系機能亢進群では、移植率は0であるのに対し、機能低下群では移植率60% (6/10)を示した。

### 3. 小 括

Zyosan, typhus vac., Parotin, Solcoseryl 等を投与し、網内系の機能が亢進している時期に腫瘍を移植すると、腫瘍増殖が緩慢であり、平均生存日数も対照群に比して著明な延長を認め、また一方少数腫瘍細胞移植では、大多数に腫瘍の regression を認めた

図12 Zyosan 及び Cortisone 投与後3日後 Ehrlich 腹水癌  $10^7$  皮下移植 生存曲線及び腫瘍の大きさ (長径×短径)

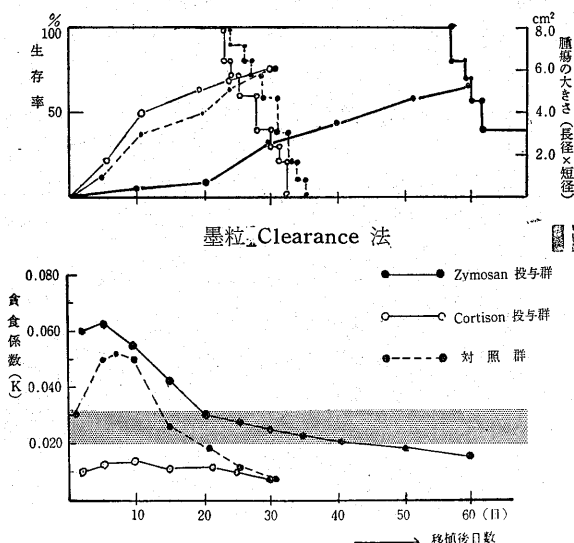


表6 Ehrlich 腹水癌皮下移植後の移植率及び平均生存日数

動物処置法	移植細胞数	動物数	腫瘍死数	移植率	平均生存日数
Zyosan 0.2mg/10g	$10^4$	10	0	0 %	— (日)
	$10^7$	10	6		
Typhus Vac. 0.05cc/10g	$10^4$	10	0	0	—
	$10^7$	10	6		
Parotin 0.25mg/10g×3	$10^4$	10	0	0	—
	$10^7$	10	7		
Solcoseryl 0.1cc/10g×3	$10^4$	10	0	0	—
	$10^7$	10	7		
Cortisone acet. 0.2mg/10g×3	$10^4$	10	6	60	41.2
	$10^7$	10	10		
Perikan ink 10%0.1cc/10g×3	$10^4$	10	6	60	43.5
	$10^7$	10	10		

事は、網内系機能亢進状態が腫瘍増殖に対して明らかに抑制的に働く事を示すものである。一方、cortisone や墨汁等の大量投与群では、腫瘍増殖の促進、平均生存日数の短縮等から、網内系の機能廃絶が、腫瘍増殖に促進的に働く事を示している。次に網内系賦活剤を、腫瘍移植と同時にまたは移植後に投与しても、ほとんど対照群と差がないという事は、これ等の薬剤そのものに抗腫瘍性があるのではなくて、宿主の網内系機能の亢進を介して抗腫瘍性の働きをするものであると推定される。

### III 胸腺摘出による腫瘍増殖に及ぼす影響

各周令のマウスの胸腺を摘出して、Ehrlich 癌および吉田肉腫を腹腔内および皮下に移植し、その増殖状態について検索した。

#### 1. 実験材料および実験方法

- 1) 実験動物：生後1週、2週および4週の dd 系雄マウスの胸腺を摘除し、1~2週群は離乳期後すなわち生後4週目のものを使用し、4週群は術後1週目のものを使用した。
- 2) 移植腫瘍：Ehrlich 腹水癌の他に吉田肉腫 (ドリュウ系ラットに累代移植せるもの) をを使用した。
- 3) 移植方法：
  - i) Ehrlich 腹水癌は  $10^3$  ケ腹腔内および皮下に移植す。
  - ii) 吉田肉腫を  $10^6$  ケ同じく腹腔内および皮下に移植した。
- 4) 腫瘍増殖の判定：I に同じ。
- 5) 胸腺摘出術：Sjodin ら<sup>22)</sup> や野本<sup>23)</sup> の方法に従って行なった。生

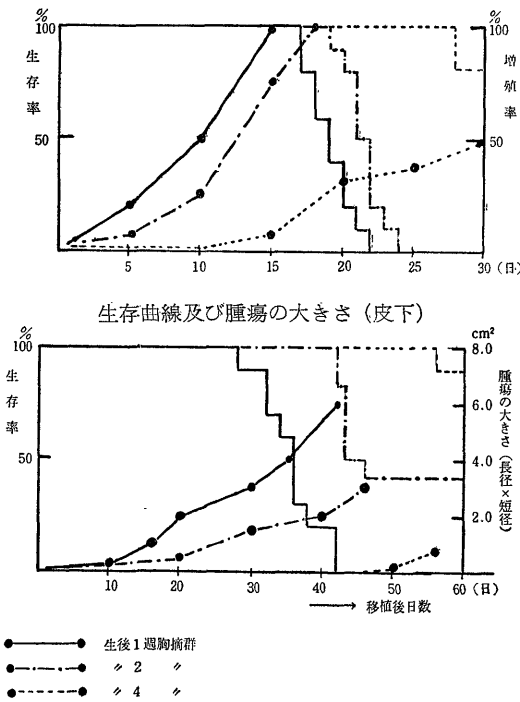
後1週目のマウスは無麻酔で、ゴムバンドで固定し1部を口にくわえさせ頭を動かさないようにした。胸骨の上端のやや上より正中線に沿って切開を行ない、胸骨を切り、筋膜を注意して開くと、その下部に胸腺が現われてくる。これを水流ポンプにつないだガラスの毛細管ピペットで吸い取る。一葉ずつ en bloc に吸い取る。このあと2ヶ所を縫合し、抗生物質の粉末を手術部に撒布し巣に帰す。帰す前に親の鼻をアルコール綿球またはクロロホルム綿球でなでておくと仔を殺すことも少なくなる。2週、4週のマウスの場合には

ラボナールを生食で稀釈し 0.05 mg/20g を腹腔内に注射し、麻酔状態になってから、これを固定し上記の方法で胸腺摘出を行なった。対照群としては、生後2週のマウスに偽手術（開胸のみで胸腺摘出を行なわなかったもの）したのみのものを使用した。

6) 胸腺抽出液（帝国臓器製薬KK研究部より提供されたもので、成牛胸腺の水溶性およびアルコール抽出物の2種のうち、主としてアルコール抽出物を使用）を胸摘後1週より隔日に1回5mgを腫瘍移植まで。すなわち1週群では5mg×7(35mg)、2週群では5mg×4(20mg)を腹腔内に投与した。また胸腺摘出1週後に2週令マウスの胸腺を腋窩皮下に移植した。

7) 網内系機能測定法：皮下組織球を使用。

図13 胸腺摘出後 Ehrlich 腹水癌 10<sup>3</sup> 腹腔内及び皮下移植 生存曲線及び腫瘍増殖曲線（腹腔内）



2. 実験成績

1) Ehrlich 癌 10<sup>3</sup> ケ腹腔内および皮下に移植した場合

i) 腹腔内移植では、生後1週および2週に胸腺摘出した群では、いずれも100%の移植率を示し、1週群では移植後15日目に腫瘍増殖率が100%に達し、17日目より腫瘍死例が現われ、22日後全例死亡し平均生存日数は19.2日であり、2週群でも移植19日目より死亡例がみられ平均生存日数は21.6日であった。それに対し、対照群の移植率30%、平均生存日数40.3日であり、明らかに胸摘群において、抗腫瘍性の低下が認められた。一方4週群においては、移植率60%、平均生存日数32.6日と対照群に比較して移植率が高く、幼若群程著しくないが、やはり胸腺摘出の影響が認められた。（図13、表7）。

ii) 皮下移植では、生後1週胸摘群においてのみ移植率100%を示し、移植10日目より長径5mm程度の腫瘍が触知され（9匹中5匹に）、30日後には腫瘍の平均の大きさ（長径×短径）は、2.5cm<sup>2</sup>となり、全

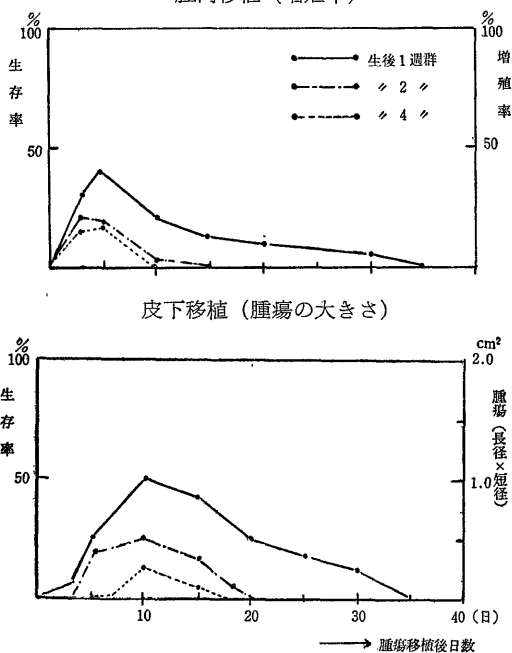
表7 胸腺摘出後 Ehrlich 腹水癌 10<sup>3</sup> 腹腔内及び皮下移植 移植率及び平均生存日数

マウスの胸摘時週令		移植部位		皮下	
		腹腔内	平均生存日数	移植率	平均生存日数
1	週群	100% (15/15)	19.2 (日)	100% (9/9)	35.4
2	週群	100% (12/12)	21.6	60% (9/15)	43.3
4	週群	60% (6/10)	32.6	30% (3/10)	62.1
対	照群	30% (3/10)	40.3	20% (2/10)	70.5

例が腫瘍死する40日後には、最大 6.0cm<sup>2</sup> に達した。一方生後2週群では、移植率60%、で移植10日後に15匹中2匹に腫瘍が触知されるが、発育が緩徐であり60% (9/15) が腫瘍死する47日目の腫瘍の大きさは 3.1 cm<sup>2</sup> であった。4週群では移植後50日目に10匹中1匹に腫瘍が認められたが、70%には腫瘍の移植はみられなかった。対照群においては移植率は僅かに20%にすぎず、腫瘍を take した2例のうち、1例は94日間の生存を認めた (図13, 表7)。

2) 吉田肉腫細胞 10<sup>6</sup> ケ移植

図14 胸腺摘出後、吉田肉腫 10<sup>6</sup> 腹腔内及び皮下移植腹腔内移植 (増殖率)



i) 腹腔内移植では、1週群において移植5日目に増殖率40%と高値を示し、30%において30日以上腹腔内に腫瘍細胞が認められた。2週群においては、移植後3日目に増殖率21%を示すが、その90%では10日から15日以内に腫瘍細胞は消失した。4週群および対照群では、いずれも全例において10日以内で消失した。以上の結果より生後1週胸摘群においては異種腫瘍に対して rejection time が著しく延長している事を認めた (図14)。

ii) 皮下移植では1週群ではその60%に腫瘍移植後5日目より腫瘍を形成し、10日目にに最高 1×1.5 cm の腫瘍を形成せるものが20%に認められた。また1例で移植後30日目まで、腫瘍が触知された。2週群、4週群ではそれぞれ 40%, 20% に一時的に腫瘍を形成したものがみられたが、全例において20日以内に、rejection され、対照群では腫瘍を形成したものは1例もみられなかった。

3) 胸腺抽出液および胸腺皮下移植のおよぼす影響。

i) 生後1週および2週胸摘群に胸腺抽出液投与および胸腺皮下移植を行ない、Ehrlich 癌を 10<sup>3</sup> ケ移植した成績は表8の如くである。

すなわち移植率および平均生存日数とも、対照群に近い値を示し、胸腺抽出液投与および胸腺皮下移植が抗腫瘍性 (または抗移植性) をもたらしたものと推定される。

4) 胸腺摘出による貪食能の変化

胸腺剔出後翌日より経時的に皮下組織球法で貪食能を検すると、生後1週胸摘群では低下が認められたが、2週、4週群はむしろ貪食能の亢進が認められた (図15)。

表8 胸腺抽出液投与及び胸腺皮下移植群における Ehrlich 腹水癌 10<sup>3</sup> 移植後の移植率及び平均生存日数

マウスの胸摘時週令	1 週 群			2 週 群		
	胸 摘 対 照 群	胸 摘 + 抽 出 液 群	胸 摘 + 胸 腺 移 植 群	胸 摘 対 照 群	胸 摘 + 抽 出 液 群	胸 摘 + 胸 腺 移 植 群
移 植 率 (%)	100(15/15)	50(4/8)	40(4/10)	100(12/12)	40(2/5)	30(3/10)
平均生存日数(日)	19.2	30.4	36.2	21.6	40.5	49.3
皮下移植						
移 植 率	100%(9/9)	50(3/6)	20(2/10)	60(9/15)	40(2/5)	25(2/8)
平均生存日数	35.4日	49.3	68.5	43.3	58.0	68.0

図15 胸腺摘出群の食食能 (皮下組織球法)

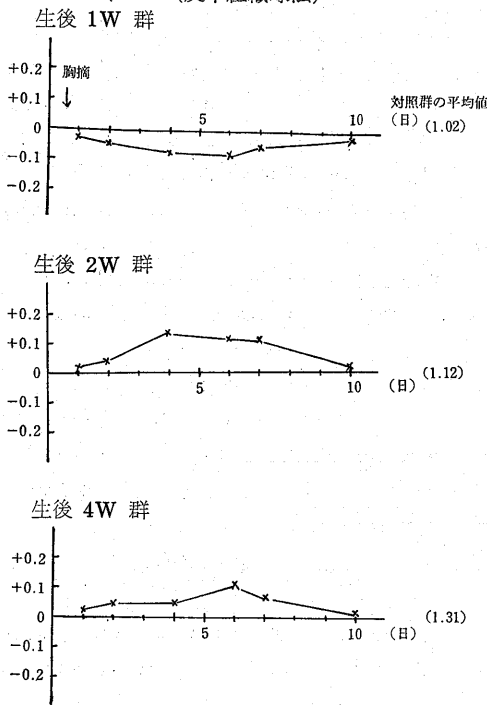
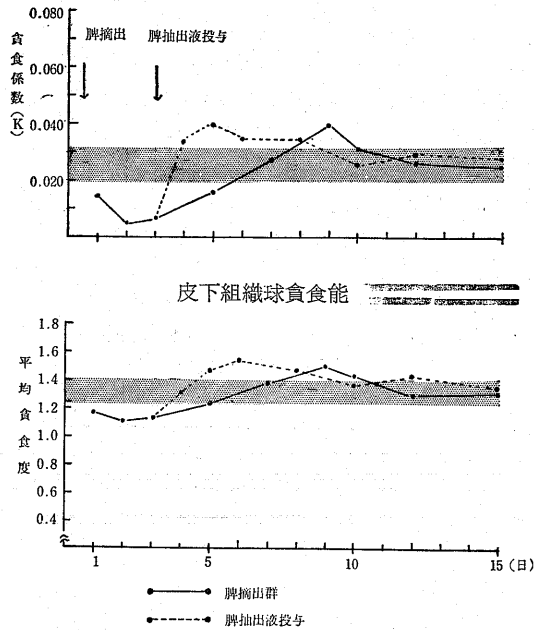


図16 脾摘出後の食食能 墨粒 Clearance 法



3. 小 括

胸腺剔出による影響は幼若群特に生後1週群において著明であり、移植腫瘍の発育促進が認められ、また異種腫瘍に対しても rejection する能力が低下していることを認めた。一方胸腺移植および胸腺抽出液投与によって抗移植性または抗腫瘍性を獲得することから、幼若マウスにおける胸腺剔出は移植免疫能が低下するという諸家の成績と一致する。他方、胸腺剔出によって一時的に食食能が亢進するのは、他の網内系臓器の代償性亢進によるものではなからうかと推察される。

IV 脾臓摘出による腫瘍増殖に及ぼす影響

網内系臓器の主要器官である脾臓を摘出し、網内系機能および腫瘍増殖におよぼす影響を検索した。

1. 実験材料および方法

- 1) 実験動物 } I に同じ。
- 2) 移植腫瘍 } I に同じ。
- 3) 移植方法: 10<sup>7</sup>ヶ腹腔内移植。
- 4) 腫瘍増殖の判定 } I に同じ
- 5) 網内系機能測定法 } I に同じ
- 6) 脾臓剔出法<sup>24)</sup>

ラボナル生食稀釈 0.05 mg/20 g を腹腔内に注射して麻酔し固定する。左腹部の毛を剃ると、左肋弓下に白色に透いてみえる胃部の下に暗褐色に脾臓が見られる。その先端と思われる所の皮膚および腹膜を切開し、脾臓の先端を軽くつまみながら周囲の脂肪(細い血管をも含む)を鈍にピンセットで押し切つてゆきながら脾臓を摘出する。抗生物質の粉末を撒布し創面を縫合する。

7) 脾抽出液投与方法

マウスより摘出した脾臓に生食水 3cc を加えて細砕し、3000回転10分間遠心、沈澱した上清液を全量皮下筋注する。

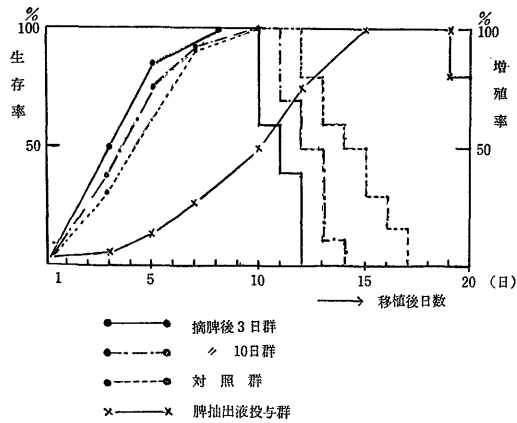
2. 実験成績

1) 脾摘出後の食食能

i) 摘脾後5日目までは食食能は低下したが、以後一時的な機能亢進を示し、その後、正常にもどる。すなわち摘脾後3日目で、K値は0.006、5日目で K=0.015 と著しい低値を示すが、1週後に正常値、9日目に K=0.04 と高値を示し以後漸次低下しながら正常値にもどる(図16)。

ii) 摘脾3日後、食食能が低下している時期に脾抽出液を投与すると、投与翌日より、著しい機能亢進が認められ、投与2日後には、K=0.04 に達する(図16)。

図17 脾摘出による腫瘍増殖  
摘脾後 Ehrlich 腹水癌 10<sup>7</sup> 腹腔内移植  
生存曲線及び腫瘍増殖曲線



## 2) 摘脾による腫瘍増殖におよぼす影響

摘脾により網内系機能が低下している時期(3日目)および正常値にもどった10日目に Ehrlich 腹水癌 10<sup>7</sup> ケを腹腔内に移植すると、両群とも腫瘍増殖の促進がみられ、増殖率は、3日群で1週後、10日群で8日目にそれぞれ100%に達し、平均生存日数は、11.0日および12.6日と対照群に比して短縮した。

一方、脾抽出液投与群は、移植19日目にはじめて腫瘍死がみられ、平均生存日数25.7日と著しい延長が認められた(図17)。

## 3. 小 括

脾摘出による食食能の低下および、それが、回復したと思われる時期においても、腫瘍増殖の促進がみられ、一方脾エキス投与によって網内系機能の回復と腫瘍増殖抑制を認めたが、これは脾の持つ抗腫瘍性因子によるものであろうことが推測される。

## 考 察

担癌生体における宿主反応機構の解明は、発癌過程、腫瘍増殖進展、治療ならびに予後とも関連し興味ある課題である。

網内系 (RES) が生体防衛機構にあずかる主な組織系であることは周知の事実である。現在、RES 機能測定法といわれるものは主として異物摂取能を指標としたものである。網内系機能としては、1. 異物摂取、2. 免疫体産生、3. 新陳代謝調節、4. 解毒、5. 造血の諸機能が一般に認められているが、これらの機能は必ずしも並行して亢進または減退するものではなく、ことに異物摂取能はその種類および分類によ

って著しく異なるものである。山形らは異物食食能を測定する方法として次のように分類している。すなわち1. 異物を動物に静注し、一定時間に屠殺し、その注入異物の食作用を組織学的に観察する方法、2. 異物を静注し、その流血中よりの異物消失状況を追求して、間接的に網内系の食作用状態を観察する方法(たとえば Congo red 法、墨汁 clearance 法)、3. 皮下結合織内組織球の機能を観察して全網内系の機能状態を判断する方法(皮下組織球性細胞墨粒貪食測定法や発癌試験等)、4. 放射性アイソトープによる方法(<sup>198</sup>Au コロイド法)の4方法があるが、現在臨床的には1, 2の方法を除いては適用されていない。

また Stern<sup>9)</sup> や山形ら<sup>10)</sup> は臨床的に Alder-Reimann 氏法による Congo red index を測定し、悪性腫瘍患者は正常人に比して、RES 機能が低下していることを示している。また水上ら<sup>20)</sup> も癌患者において免疫学的反応能力としての網内系機能の低下を報告しているが、さらにこの抗体産生能と Congo red index とは関連々係にあることも報告している<sup>11)</sup>。

しかし、RES 機能の低下が癌発生に有利な条件を提供したのか、あるいはいわゆる癌毒素の障害を受けて RES 機能の減退をきたしたのによるものかは直ちに断定しがたいところであるが、少なくとも Stern も述べている如く Congo red index が高いほど、すなわち RES 機能が低いほど癌患者の予後は不良であるということはできる。いずれにしても、RES は癌の増殖と密接な関連を有して、特にその機能の障害は癌の増殖に有利な条件を提供するものと考えられる。

一方腫瘍移植の際の食食能に関し、Old ら<sup>21)</sup> は、Ha/ICR Swiss 系マウスに sarcoma 180 を皮下移植し、移植後4日から8日目の間に一過性の食食係数の上昇があり、以後腫瘍の増殖に伴って、食食能の低下、肝・脾重量ならびに体重減少が現われると述べ、Halpern ら<sup>22)</sup> は Ehrlich 癌をマウスの腹腔内に移植し、7日目迄は食食能は正常であるが、その後持続的に低下し、同時に肝・脾重量および体重の減少することを報告している。また石橋ら<sup>23)</sup> は、腹水型腫瘍は皮下結節型に比較して食食能の低下が著しいと述べている。

このような食食能変動の相違は移植腫瘍、宿主の種類、あるいは移植経路によって異なってくるものと考えられるが、いずれにしても癌の増殖に伴って RES 機能が低下することは推定される。著者の実験では、dd 系マウスに対する Ehrlich 腹水癌腹腔内移植においては、初期一過性の食食能亢進を示したが、この

変動は網内系に対する異物刺戟の成績と類似する。

次に **Endotoxin** をふくむ物質, **Zymosan**, **BCG** 等の物質は網内系の貪食能や抗体産生能を刺戟して, バクテリアや **virus** 感染に対する宿主の防衛反応を有利に変えることが知られていたが<sup>30)~33)</sup>, これらの物質はまた, ある種の移植腫瘍の増殖を抑制する作用もあることが注目された<sup>33)~37)</sup>. そこで担癌体の網内系を適度に刺戟賦活せしめることによって, 悪性腫瘍の増殖におよぼす影響について検索した実験成績<sup>27)37)38)</sup>が多数の研究家によって発表されているが, その成績からこれを実際臨床的に癌の外科的治療に加うるに補助的療法としてその術前後における制癌剤投与や放射線照射療法他に, 生体の抗腫瘍性防禦力(すなわち網内系機能の賦活)を増強せしめるような方法は, 癌の補助的療法として新しい分野を開拓するものと信ずる。

そこで著者は **Zymosan**, **typhoid-paratyphoid vaccine**, **Parotin**, **Solcoseryl** 等を使用し, これらの薬剤投与によって網内系を刺戟し, 投与後3日目をピークとする貪食能の亢進を認めた. また, これらの薬剤を腫瘍移植3日前, 同時, 3日後に投与した場合, 貪食能が亢進している3日前投与群において, 著しい腫瘍増殖の抑制がみられ, 特に少数細胞移植では, 約80%に腫瘍の **regression** が認められたことは, 体細胞の不可逆性悪変の際はともかくすでに癌化した細胞の増殖を抑制するのに当って網内系の **vit-ality** が重要な役割の一端を果していることは十分に推定されるところである。

次に **RES** を阻害する方法として墨汁, **trypan blue** などの色素の充填や, **cortisone**, **thorotrast** の注射, **X線**大量照射, 抗癌剤の大量投与などが知られている。**Toolan**<sup>39)~41)</sup> は **cortisone** や **X線**照射が異種腫瘍の発育を促進すると報告し, また **cortisone** は網内系の貪食能を低下させる作用があるという **Nicol** ら<sup>42)43)</sup>の研究はこれを裏づけている. 一方 **nitrogen mustard**, **T. E. M. actinomycin D** 等の抗癌物質については宿主の貪食能の低下とともにマウスにおける **Ehrlich**癌の発育を促進する作用があるという **Kondo** ら<sup>44)</sup>の報告があり, 一般にこれらの薬物によって宿主の網内系の機能は抑制され, その結果腫瘍の発育は促進されるのであろうと考えられている。

水上<sup>45)</sup>はラットをあらかじめ **cortisone**, **trypan blue** 等で処理してその **RES** を遮断しておく, **methylcholanthrene** や亜硫酸の気管内あるいは腹腔内投与により, 腫瘍発生が対照群に比して可成り早期に且, 高率に惹起されると述べ, また一方卵白アルブ

ミンをラットに 20~30 mg/100 g 静脈内投与して感作した後, 4ないし5日後に腫瘍を移植すると, その増殖が促進されると報告し<sup>5)</sup>, このような非特異性 **noxa** が **RES** を **block** し, それが発癌過程ならびに腫瘍増殖に影響をおよぼしていると結論づけている. しかしながら他方では, **Eire Fast Rubin (sulfonated azo aye)**<sup>45)</sup> や **thorotrast**<sup>46)</sup> が移植腫瘍の増殖に対して抑制的に作用するという報告もあり, **cortisone** についても腫瘍の発生を促進するというもの<sup>47)~55)</sup>, 抑制するというもの<sup>56)~58)</sup>, あるいは影響しないというもの<sup>48)59)~62)</sup>, があってその見解は一定していない. これは **cortisone** の投与方法や腫瘍の種類に関係するためとされている. しかし **cortisone** が結合織の機能に抑制的に作用することについては研究家の見解が一致しているし<sup>47)48)51)63)</sup> **Pomero**y<sup>52)</sup> は **Cortisone** が **RES** の機能を低下させることにより腫瘍の着床, 増殖, 転移を促進すると述べている。

一般に内因性または外因性刺戟 (**stress**) 対する生体防禦機転は **RES**, 下垂体副腎皮質系の **cellular** あるいは **humoral** の作用によって規制されている. 正常な生体では一定程度までの **stress** に対してはその規制平衡は保持されているが, さらに強い **stress** が加えられると, もはやその平衡状態は破壊され, 生体の防禦力—抵抗性が失われてしまう. いま間葉系組織の機能に障害がある場合, 与えられた **stress** に抵抗する宿主の反応閾値が低下するであろうことは容易に想像される. 少量の—生体的要求に応ずる程度— **cortisone** は障害された **RES** を刺戟し宿主の防禦力を助長するが, 過剰に与えられた **cortisone** は逆の効果をもたらすことも一般に認められている. したがって, 過剰の **cortisone** が **RES** の抵抗力を弱め, 著者の行った大量投与による実験成績も示している如く癌の増殖を容易にすると考えられる。

また, 生体に注入された墨汁も他の色素と同様に, 貪食細胞の働きにより **RES** にとり入れられる. しかも, その過剰の投与は **RES** を充填し, 貪食機能をはじめ **RES** の有するあらゆる機能を減弱せしめることはすでに一般に容認されているところである。

著者の実験では, **cortisone** 大量投与により, 明らかに貪食能の低下および脾・胸腺の萎縮を認め, 墨汁充填でも著しい **RES** 機能低下がみられた. これらの **RES** 機能の低下したマウスでは腫瘍の発育が急速で, 少数細胞移植でも腹腔内投与群では全例において, 腫瘍を **take** し, 対照群(無処置群)に比して生存日数の短縮がみられた。

次に胸腺と腫瘍との関係について考察を加えよう。

胸腺の機能については最近まで不明であったが、1961年、イギリスの Miller<sup>64)</sup> およびアメリカの Good 一門の Archer<sup>66)</sup> によって新生児期胸腺摘出という新しい研究方法が開発されて、胸腺が免疫能力の獲得に重要な役割を演じていることが明らかにされるに至った。

一方、免疫学上きわめて独創的な優れた理論である clonal selection 説の提唱者である Burnet は、この胸腺の機能と彼の clonal selection 説と関連づけて、多くの免疫学上の問題を解決しようと試みている<sup>67)</sup>。

従来、ある特定の臓器組織の機能を知るための最も簡単な方法の一つとして、その臓器を摘出して、その影響を検討する臓器摘出法がある。胸腺の場合でも、生後短時間内に胸腺摘出を行った、いわゆる新生時胸腺摘出動物では全身のリンパ様組織の退縮 (lymphoid dysplasia) と循環血中リンパ球の減少、ならびに消耗症 (wasting disease) の発現の他に、1. 流血抗体の産生、2. 遅延型過敏症反応、3. 同種移植片免疫、(homograft immunity)、4. 移植片対宿主反応 (graft-versus-host reaction, GVHR) 等の免疫反応の低下または欠如がおこることが明らかとなり、胸腺が免疫機能の成立と維持に必須の臓器であることが証明された<sup>68)~73)</sup>。

それに伴って胸腺摘出動物における腫瘍発生の問題が注目されるに至った。

一方腫瘍の抗原性の研究の進歩に伴って、benzpyrene (BP) や methylcholanthrene (MC) 等の発癌物質によって誘発された皮膚腫瘍<sup>74)</sup>、皮下肉腫<sup>75)~78)</sup>、polyoma virus (PV)<sup>79)80)</sup>、adeno 12<sup>81)</sup>、SV 40 virus<sup>82)83)</sup>、などによる virus 性腫瘍は同系マウスさらに腫瘍発生個体においても抗原性を示すことが明らかにされてきた。また methylcholanthrene 等の発癌物質は個体の免疫機能を低下させ<sup>84)</sup>、あるいは interferon の産生を減弱せしめ<sup>85)</sup>、従ってこのような事態が腫瘍発生に関与するとも想像されている。

腫瘍発生機構は、細胞の不可逆性 mutation 一癌化の段階と、癌化した細胞が異常に増殖して癌腫という状態になるまでの段階の2つに分けて考えられ得る。この第2の段階に宿主の免疫機能が関与することが推測される<sup>86)87)</sup>。胸腺が免疫機能の成熟、維持に必須の役割を果しているということが考えられる以上、胸腺と腫瘍発生の関係を考究することは、第2の段階すなわち Berenblum の promoting phase の解析の一つに重要な意義をもつものである。

ところで胸腺摘出動物における発癌物質による腫瘍

発生に関しては、Miller<sup>88)</sup> は出生3日目に胸腺摘出を行なったマウスの皮膚に benzpyrene を塗布し、対照群に比べて皮膚の papilloma が早く発生し、しかもこの papilloma は増大し退縮率は少なく、悪性化の促進を認められたことから腫瘍発生が胸腺と関連性を有することが示された。しかしこの対照群における成績との差異は約180日の観察期間の初期に著しく、晩期には少なくなるとし、Miller はこの事実を benzpyrene (BP) の連続長期間投与によって末期には宿主の免疫学的能力がかなりの程度に低下してきたために基づく結果として説明している。また一方武谷<sup>89)</sup>は methylcholanthrene の注射によって新生時胸腺摘出マウスでは腫瘍の発生が早く、大きく、また発生率の高いことを述べている。横路<sup>90)</sup>も胸腺摘出成熟マウスでも、benzpyrene 皮膚腫瘍の早期発生を確認し、X線照射を併用して免疫機能の失墜を強くするとさらに皮膚腫瘍発生は促進されると述べている。

一方 Maisin<sup>91)</sup>は、逆に、新生仔胸腺の移植あるいはその homogenate の注射を受けたマウスでは methylcholanthrene による皮膚腫瘍の発現率が低下することを述べている。

以上の事実から胸腺摘出による個体の免疫機能低下が、発癌物質のもつ同様の作用<sup>92)</sup>と相まって、宿主の抗原性を異にするものと推定される腫瘍細胞の増殖に寛容性を与え、腫瘍発生の促進が起ると解釈できるであろう。

次に胸腺摘出動物における移植腫瘍の発育に関しては、Martinez<sup>93)</sup>ら、Good<sup>94)</sup>はA系マウスの乳癌(腺癌)を新生時胸腺摘出によって H<sub>2</sub> 抗原の異なる C<sub>3</sub>H マウスに移植することに成功した。また BAL/C 系マウスの多発性骨髄腫を H<sub>2</sub> 抗原は isogenic である DAB/2 系マウスに移植する場合は胸腺摘出を生後40日目に行なっても可能であると報告している<sup>93)</sup>。さらに Miller<sup>69)</sup>によれば、wister 系ラット白血病を新生時胸腺摘出マウスに移植可能であるという。また小野<sup>71)95)</sup>によれば、系特異性を持つ mast cell tumor (Furth) は生後24時間以内に胸腺を受けた他系マウスに高率の移植率を示し、さらに同様操作を行なうことにより、第2宿主系における累代移植も可能であるということを述べている。その他マウスの乳癌、骨髄腫<sup>93)</sup>、ラットの Jensen 肉腫<sup>74)</sup> さらに polyoma 腫瘍<sup>96)</sup> についても胸腺との関連性について報告されている。

ところで可移植性腫瘍を同系動物 (isologous host) に移植する場合にも、同種および異種動物 (homologous and heterologous host) に移植した場合に比

べて反応度に差異があるが、宿主は移植された腫瘍組織に対しなんらかの移植免疫の反応をもって応じていることは十分に推定される。従って胸腺摘出の方法によって移植免疫の低下を起こさせた動物においては、同系移植腫瘍の発育の促進、同種または異種腫瘍の take の上昇、その survival time の延長、時には完全な take による腫瘍死が起り得るであろうことは十分に予想されるところである。

そこで著者は生後1週および2週目の胸腺摘出マウスに対し、健常マウスでは移植率20~30%であった Ehrlich 癌の少数細胞 ( $10^3$  ケ) を腹腔内および皮下に移植して、100%の移植率と腫瘍増殖の促進、平均生存日数の短縮を認めた。とくに生後1週目の摘出群では、異種腫瘍である吉田肉腫の  $10^6$  ケ腹腔内移植で対照群に比して regression の時期が著しく延長している結果を得たが、これらの成績は胸腺摘除による移植免疫の低下に基因するという諸家の成績と一致する。

一方、胸腺摘出によって免疫機能の低下した動物に、胸腺の皮下移植<sup>68)97)</sup>、胸腺をいれた diffusion chamber の腹腔内挿入<sup>98)</sup>、大量の胸腺または脾細胞の注入<sup>99)100)</sup>を行なうと、免疫機能の回復が起ることが知られている。

著者も牛の胸腺抽出液の腹腔内投与および胸腺の皮下移植を胸摘マウスに行ったがいずれの場合でも、移植腫瘍に対する抗移植性の増強を認めた。また異種腫瘍移植に対しても rejection time の短縮を認めた。

次に脾臓と腫瘍増殖との関連性について考察してみたい。脾は血球の生成・破壊、骨髄機能の調節、循環血液量の調節の諸機能を有する他に、Aschoff<sup>101)</sup>、Bieling<sup>102)</sup>等により、網内系の一部として重要な地位にあると報告している。したがって摘脾が一時的にもせよ網内系機能の著しい減退を示すことは従来より指摘され、Nicolら<sup>103)</sup>はマウスに carbon 法で、藤井ら<sup>104)</sup>は犬で、山形ら<sup>105)</sup>は家兎で Congo red 法を用いてこの事実を確認している。

一方田中は<sup>106)</sup>、家兎において Brown-Pearce 腫瘍の増殖が摘脾によって促進されると述べ、これは摘脾によって抗体産生能の低下が促進されるからであろうとしている。さらに Domagk<sup>107)</sup>は、タールを皮膚に塗布された家兎では、脾萎縮、肝細胞変性一肝硬変、並に骨髄の退行変性等の所見を認め、摘脾が腫瘍増殖におよぼす影響に関する多数の実験的研究から、摘脾によってその動物の腫瘍抵抗性一防禦力が減弱し腫瘍の増殖が旺盛となることが判明している。他方間葉系自体あるいはその抽出物をもって癌を治療せんと

する試みは、すでに、Fichera<sup>108)</sup>、Bogomoletz<sup>109)</sup>等多数の人々によって行われ脾、リンパ腺、胸腺および骨髓等の抽出物が、制癌的作用を有することが証明されている。水上<sup>6)</sup>も、脾から産生されると推定されるいわゆる Caspari<sup>110)</sup>の Nekrohormone によって担癌生体の間葉系の生活力を賦活、刺戟せんと試み、家兎における脾動脈結紮により生じる Nekrohormone が生体の網内系を刺戟して、実験的移植腫瘍の増殖が著しく抑制されることを認め、且臨床的にも、末期癌の症例に対して、脾動脈結紮が有効的に働くことを、第17回医学会総会シンポジウムで報告している。

著者も、摘脾によって RES の機能低下が招来されて腫瘍増殖が促進されしかもこの際 RES の機能が回復していると考えられる時期においてもなお同様増殖促進がもたらされることは、脾は腫瘍増殖に当って他網内系組織に対して特殊な地位を占めているのではなからうかとも推測される。一方、脾ホモジネート投与によって、網内系機能の亢進と腫瘍発育抑制の効果を認めた。

## 結 論

腫瘍の増殖に対して、生体の網内系機能がどのように関与しているかを明らかにするために、マウスに種々の薬剤を投与し、あるいは胸腺、脾臓摘出によって網内系の機能を亢進または阻害し、移植腫瘍の増殖状態および宿主側の反応を検索し、次の結論を得た。

1. マウスに腫瘍を移植すると、腫瘍の増殖に伴って網内系の貧食能は低下し、肝・脾重量、体重の減少および胸腺の退縮が著明であった。

2. Zymosan, typhoid-paratyphoid vaccine, Parotin, Solcoseryl 等の物質の投与は、網内系機能の著しい亢進を示し、機能の亢進している時期に腫瘍を移植すると、皮下移植の場合には、腫瘍発育抑制を、また腹腔内移植の場合には腫瘍増殖率の低下ならびに生存日数の延長を認め、さらに少数細胞移植では、平均60%に(最高80%に) regression を認め、明らかに網内系機能の亢進は腫瘍発育抑制に影響をおよぼしているものと考えられる。

3. cortisone-acetate, Perikan ink 等の大量投与では、網内系機能の低下を示し、腫瘍発育の促進がみられた。また少数腫瘍細胞の移植でも、100%移植率を示した。

4. 胸腺剔出群では、生後1週目の幼若期に thymectomy を施行したものでは、少数細胞移植 ( $10^3$ ) でも100%の移植率を示し、また異種腫瘍である吉田肉



腫移植でも、腫瘍の reiection 時期が著しく延長した。

一方胸腺抽出液ならびに胸腺皮下移植では、網内系機能の回復と腫瘍抵抗性を示した。

5. 脾摘出でも、腫瘍増殖の促進がみられたが、脾抽出液投与によって、網内系機能の回復および腫瘍増殖の抑制を認め、脾のもつ抗腫瘍性が推定された。

以上の実験成績から、生体の防禦機転に主役を演ずる網内系が、癌の増殖にも関連を有し、少くとも移植腫瘍の増殖が網内系の機能状態によって少からず影響されるものと考えられる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った恩師水上哲次教授に心から感謝の意を捧げます。さらに種々御教示、御鞭撻下された小坂進講師、野田彰博士、西尾功博士をはじめ、教室諸先生方に謝意を表します。なお、本研究は文部省がん特別研究費の援助を受けている。

## 文 献

- 1) Fromme, A. : Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms, p. 130, Dresden und Leipzig, Theodor Steinkopff, 1953.
- 2) 水上哲次 : 最新医学, 13, 1770 (1958).
- 3) 水上哲次 : 日医新報, 1805, 21 (1958).
- 4) 水上哲次 : 老年病, 3, 746 (1959).
- 5) 水上哲次 : 老年病, 5, 30 (1961).
- 6) 水上哲次 : 臨と研, 39, 247 (1962).
- 7) Stern, K. : Reticuloendothelial Structure and Function (ed. Heller, J.H.), p233, New York, Ronald Press Co., 1960. 8)
- 赤崎兼義・綿貫 勤 : 最新医学, 16, 297 (1961).
- 9) Stern, K. : J. Laborat. Clin. Med., 26, 809 (1941). 10) 山形敏一・三浦清美・結城時男・内海信雄・添田 実・佐藤正次 : 癌, 47, 489 (1956). 11) 水上哲次・小坂 進 : 日医新報, 2264, 17 (1967). 12) 大森幸夫 : 日網会誌, 3, 47 (1963). 13) 川俣健二・立川 勲・里沢孝夫・高田方凱・羽生藤吾・益田貞彦 : 外科治療, 7, 285 (1962). 14)
- 卜部美代志・水上哲次・山本恵一・高野利一郎・網村史郎・宮崎誠示 : 臨外科, 17, 1115 (1962).
- 15) 脇坂順一・弓削静彦・樺木野修郎・大宣味肇 : 外科治療, 11, 505 (1964). 16) 井口潔・犬塚貞光・古沢元之助・福島一彦・池田俊彦 : 外科, 27, 559 (1965). 17) 藤井敬二・高橋俊雄・佐藤 博・佐藤春郎 : 日本癌学会記事, 第21回, 221 (1962). 18) Halpern, B. N., Benacerraf, B. & Biozzi, G. : Brit. J. Exper. Path., 34, 426 (1953). 19) Halpern, B. N., Benacerraf, B. & Biozzi, G. : Brit. J. Exper. Path., 34, 441 (1953). 20) 杉山繁輝 : 血液及組織の新研究と其方法, 第1版, 73頁, 東京, 南江堂, 1942. 21) 小林忠義・影山圭三 (監修) : 病理組織標本の作り方, 第2版, 171頁, 東京, 医学書院, 1964. 22) Sjodin, K., Dalmaso, A. P., Smit, J. M. & Martinez, C. : Transpl., 1, 521 (1963). 23) 野本龜久雄 : 福岡医誌, 56, 208 (1965). 24) 小山良修・藤井儔子 : 動物実験手技, 第3版, 116頁, 東京, 協同医書出版社, 1964. 25) 山形敏一・三浦清美・金子昭雄・菊田 豊 : 最新医学, 17, 1065 (1962). 26) 水上哲次・西尾 功・土原一弘・木藤光彦・藤田光春 : 日本癌学会総会記事, 第25回, 163 (1966). 27) Old, L. J., Clarke, D. A., Benacerraf, B. & Goldsmith, M. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 264 (1950). 28) Halpern, B. N. : Reticuloendothelial Structure and Function (ed. Heller, J. F.), p. 259, New York, Ronald Press Co., 1960. 29) 石橋幸雄・藤井源七郎・関口宗正・芦川和高 : 最新医学, 17, 1102 (1962). 30) Benacerraf, B. & Sebestyem, M. M. : Fed. Proc., 16, 860 (1957). 31) Rowley, D. : Lancet, 1, 232 (1957). 32) Old, L. J., Clark, D. A., Stockert, E., Porter, C. & Orenski, S. W. : Fed. Proc., 21, 275 (1961). 33) Old, L. J., Clarke, D. A., Benacerraf, B. & Goldsmith, M. : Fed. Proc., 19, 208 (1960). 34) Old, L. J., Benacerraf, B. & Clarke, D. A. : Cancer Res, 21, 1281 (1961). 35) Brander, W. T., Clark, D. A. & Stoch, C. C. : Cancer Res, 2, 191 (1957). 36) Bradner, W. T., Clarke, D. A. & Stock, C. C. : Cancer Res., 18, 347 (1958). 37) Bradner, W. T. & Clarke, D. A. : Cancer Res., 19, 673 (1959). 38) Herbut, P. A. & Kramer, W. H. : Cancer Res., 16, 1048 (1956). 39) Toolan, H. W. : Cancer Res., 14, 660 (1954), 40) Toolan, H. W. : Cancer Res., 17, 248 (1957). 41) Toolan, H. W. & Wallac, R. A. : Cancer Res., 18, 698 (1958). 42) Nicol, T. &

- Snell, R. S. : Nature, 174, 554 (1954).
- 43) Nicol, T. & Bilbey, D. L. T. : Nature, 182, 606 (1958). 44) kondo, T. & Moore, G. E. : Cancer Res., 21, 1396 (1961).
- 45) Stern, K. : Cancer Res., 10, 565 (195). 46) Baillief, R. N. : Cancer Res., 16, 479 (1957). 47) Agosin, M., Christen, R., Badinez, O., Gasie, G. Neghme, A., Pizarro, O. & Jarpa, A. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 80, 128 (1952). 48) Baserga, R. & Schubik, P. : Cancer Res., 14, 12 (1954).
- 49) Baserga, R. & Schubik, P. : Science, 121, 100 (1955). 50) Foley, E. J. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 80, 669 (1952).
- 51) Iversen, H. : Acta. path. microbiol. Scand., 41, 273 (1957). 52) Pomeroy, T. C. : Cancer Res., 14, 201 (1954). 53) Sherwin-Weidenreich, R., Herrmann, F. & Rothstein, M. J. : Cancer Res., 19, 1150 (1959). 55) Spain, D. M., Molomut, N. & Novikoff, A. B. : Cancer Res. 8, 581 (1948). 56) Diller, I. C., Beck, L. V. & Blauch, B. : Cancer Res., 8, 581 (1948).
- 57) Gillmann, T., Hathorn, M. & Penn, J. : Brit. J. Cancer, 10, 194 (1956). 58) Marinez, C. & Bittner, J. J. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 89, 569 (1955). 59) Gasic, G. & Gasic, T. : Brit. J. Cancer, 11, 88 (1957). 60) Kaliss, N., Borges, P. R. F. & Day, E. D. : Cancer Res., 14, 210 (1954). 61) Marker, P. C., Baba, T. & Singer, K. : Cancer Res., 20, 1462 (1960).
- 62) Schatten, W. M. : Cancer, 11, 460 (1958). 63) Gillmann, T., Penn, J., Bronks, D. & Roux, M. : Nature, 176, 932 (1955).
- 64) Miller, J. F. A. P. : Lancet, 281 (II), 748 (1961). 65) Miller, J. F. A. P. : Proc. Poy. Soc., London, Biol. Sc., 156, 415 (1962). 66) Archer, O. & Pierce, J. C. : Fed. Proc., 20, 26 (1961). 67) Burnet, M. F. : Brit. Med., (II), 807 (1962).
- 68) Miller, J. F. A. P. : Ann. N. Y. Acad. Sc., 99, 340 (1962). 69) Miller, J. F. A. P. : The Thymus in Immunobiology (ed. Good, R. A. & Gabrielsen, A. E.) 1st ed. p. 436, New York, Hoeber Med. Div. Harper & Row, Publishers, (1964).
- 70) Parrot, D. M. V. : Nature, 195, 347 (1962).
- 71) 小野三郎 : 日血会誌, 27, 166 (1964).
- 72) 大藤 真・有森 茂 : 日血会誌, 27, 176 (1964). 73) 武谷健二 : 医学のあゆみ, 54, 113 (1965). 74) Pasternak, G., Graffi, A., Hoffmann, F. & Horn, K. H. : Nature, 203, 307 (1964). 75) Klein, G., Sjögren, H. O., Klein, E. & Hellström, K. E. : Cancer Res., 20, 1561, 1861 (1960).
- 76) Möller, G. : Nature, 204, 846 (1964). 77) Yoshida, T. O. : Jap. J. Exper. Med., 35, 115 (1965). 78) Prehn, R. T. : Ann. N. Y. Acad. Sc., 101, 107 (1962).
- 79) Sachs, L. : Exper. Cell Res., 24, 185 (1961). 80) Sjögren, S. O. : J. Nat. Cancer Inst., 32, 361, 375, 645, 661 (1964).
- 81) Berman, L. D. & Rowe, W. P. : J. Exper. Med., 121, 955 (1965). 82) Khera, K. S., Ashkenazi, A., Rapp, F. & Melnik, J. L. : J. Immunol., 91, 604 (1963).
- 83) Rope, J. H. & Rowe, W. P. : J. Exper. Med., 121, 121 (1964). 84) Prehn, R. T. : J. Nat. Cancer Inst., 31, 791 (1963).
- 85) De Maeyer, E. & De Maeyer-Guignard, J. : J. Nat. Cancer Inst., 32, 1317 (1964).
- 86) 西塚泰章 : 最新医学, 20, 2718 (1965).
- 87) 武谷健二・森 良一 : 科学, 35, 371 (1965).
- 88) Miller, J. F. A. P., Grant, G. A. & Roe, F. J. C. : Nature, 199, 920 (1963).
- 89) Takeya, K., Mori, R. & Nomoto, K. : Proc. Japan Acad. : 41, 198 (1965). 90) 横路謙次郎 : 日血会誌, 27, 189 (1964).
- 91) Maisin, J. F. H. : Nature, 202, 202 (1964). 92) Prehn, R. T. : J. Nat. Cancer Inst., 31, 791 (1963). 93) Martinez, C., Dalmaso, A. P. & Good, R. A. : The Thymus in Immunobiology (ed. Good, R. A. & Gabrielsen, A. E.) 1st ed. p. 465, New York, Hoeber Medical Division, Harper & Row, publishers, (1964).
- 94) Good, R. A., Dalmaso, A. P., Martinez, C., Archer, O. K., Pierce, J. C. & Papdrmaster, B. W. : J. Exper. Med., 116, 773 (1963).
- 95) 小野三郎 : 癌の臨床, 12, 192 (1966).
- 96) Ting, R. C. & LawL. W. : J. Nat. Can-

- cer Inst., 34, 521 (1965). 97) **Dalmasso, A. P., Martinez, C., Sjodin, K. & Good, R. A.** : J. Exper. Med., 118, 1089 (1963).
- 98) **Osoba, D. & iMiller, J. F. A. P.** : J. Exper. Med., 119, 177 (1964). 99) **Hilgard, H. R., Yunis, E. J., Sjodin, K., Martinez, C. & Good, R. A.** : Nature, 202, 668 (1964). 100) **Yunis, E. J., Hilgard, H., Sjodin, K., Martinez, C. & Good, R. A.** : Nature, 211, 784 (1964). 101) **Aschoff, L** : Ergeb. Inn. Med. 26, 1 (1924). ( 8), 105) より引用). 102) **Bieling, :** Zschr. Immunit.forsch., 38, 193 (1923). ( 106) より引用). 103) **Nicol, T., Bilbey, D. L. J. & Ware, C. C.** : Nature, 182, 534 (1958).
- 104) **藤井高明・笹臨敏郎・与奈原良夫・北川美知夫** : 日血会誌, 20, 274 (1957). 105) **山形敏一・三浦清美** : 日網会誌, 4, 26 (1964).
- 106) **田中 聰** : 岡山医会誌, 71, 2423 (1959).
- 107) **Domagk, G.** : Handbuch der allgemeine Pathologie, IV/3, p. 242, Berlin, Springer-Verlag, 1956. 108) **Fichera, G.** : Endogene Faktoren in der Tumorgenese und der heutige Stand der Versuche einer biologischen Therapie, Berlin, Springer-Verlag, 1934. ( 6)より引用). 109) **Bogomoletz, A.** : Zschr. Krebsforsch., 50, 433 (1943). ( 6)より引用). 110) **Caspari, W. u. Flörek, H.** : Zschr. Krebsforsch., 30, 546 (1932).

## A b s t r a c t

In order to clarify the role of the reticuloendothelial system of organism in tumor growth, process of implanted tumor development and host reaction were investigated in mice under the condition of the reticuloendothelial activation or inactivation by the administration of various drugs and thymectomy or splenectomy.

1. Phagocytotic activity of the reticuloendothelial system decreased in parallel with the development of implanted tumor. Weight loss, decrease in hepatic and splenic weight and atrophy of the thymus were outstanding.

2. Reticuloendothelial function was remarkably activated by the administration of Zymosan, Typhoid-paratyphoid vaccine, Parotin or Solcoseryl. When tumor was implanted in a stage of reticuloendothelial activation, inhibition of subcutaneous tumor growth and decrease in growth rate and prolongation of survival time in intraperitoneal tumor could be observed, positively suggesting the influence of reticuloendothelial action on inhibition of tumor growth.

3. Administration of cortisone acetate or Perikan ink of large dose resulted in decrease in reticuloendothelial function with further resulting enhancement of tumor growth and high incidence of "take" even with implantation of a small number of tumor cells.

4. When thymectomy was performed in infant mice, tumor rejection was prolonged in heterologous tumor implantation. In this case, take was 100 per cent in implantation of small number of tumor cells, showing decrease in defense power against tumor. On the other hand, improvement of reticuloendothelial function and inhibition of tumor growth could be observed by the administration of thymus extract or thymus transplantation.

5. When splenectomy was performed, decrease in reticuloendothelial function and enhancement of tumor growth were similarly observed. However, from the finding of improvement of reticuloendothelial function and inhibition of tumor growth by administration of spleen extract, antitumoral activity of the spleen could be presumed.

From above mentioned experimental results, it is assumed that enhancement of tumor growth in the hosts is caused by the decrease in vitality of the reticuloendothelial system that largely participates in the defense mechanism of the organisms.

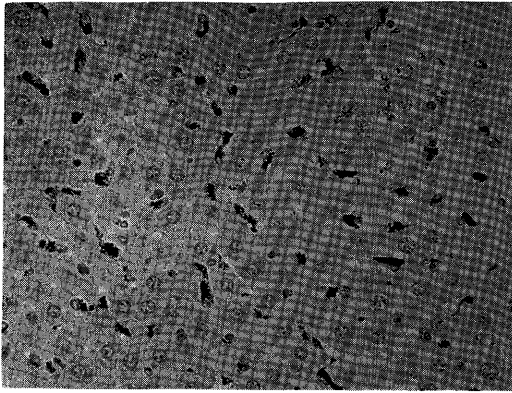


写真1：対照例．墨粒注入1時間後，肝星細胞に墨粒  
攝取像がみられる．(HE×150)

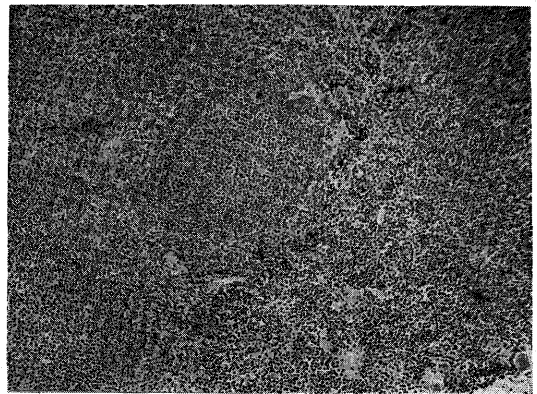


写真2：対照例．赤脾髄に同様な貪食像がみられる．  
(HE×50)

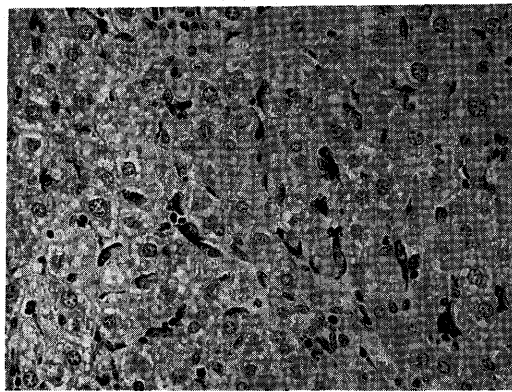


写真3：ザイモザン投与例．同1時間後，著明な墨粒  
攝取像をみる．一部には腫大した飽食状の星細胞も  
認められる．(HE×150)

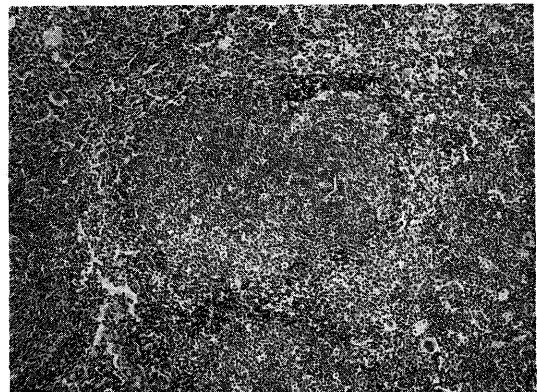


写真4：ザイモザン投与例．対照群に比して著しい貪  
食像および濾胞の肥大がみられる．(HE×50)

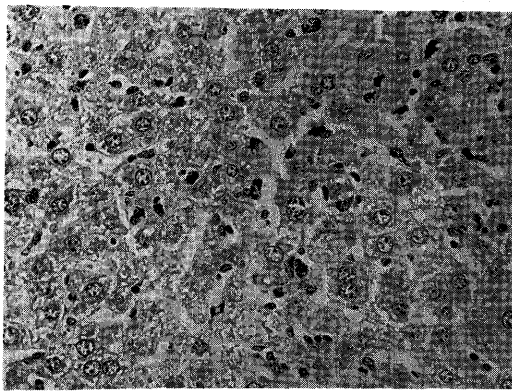


写真5：コーチゾン投与例．同1時間後，貪食像は前  
2者に比し微弱である (HE×150)



写真6：コーチゾン投与例．肝星細胞同様赤脾髄の貪  
食像は微弱である．(HE×50)

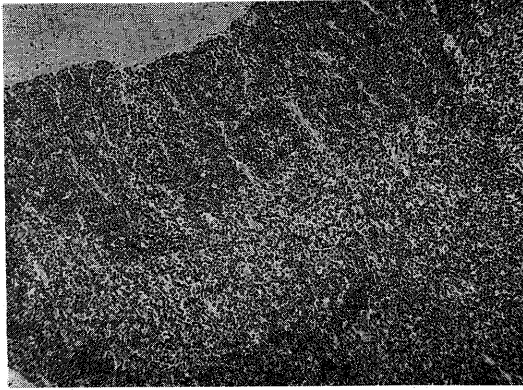


写真7：生後6週目の正常マウスの胸腺。(HE×50)

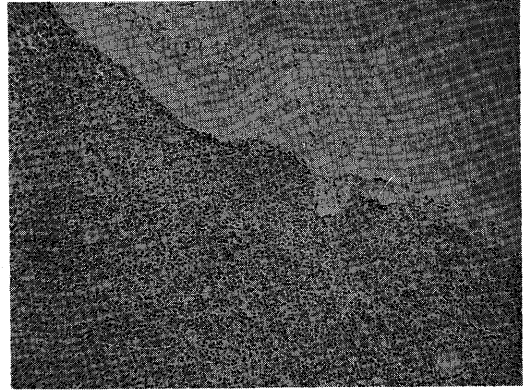


写真8：腫瘍移植15日目のマウス胸腺。対照群に比して著しい萎縮と fibrosis がみられる (HE×50)

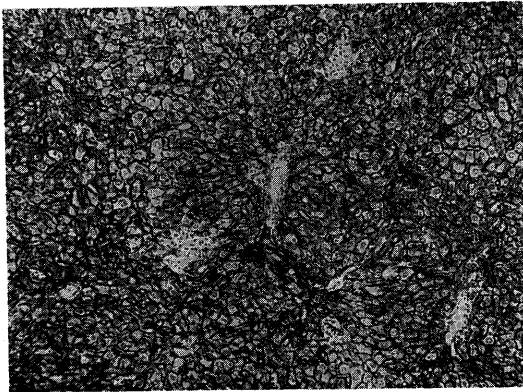


写真9：ザイモザン投与例。肝のアルカリフォスファターゼ染色，黒染した陽性細胞がみられる。(×50)

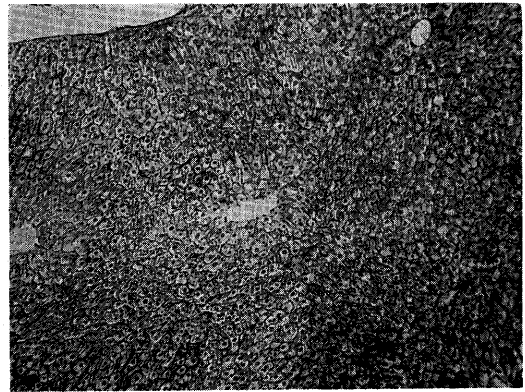


写真10：コーチゾン投与例。写真9に比して染色度が弱い。(×50)

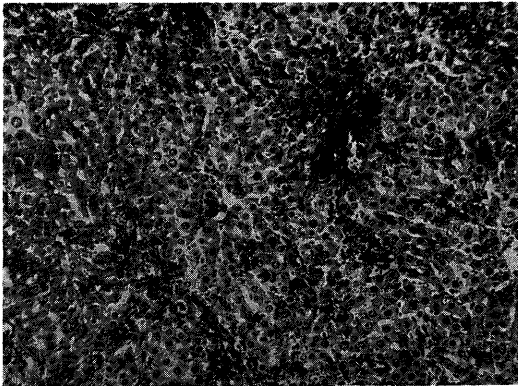


写真11：ザイモザン投与例。酸フォスファターゼ染色により，陽陽性細胞が黒く染まっているのがみられる。(×50)

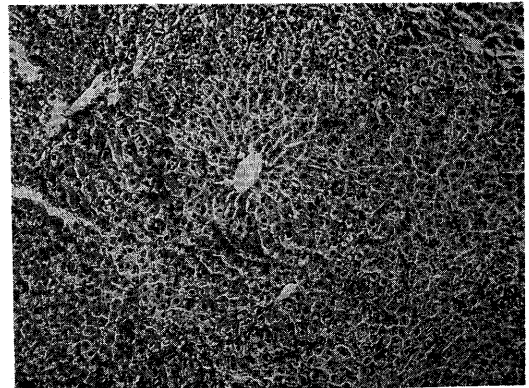


写真12：コーチゾン投与例。写真11に比して染色度が弱い。(酸フォスファターゼ染色，×50)