

## 腫瘍の発生、増殖と間葉系組織との関係についての実験的研究

金沢大学医学部第一外科学教室(主任 卜部美代志教授)

宮崎 誠 示

(昭和39年11月7日受付)

本論文の要旨は昭和34年日本癌学会第18回総会、昭和35年同第19回総会、および昭和39年同第23回総会において発表された。

一般に上皮性組織が高度の機能を有しているのに比べて、間葉系組織は分化度が低く、より原始的な機能を有している。そして、上皮性組織の栄養供給や代謝過程にも種々の影響を与えているものとされている。

間葉系組織が生体の各種の防禦機転において重要な役割を演じていることは多言を要しないところである。いま、内因性および外来性の種々の *noxa* の作用を受けて悪変した生体固有の細胞が癌として顕現する場合、当然この間葉系組織の参与を必要とし、この際間葉系組織の *vitality* の如何によつてその発生、増殖が左右されることは推定に難くない。

すでに Fromme<sup>14)</sup> はいわゆる *stress* や癌原性物質などの *noxa* によつて間葉系組織の生活力 (*vitality*) が消耗し組織平衡の破綻が招来され、癌が発生、増殖すると述べている。また、Schober<sup>45)</sup> は *benzpyrene* によるマウスの皮膚癌の発生実験で、その発癌過程には上皮性増殖に先行する血管系の間葉組織の破壊現象が重要な役割を演じていることを指摘している。また、Southam<sup>48)</sup> は免疫学的見地から、炎症と新生物との化学療法に対する反応の差には、生体の防禦力が密接に関連性を有しているものであろうとし、生体が臨床的、実験的に悪性腫瘍の発生、増殖に抵抗する機能を有していることを認めている。一方、形態学的立場から、今井ら<sup>26)</sup> は人癌組織の間質結合織についての研究で、癌の簇出性発育先端部における間質結合織新生は抗癌反応の直接あるいは間接の現われであると結論している。

実際、臨床的に癌の発生、増殖において個体による差異が認められ、ひとしく癌であつてもその経過の様でないことはしばしば経験されるところである。このような差異の生ずるゆえんには、個体あるいは臓器の癌に対する防禦力如何によつて左右されるものと想

定される。これらの研究の一環として Stern<sup>51)</sup> や山形ら<sup>57)</sup> は臨床的に Adler-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細網内皮系 (RES) 機能が低下していることを示している。また、山形らは胃癌症例で腫瘍剔出により病勢の軽快するものは一般に RES 機能が亢進すると述べている。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 機能の減退を来たした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ではある。何れにしても、RES は癌の増殖と密接な関連性を有していて、ことにその機能の障害は癌の増殖に有利に働くものと考えられる。

このような観点から著者は実験的に種々の方法で間葉系組織に侵襲を加えて、それが癌原性物質による腫瘍発生や移植腫瘍の増殖にどのように影響するかを明らかにせんとした。すなわち、*cortisone* 投与と *trypan blue* 充填、およびそれらの合併処置により直接間葉系組織を阻害し、癌原性物質投与による実験的肺腫瘍の生成状態を観察した。さらに、神経系を遮断することによつて間接的に間葉系組織を阻害し、実験腫瘍の発生、増殖を検討した。すなわち、中枢神経系として物質代謝の支配中枢と考えられている大脳線状体を電気凝固、稀釈昇汞水注入、あるいは平流電気分解によつて破壊した場合の移植腫瘍の増殖について検索するとともに、末梢神経系では、一側の坐骨神経を切断した場合、その支配領域の後肢において癌原性物質塗布を行ない、間葉系組織と発癌との関係について追求した。その結果、発癌、癌増殖と間葉系組織との関連性について興味ある所見を得たので、ここに報

Studies on the Relation of Mesenchymal Tissue to the Development and Growth of the Tumor. Seiji Miyazaki, Department of Surgery (Director: Prof. M. Urabe), School of Medicine, Kanazawa University.

告する。

### I. 薬剤による間葉系組織障動物における 実験的肺腫瘍の発生増殖

cortisone 過剰投与, trypan blue 充填, あるいはそれらの合併処置を行なったラットの気管内へ亜硫酸, 20-methylcholanthrene (MC) または 3,4-benzopyrene (BP) を注入し肺に起る変化について検索した。

#### 実験材料並びに方法

##### i) 間葉系組織の阻害方法

cortisone 処置 :—cortisone acetate 25% 水性懸濁液 0.2cc (5mg) を1回投与量とした。癌原性物質注入の1週間前より開始して, 週2回宛3週間, 計30mg を右大腿筋肉内に注射した。

trypan blue 処置 :—1% trypan blue 生理的食塩水溶液 2cc (20mg) 宛4回, 計80mg を癌原性物質注入の2週間前より開始して, 以後6週間にわたり左大腿筋肉内に注射した。

cortisone および trypan blue 合併処置 :—上記の処置を合併して行なった。

対照 :—生理的食塩水 0.2cc 宛, cortisone 処置と同様の方法で注射した。

##### ii) 癌原性物質の投与方法

生後30日, 体重130~150gの雑系雄ラットを ether 麻酔下に固定し, 0.5cc ツベルクリン注射筒に連結した尖端の鈍な長い注射針を直接経気道的に右気管支内へ挿入し, 癌原性物質の一定量を表1に従って注入した。癌原性物質としては亜硫酸 (Merck), 20-methylcholanthrene (Light) および 3,4-benzopyrene (Light) を使用し, olive oil に懸濁または溶解した。各癌原性物質の2回注入終了後は oroton oil (Merck) の3% olive oil 混合液 0.02cc を2週間に1回の割合いで計4回, 同様の方法で注入した。対照群はすべて olive oil のみを0.02cc 宛注入した。

##### iii) RES 機能測定法

cortisone acetate 25% 水性懸濁液 0.2cc (5mg)

を隔日に3回, 計15mg 投与して終了後3日目に congo red index を測った。trypan blue は1%生理的食塩水溶液 2cc (20mg) を3日間隔で2回投与され, 10日後血中の trypan blue 濃度が減少してから congo red 法を施行した。対照群は生理的食塩水 0.2cc を隔日に3回, 皮下に注射した。congo red index は Adler および Reimann<sup>2)</sup> の原法を改め次の方法で測定した。1% congo red 生理的食塩水溶液の体重100gあたり0.1ccを一測の股静脈より注入し, 4分後および6分後に対側の股静脈より, 5% クエン酸ソーダを0.05cc 入れた注射器で正確に0.5ccまで採血する。血清を分離して, その0.2ccに水を加えて1.6ccとし, 光電比色計で560Åの下に比色した。

$$\text{congo red index} = \frac{\text{60分後の血清 congo red 濃度}}{\text{4分後の血清 congo red 濃度}} \times 100$$

#### 実験成績

ラットは cortisone または trypan blue 注射によって著しい衰弱を来し, 体重も急激に減少する。この変化は cortisone と trypan blue とを合併処置した群において特に著しい。しかし, 処置が終了すると体重は次第に旧に復し, 動物はさらに生長を続けた。動物は癌原性物質または croton oil の気管内注入操作によつても衰弱するが, その程度は軽く約3~4日で恢復した。

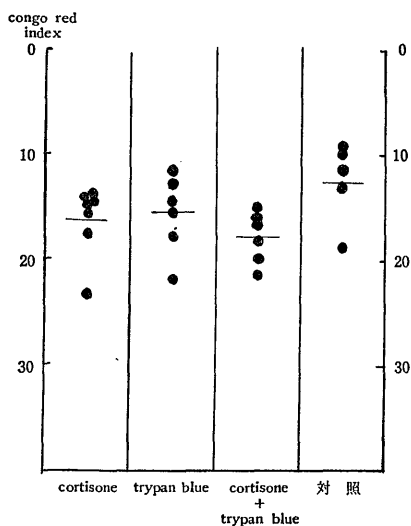
cortisone および trypan blue 処置による congo red index は図1に示す如くである。対照ラットの congo red index は9.3~18.8%, 平均12.5%であるが, cortisone または trypan blue 処置によつてはそれぞれ平均16.3, 15.6%と高く, 両者合併処置では平均17.8%でさらに高値を示し, RES 機能の低下が認められた。

組織学的には皮下結合織をはじめ肝臓, 脾臓の間質などいわゆる間葉系由来の組織に色素を取り入れた貪食細胞の出現と, 間質細胞成分の減少, 線維の粗糲化が認められた。それらの変化は, 気管内に癌原性物質を注入して4~5週目に最も強く, 動物の死亡率もこの時期に大きい。

表1 癌原性物質の投与方法

	濃度 (olive oil)	1 回 量	回 数	総 量
亜 硫 酸	0.25%	0.04cc (0.1mg)	2	0.2mg
methylcholanthrene	0.5 %	0.04cc (0.2mg)	2	0.4mg
benzpyrene	0.5 %	0.04cc (0.2mg)	2	0.4mg

図1 cortisone または trypan blue 処置  
ラットの RES 機能 (congo red index)



癌原性物質注入肺には、多少とも気管支や血管周囲に炎症性的変化が認められ、対側肺葉にも及んでいた

(写真1)。死亡動物の死因の多くは気管支炎ないしは肺炎と推定された。10週をこえる頃より気管支上皮細胞の扁平上皮化生が現われ(写真2)、扁平上皮化生より低率ではあるが、肺上皮の腺様化生およびそれらが周囲組織へ侵入増殖している像も認められた(写真3)。表2, 3, 4には全処置に耐えて生存した動物について組織学的検索を行なった結果を一括して示した。cortisone または trypan blue で処置した群においては、炎症の程度は著しく強度であり、化生の頻度も大であり、またこれらの群においては増殖性的変化を認め得た。80日目に死亡した cortisone と trypan blue とを合併処置したラットに、すでに強度の細胞異型性と増殖の所見を示したものがある(写真4)。しかし、一般に cortisone と trypan blue とを合併処置した群では、炎症は強度に惹起されていたが、化生増殖像は予期したほど強くは認められなかった。

各癌原性物質の肺に対する作用を比較すると、亜硫酸は催炎作用が強く、cortisone または trypan blue で処置したものでは80%以上に高度の肺炎症状をもた

表2 亜硫酸を気管支内に注入したラットにおける肺の組織学的変化(観察期間217日)

処 置	動物数	炎症性変化	気管支上皮扁平上皮化生	腺 様 化 生	浸潤性増殖性変化
cortisone	29	24 (82.8%)	12 (41.4%)	2 (6.9%)	1
trypan blue	5	5 (100.0%)	2 (40.0%)	0 (0%)	0
cortisone+trypan blue	14	12 (85.7%)	4 (28.6%)	1 (7.1%)	1
対 照 (生 食 水)	14	9 (64.3%)	6 (42.8%)	0 (0%)	0
対 照 olive oil 注入	9	1 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0

表3 Methylcholanthrene を気管支内に注入したラットにおける肺の組織学的変化  
(観察期間103日)

処 置	動物数	炎症性変化	気管支上皮扁平上皮化生	腺 様 化 生	浸潤性増殖性変化
cortisone	19	15 (78.9%)	7 (36.8%)	3 (15.8%)	1
trypan blue	6	4 (66.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1
cortisone+trypan blue	8	5 (62.5%)	0 (0%)	1 (12.5%)	1
対 照 (生 食 水)	10	5 (50.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0
対 照 olive oil 注入	5	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0%)	0

表4 Benzpyrene を気管支内に注入したラットにおける肺の組織学的変化(観察期間103日)

処 置	動物数	炎症性変化	気管支上皮扁平上皮化生	腺 様 化 生	浸潤性増殖性変化
cortisone	18	13 (72.2%)	2 (11.1%)	7 (38.9%)	2
trypan blue	16	12 (75.0%)	3 (18.8%)	5 (31.3%)	1
対 照 (生 食 水)	19	8 (42.1%)	0 (0%)	3 (15.8%)	0

らした。これに対し、MC または BP は炎症像を60~80%に惹起し、細胞の異型増殖ことに腺様化生を比較的高度に惹起した。

小 括

cortisone または trypan blue の注射により、ラットの RES 機能は障害され、癌原性物質の気管支内注入による肺の変化も著しく惹起される。ことに cortisone と trypan blue とを併用した群において炎症像が高度であつた。一方、細胞の異型化は cortisone または trypan blue の群に多く現われ、非可逆的増殖もこれらの群に限つてみられた。しかし、cortisone と trypan blue とを合併処置した群では炎症は強くみられたが、細胞の化生増殖は軽度であつた。MC または BP は亜硫酸よりも炎症像の惹起が軽度であつたが、細胞の増殖性変化を高度に惹起した。

II. 線状体破壊ラットにおける吉田肉腫皮下腫瘍の増殖

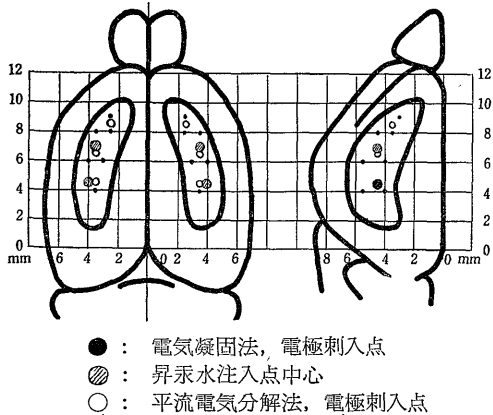
電気凝固法、稀釈昇汞水注入法、あるいは平流電気分解法によつてラットの大脳線状体を破壊し、皮下に移植した吉田肉腫細胞の増殖について検索した。

実験材料並びに方法

i) ラット大脳線状体の計測

150 g の雑系雄ラットの脳を Müller 氏液に1月間固定し、celloidin に包埋した。標本を 25μ の前額断、矢状断、および水平断連続切片として Weigert-Pal 氏染色法を行なつた。矢状縫合と人字縫合との交点を規準として肉眼的、顕微鏡的に線状体の位置と大きさを計測し<sup>20) 21) 31)</sup>、投影図を作製した(図2)。

図2 線状体破壊部位



ii) 脳の破壊法

電気凝固法：—電極は enamel で被覆した直径 0.15 mm の stainless steel 線の尖端 1.0 mm を露出、研磨して作成された。これを線状体の各部に挿入し、高周波電気凝固装置に連結し、30mA 10秒間通電した。1回の刺入による凝固壊死巣の大きさは直径約 1~1.5mm に達する(写真5)。

稀釈昇汞水注入法：—10万倍昇汞水溶液 0.015cc ~0.020cc を 1/4mm 径の針をつけた微量注射器で徐々に注入した。この量では脳孔を形成することなく約 1.5mm<sup>3</sup> の範囲に神経細胞の変性を作成しうる<sup>35) 54)</sup>(写真6)。

平流電気分解法：—線状体に挿入した上記電極を tester と直列に連結した booster の陽極につなぎ、陰極を体の他部につないで、1mA 20秒間通電した。陽極より発生する H<sub>2</sub> gas の物理的破壊力と NaCl の電解のために生ずる NaOH の化学的破壊力によつて直径約 2 mm の破壊巣を得ることができる(写真7)。

対照：—実験群と同様に麻酔下に固定し、単に数個の穿頭を行なつたものを対照ラットとした。

iii) 実験方法

150 g 前後の雑系雄ラットを Ravonal (50 mg/kg wt.), ether 開放点滴麻酔の下に東大脳研式脳定位固定装置に固定する。予め計測した破壊部位に一致して頭蓋に小孔を開け電極または注射針を挿入し、上記各法によつて目的の部位を破壊した。破壊部位は表5, 6, 7および図2, 3に示す通りである。

各動物に線状体破壊手術を加えた後約2週間目に右

図3 平流電気分解法による大脳皮質、視床下部および小脳の破壊部位

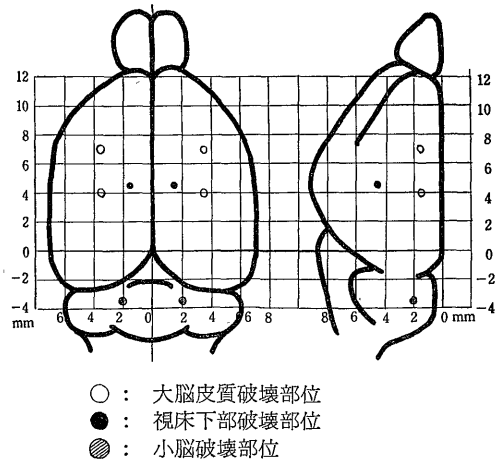


表5 電気凝固法による線状体破壊部位の計測

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
前 額 方 向	9.0	8.0	8.0	8.0	8.0	6.0	6.0	6.0	6.0	4.0	4.0mm
側 方	2.5	2.5	2.5	3.5	3.5	3.0	3.0	4.0	4.0	3.5	3.5
垂 直 方 向	3.0	3.5	4.5	3.5	4.5	4.0	5.5	4.0	5.5	4.0	5.5

表6 昇永水注入法及び平流電気分解法による線状体破壊部位の計測

	昇永水注入法		平流電気分解法		
	1	2	1	2	3
前額方向	7.0	4.5	8.5	6.5	mm 4.5
側 方	3.5	4.0	2.5	3.5	3.5
垂直方向	4.5	4.5	3.5	4.5	4.5

表7 平流電気分解法による大脳皮質、視床下部及び小脳破壊部位の計測

	大 脳 皮 質		視床下部	小 脳
	1	2	1	1
前額方向	7.0	4.0	4.5	mm -3.5
側 方	3.5	3.5	1.5	2.0
垂直方向	1.5	1.5	4.5	2.0

腰部皮下に吉田肉腫細胞約500万~600万個(生食浮遊液 0.2~0.5cc)を接種した。手術後2週間以内に死亡したものと、衰弱の基だしかつたものは実験より除外した。

実 験 成 績

両側の線状体、大脳皮質、視床下部、および小脳を平流電気分解法によつて破壊したラットと穿頭のみを行なつたラットとについて congo red index を検した結果は図4に示す如くである。穿頭のみ群では平均21.0%であるが、視床下部、大脳皮質、および小脳破壊群ではそれぞれ平均 28.2、25.3、26.1% と高値を示し、線状体破壊群では平均46.1%と著しい高値を示した。

表8は両側の線状体を電気凝固あるいは稀釈昇永水注入によつて破壊したラットにおける吉田肉腫皮下腫瘍(細胞数 500万個接種)の増殖を腫瘍の長径×短径(cm<sup>2</sup>)によつて示した。腫瘍は接種後3日目頃より肉眼的に結節として発現し、6日目頃までの大きさは各群について大差ををささない。しかし、8日目頃より線状体破壊群においては急激に大きさを増し、対照群との差も著しくなり、12~14日目に最大に達する。対

図4 線状体またはその他の部位を破壊したラットの RES 機能 (congo red index)

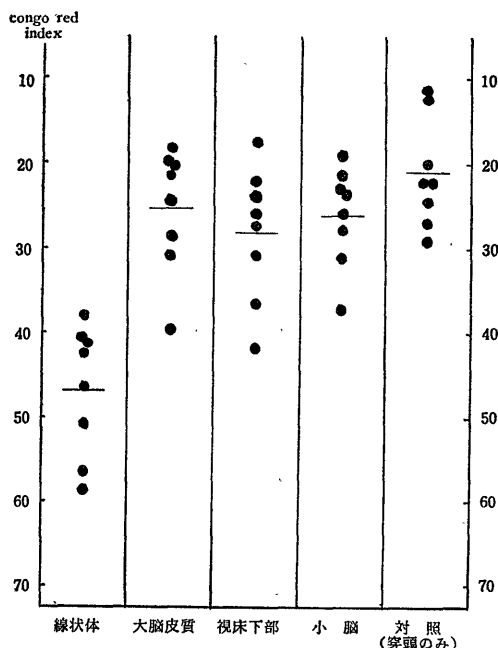
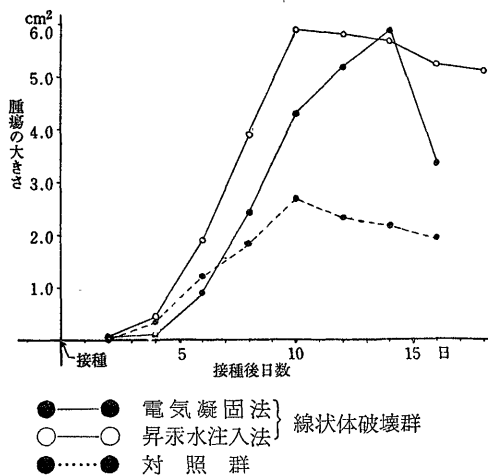


図5 線状体破壊ラットにおける吉田肉腫皮下腫瘍の平均増殖曲線(細胞 500×10<sup>4</sup>個)(長径×短径 cm<sup>2</sup>)



照群においては10日目に最大の大きさに達するが、その発育度は常に低い。その後いずれの群においても徐々に退縮の傾向を示した。図5は各群における腫瘍の大きさの平均値でもつて腫瘍発育の推移を図示したものである。16日間の観察で対照群においては死亡例はなかったのに対し、線状体破壊群においてはその過半数に腫瘍死があつた。腫瘍増殖の程度には破壊方法による著明な差を認めなかつた。

次に、両側および一側の線状体を電気凝固法により破壊したラットに吉田肉腫細胞を600万個皮下に接種した結果は表9に示される如くである。図6は平均腫瘍増殖曲線を示しているが、線状体破壊群と対照群と

の間の差は著明である。ことに対照群においては10日目頃に腫瘍が最大の大きさに達するのに対し、線状体破壊群においては、腫瘍増殖曲線の peak が左へずれ、3週間以内にほとんどが死亡するのが特徴的である。30日以上生存したラット (No. 61, 72) で進行的に腫瘍の大きさを増大したものがあつた。穿頭のみを行つた例においては腫瘍の増殖率には認むべき変化がなかつた。一側線状体破壊による左右の差も著明ではなかつた。

次いで、両側の線状体、視床下部、大脳皮質、および小脳を平流電気分解法によつて破壊し、吉田肉腫細胞500万個を皮下に接種する実験を行い、その結果

表8 線状体破壊ラットにおける吉田肉腫皮下腫瘍の増殖 (細胞  $500 \times 10^4$  個)  
(長径  $\times$  短径  $\text{cm}^2$ )

移植後日数 動物番号	2	4	6	8	10	12	14	16	18日
a) 線状体破壊群 (電気凝固法)									
2 4	0	0	1.50	3.91	4.75	3.96	3.78	3.40	
2 9	0.01	0.09	0.36	1.56	2.40	3.42	2.88	3.24	
3 3	0	0.01	0.72	1.68	6.20	8.60	11.02	—	
3 4	0	0.06	0.56	2.72	4.84	—	—	—	
3 6	0.01	0.08	0.49	1.95	3.91	6.72	—	—	
3 7	0.06	0	0.12	1.32	3.78	2.89	—	—	
3 8	0.01	0.63	2.38	3.90	4.20	—	—	—	
平均	0.01	0.12	0.88	2.43	4.29	5.20	5.89	3.32	
b) 線状体破壊群 (昇水注入群)									
3 9	0.04	0.42	2.40	5.67	4.86	—	—	—	—
4 0	0.01	0.80	1.56	4.83	—	—	—	—	—
4 1	0.01	1.10	1.50	2.89	4.80	7.02	8.41	—	—
4 2	0.01	0.56	2.38	3.91	5.13	3.22	2.94	2.38	2.64
4 3	0	0.04	1.69	4.20	7.54	6.60	—	—	—
4 4	0.01	0.42	1.96	2.55	4.86	6.60	3.99	3.42	2.72
4 5	0.02	0.49	2.28	4.86	5.76	—	—	—	—
4 6	0.01	0.02	1.43	3.30	5.06	5.75	6.50	7.83	7.37
4 7	0.01	0.09	1.90	3.03	5.60	4.50	6.72	7.36	9.24
平均	0.01	0.44	1.90	3.92	5.91	5.81	5.71	5.22	5.14
c) 対 照 群									
k 1	0	0.20	0.50	1.08	0.90	0.70	0.60	0.50	
k 3	0	0.30	0.65	0.88	0.88	0.60	0.14	0.10	
k 5	0	0.09	0.72	1.56	2.72	1.44	0.64	0.48	
k 7	0	0.04	1.80	0.88	3.00	1.92	3.12	2.88	
k 11	0.01	0.81	1.82	2.89	3.61	3.78	2.56	2.10	
k 14	0.01	0.64	1.69	3.78	5.00	5.40	6.16	5.72	
平均	0	0.34	1.20	1.84	2.68	2.31	2.20	1.96	

を表10に示した。線状体破壊群においては腫瘍の増殖が著明であり、増殖曲線の peak はやはり11~14日目頃に認められる(図7)。これに対し大脳皮質あるいは小脳を破壊したものにおいては、穿頭のみを行なつ

た対照群におけるとほとんど同じ程度の低い増殖を示す。しかし、視床下部破壊群においては、それらよりやや腫瘍の増殖が促進される。腫瘍死に至つた動物も線状体破壊群および視床下部破壊群において多い。腫瘍

表9 両側及び一側線状体破壊ラットにおける吉田肉腫皮下腫瘍の増殖(細胞  $600 \times 10^4$  個)  
(長径×短径  $\text{cm}^2$ )

移植後 日数 動物 番号	4	7	9	11	14	17	21	25	29	34	41日
a) 両側線状体破壊群平均											
61	0.01	5.32	5.32	7.75	8.96	7.83	11.55	14.80	26.68	25.85	—
62	0.35	6.00	7.25	8.12	—	—	—	—	—	—	—
65	0.16	3.04	4.83	7.54	5.25	—	—	—	—	—	—
66	0.64	3.06	5.06	5.29	3.96	—	—	—	—	—	—
68	0.42	5.25	6.00	—	—	—	—	—	—	—	—
平均	0.32	4.53	5.68	7.17	6.06						
b) 左側線状体破壊群											
71	0	1.95	4.68	6.21	6.00	—	—	—	—	—	—
72	0	1.82	2.88	3.24	7.02	9.10	11.90	19.78	30.78	29.00	—
73	0	3.96	5.75	8.40	9.74	16.72	17.10	—	—	—	—
74	0.01	1.43	2.80	6.00	9.86	11.20	—	—	—	—	—
75	0.09	2.66	3.23	5.72	7.20	7.20	—	—	—	—	—
77	0.01	1.96	4.40	5.06	7.02	8.37	7.56	5.25	—	—	—
平均	0.02	2.29	3.99	5.77	7.81	10.52					
c) 右側線状体破壊群											
80	0	4.32	5.28	4.40	—	—	—	—	—	—	—
81	0.06	3.64	6.24	7.20	5.00	—	—	—	—	—	—
82	0	3.60	7.75	8.68	4.83	—	—	—	—	—	—
83	0	4.20	7.02	5.04	—	—	—	—	—	—	—
85	0.01	2.80	7.54	9.18	9.72	9.24	—	—	—	—	—
88	0.02	4.14	5.50	6.48	8.40	8.40	4.60	—	—	—	—
89	0.01	2.24	4.50	5.40	6.40	4.14	3.45	—	—	—	—
平均	0.02	3.56	6.23	6.62	6.87	7.26					
d) 穿 頭 群											
k 22	0	2.52	4.00	3.96	3.96	3.61	1.69	0	0	0	0
k 23	0.01	2.40	4.94	5.20	5.25	5.94	5.06	1.30	0	0	0
k 24	0.01	1.56	2.21	1.96	1.96	1.44	2.38	0	0	0	0
k 25	0.02	2.64	3.52	4.50	3.00	3.00	3.36	1.68	0	0	0
k 26	0.15	3.20	3.84	4.18	4.08	3.74	—	—	—	—	—
k 27	0.16	2.10	2.10	—	—	—	—	—	—	—	—
k 28	0.06	1.56	3.06	3.42	2.89	2.56	3.80	3.60	0	—	—
k 29	0.56	5.29	5.29	4.80	2.89	2.89	1.04	0	0	0	0
平均	0.12	2.66	3.62	4.01	3.43	3.31	2.89	1.10	0	0	0

e) 対 照 群 (無処置)											
k 30	0	4.12	4.12	3.36	3.74	2.94	2.73	0	0	0	0
k 32	0.09	4.40	4.62	3.06	2.25	3.06	1.80	2.40	2.89	2.72	3.23
k 33	0.09	3.42	3.80	4.83	3.42	—	—	—	—	—	—
k 34	0.30	1.69	2.70	3.78	3.06	2.66	2.10	1.69	—	—	—
k 35	0.04	2.88	3.23	3.42	2.38	2.89	1.43	1.96	2.08	1.04	0.25
k 36	0.04	1.00	2.89	4.14	2.80	4.37	—	—	—	—	—
k 37	0.01	1.82	2.34	—	—	—	—	—	—	—	—
k 38	0	0.32	5.52	3.42	2.88	1.69	1.69	1.69	1.69	1.69	1.69
k 40	0.06	1.44	—	—	—	—	—	—	—	—	—
k 41	0.01	3.24	5.25	4.83	—	—	—	—	—	—	—
平均	0.06	2.43	3.83	3.85	3.08	2.93	1.95	1.55	1.67	1.36	1.29

図6 両側および一側線状体破壊ラットにおける吉田肉腫皮下腫瘍の平均増殖曲線 (細胞  $600 \times 10^4$  個) (長径  $\times$  短径  $\text{cm}^2$ )

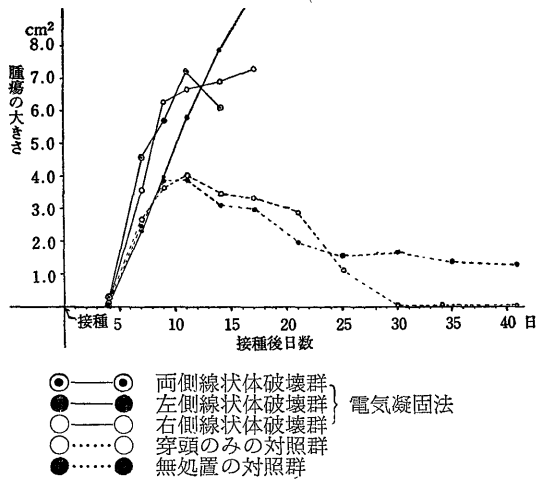
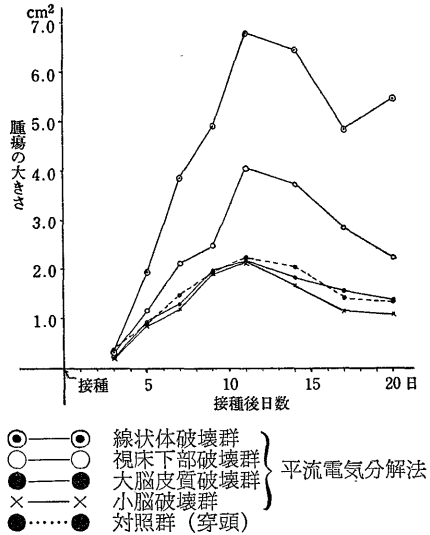


図7 線状体およびその他の部位を破壊したラットにおける吉田肉腫皮下腫瘍の平均増殖曲線 (細胞  $500 \times 10^4$  個) (長径  $\times$  短径  $\text{cm}^2$ )



死を遂げた動物群においても線状体破壊の例に進行的に腫瘍の大きさを増した動物がある (No. 103, 106).

局所の腫瘍を組織学的に検索すると、対照群においては腫瘍中央部の融解壊死の起る部位に間質の増殖がみられるが、線状体破壊群においてはそのような自然治癒への傾向がみられない。そして死に向うものが多い。

線状体破壊ラットの肝臓においては吉田肉腫細胞が静脈洞内に充満し、さらに周囲肝細胞索も圧排して著明な増殖巣を形成するものが多い (写真8)。対照群においては腫瘍細胞が静脈洞内に多少散見される程度に止まり、また、Kupffer氏星細胞の増加している像がみられる (写真9)。一方、線状体を破壊した動物

の脾臓においては、腫瘍細胞が著明に脾洞内に増殖し、一見瀰漫性の腫瘍増殖巣の観を呈するところがある (写真10)。また、脾固有組織の萎縮が認められた。対照群においては腫瘍細胞の増殖が比較的限局されていて、その周辺の脾索の細網細胞の増殖、一部線維化の像が認められた (写真11)。

腫瘍重量と脾臓の体重に対する重量比 ((脾臓重量/体重)  $\times 100$ ) との相関を観察すると、一般に腫瘍移植によつて脾臓は増大する。しかし、線状体破壊群に腫瘍を移植した場合、その脾は何ら操作を加えない正常動物の脾と変らないか、あるいは却つて萎縮の傾向を示した。また、腫瘍の大きなものほど脾臓は小であつた (図8)。このことから間葉系組織において重要な



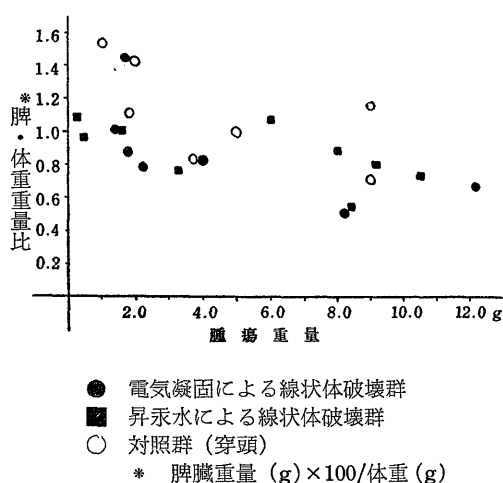
表10 線状体, 視床下部, 大脳皮質及び小脳を破壊したラットにおける吉田肉腫皮下腫瘍の増殖

(細胞  $500 \times 10^4$  個) (長径 $\times$ 短径 cm<sup>2</sup>)

移植後 日数 動物番号	3	5	7	9	11	14	17	20日
a) 線状体破壊群								
101	0.64	2.25	3.20	3.40	4.20	2.28	1.50	1.44
102	1.28	5.04	6.76	10.85	14.00	16.20	—	—
103	0	0.56	2.88	4.40	8.25	6.82	9.60	12.54
104	0.06	0.25	3.15	3.15	2.82	2.28	2.21	2.12
105	0.01	1.63	3.78	4.40	8.38	—	—	—
106	0.12	2.52	6.38	6.20	8.25	9.10	8.99	9.28
107	0.36	1.50	1.82	2.25	2.50	1.96	1.76	1.76
108	0	1.68	2.84	4.40	5.88	—	—	—
平均	0.31	1.93	3.85	4.88	6.78	6.44	4.81	5.43
b) 視床下部破壊群								
111	1.00	3.98	3.28	2.04	—	—	—	—
112	0.15	0.96	2.86	4.16	8.40	6.72	—	—
113	0.12	0.78	2.12	1.48	0.73	0.58	0.64	0.56
114	0.01	0.01	1.04	1.80	1.90	0.35	0.35	0.30
115	0	0	1.82	3.60	5.52	6.75	6.60	3.99
116	0.36	1.60	2.24	2.80	2.89	3.61	2.56	2.10
118	0.06	0.72	1.36	3.59	4.80	4.24	3.96	4.12
平均	0.24	1.15	2.10	2.49	4.04	3.71	2.82	2.21
c) 大脳皮質破壊群								
121	0.02	1.04	2.20	3.10	3.69	3.45	3.00	3.12
122	0.24	0.65	2.38	4.21	4.42	4.00	2.96	3.00
123	0.54	2.42	1.44	1.30	1.20	0.36	0.36	0.36
124	0.15	0.28	0.88	1.56	1.44	1.44	1.32	0.88
125	0.09	0.20	0.65	0.40	0.25	0.16	0.16	0.16
126	0	0.64	1.44	1.50	2.55	1.44	0.88	0.14
127	0.01	0.64	0.81	1.44	1.26	0.90	1.04	1.00
128	0.72	1.44	1.56	2.25	2.56	2.69	2.72	2.40
平均	0.22	0.91	1.29	1.97	2.17	1.81	1.56	1.38
d) 小脳破壊群								
131	0.04	0.16	0.88	2.09	2.76	1.90	1.82	1.90
132	0.56	1.32	0.96	1.68	2.49	2.88	2.64	2.88
133	0.09	1.56	2.10	3.84	2.86	1.10	0.36	0.36
134	0.70	1.82	2.34	2.52	3.42	3.36	1.69	1.04
135	0.09	0.20	0.64	0.80	1.40	0.69	0.58	0.36
136	0.12	0.20	0.16	0.49	0.60	0.60	0.36	0.36
137	0	1.54	1.86	2.00	2.32	1.96	1.04	0.90
138	0.02	0.16	0.50	2.10	1.30	0.64	0.64	0.72
平均	0.20	0.87	1.18	1.94	2.14	1.64	1.14	1.07

e) 対 照 群 (穿頭)								
k 51	0.20	0.24	0.77	1.65	1.80	1.65	0.88	0.64
k 52	0.12	0.84	1.50	1.56	2.24	3.08	2.78	2.80
k 54	0.01	0.04	0.16	0.12	0.12	0.12	0.09	0.04
k 55	0	0.96	1.69	3.06	4.37	3.80	1.96	1.69
k 56	0.88	1.96	2.66	3.42	2.89	2.66	1.80	2.00
k 57	0.36	0.36	1.00	1.21	1.10	0.81	0.90	0.90
k 58	1.21	1.82	2.34	2.70	2.88	—	—	—
平 均	0.39	0.89	1.45	1.96	2.20	2.02	1.40	1.35

図8 腫瘍重量と脾臓の体重に対する重量比との相関



位置を占める脾臓が移植腫瘍の増殖と密接に関連していることが示されて興味深い。

### 小 括

ラットの大脳線状体を平流電気分解法によつて破壊した場合、その他の部分、すなわち大脳皮質、視床下部、または小脳を破壊した場合に比べ RES 機能の減退が著明に認められた。線状体を破壊した（電気凝固法、稀釈昇汞水注入法、平流電気分解法）動物の皮下に吉田肉腫を接種するとその皮下結節の増殖は強く現われた。一側線状体破壊による左右別の差異、破壊方法による差異に基づく腫瘍増殖の変化はみられなかつた。腫瘍重量と脾・体重重量比との間にかかなり密接な相関がみられた。

### Ⅲ. 坐骨神経切断肢における 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene 腫瘍の発生

坐骨神経を切断したマウスに、間葉系組織の活性を高めると考えられている histamine または parotin を投与した場合と、間葉系組織を遮断すると考えられる cortisone または trypan blue を投与した場合とにおいて、神経切断肢における 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) の皮膚塗布腫瘍発生の状態を観察した。

### 実験材料並びに方法

#### i) マウス坐骨神経の切断法

18~23 g の成熟雄マウスを ether 開放点滴麻酔下に腹位に固定し、右腰部外側、大腿骨大転子部にて皮膚を切断し、坐骨神経を露出し、約 3mm にわたり切断除去する。

#### ii) 薬剤処置法

坐骨神経切断手術に引き続いて、間葉系組織を賦活あるいは阻害する薬剤をそれぞれ週 1 回宛 15 週間に関わり左大腿筋肉内に注射した。使用した薬剤の 1 回量は次の如くである。

histamine HCl	0.04%	生食溶液
		0.025cc (0.01mg)
parotin	0.04%	生食溶液
		0.025cc (0.01mg)
cortisone acetate	2.5%	水性懸濁液
		0.02cc (0.5mg)
trypan blue	2%	生食溶液
		0.05cc (1.0mg)

#### iii) 癌原性物質の投与方法

以上の処置を開始した直後より、9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) (Light) の 0.5% acetone 溶液 0.01cc (0.05mg) を週 2 回 10 週間、坐骨神経切断肢下腿外側の剃毛した部分の皮膚に滴下塗布した。その後、croton oil の 2% olive oil 混合液を 2~3 滴宛週 1 回、同部に連続塗布した。

iv) 坐骨神経切断肢の RES 機能測定

皮下組織細胞の墨粒貪食試験：—坐骨神経を切断したラットの後肢下腿より皮下組織の一片を無菌的に採取し、市販の製図用黒色インク“Pelikan”(Günther Wagner, Hannover)の約5倍リソゲル稀釈液に漬し、37°Cの孵卵器中に3時間放置する。その後さらに1000倍 Neutral Rot 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する。杉山<sup>12)</sup>の模型図に従い皮下組織球および大単核球の墨粒貪食度を測定した。

$$\text{平均貪食度} = \frac{\sum xy}{N}$$

x: 貪食度  
y: 細胞数  
N: 細胞総数

発癌試験：—Leszczyński<sup>32)</sup>の方法により、5000倍 trypan blue 生理的食塩水溶液の 0.02cc を、坐骨神経を切断したラットの後肢下腿の皮内へ注入し、色素の吸収消褪されるまでの時間を測定した。

v) histamine または parotine 処置動物の RES 機能測定法

histamine HCl または parotin をそれぞれ 0.04% 生食溶液として、その 0.25cc (0.1mg) をラットの後肢大腿皮下に隔日に3回注射し、その後3日目に congo red 法により RES 機能を測定した。また、RES 機能の低下している動物に histamine または parotin を投与した場合の効果を判定するために、cortisone 5 mg 宛隔日に3回投与したラットに、さらにその3日後より histamine または parotin を 0.1mg 宛隔日に3回投与し、その後3日目に congo red index を測定した。

実験成績

坐骨神経を切断した肢は完全に運動麻痺に陥り、あるものでは趾先に外傷により炎症を惹起して発赤腫脹したものもあつたが、旬日にして変形を残して治癒した。

坐骨神経を切断したラット後肢の皮下組織細胞の墨粒貪食度は表11に示す如く 0.73~0.96、平均 0.83 であつたのに対し、対側の肢の貪食度は 1.25~1.42、平均 1.36 であつた。また、発癌試験によると、坐骨神経切断肢においては消褪時間~7日であるが、対側肢においては17~35時間であり、坐骨神経を切断することにより著明に延長された(表12)。したがって、坐骨神経を切断された領域の局所 RES 機能は著明に障害されていることが知られた。

また、histamine または parotin を投与した場合

の RES 機能を congo red index によつてうかがうと、0.1mg 宛3回注射した場合、対照群との間に大差は認められない。しかし、cortisone を投与し RES 機能の低下しているラットに histamine を注射すると congo red index は平均値 16.3% から 12.1% に減少し、RES 機能の改善が認められた。同量の parotin を注射した場合、congo red index は平均値 15.6%となり、その効果は histamine ほど著明でなかつた(図9)。

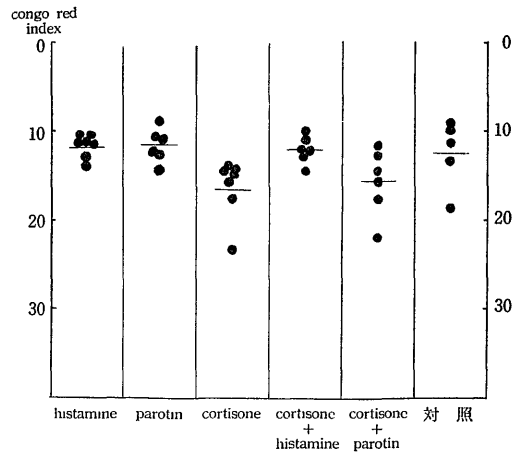
表11 坐骨神経切断肢における皮下組織球貪食試験成績

動物番号	坐骨神経切断肢	対側肢
1	0.86	1.36
2	0.77	1.42
3	0.96	1.40
4	0.82	1.37
5	0.73	1.25
平均	0.83	1.36

第12 坐骨神経切断肢における発癌試験成績

動物番号	坐骨神経切断肢	対側肢
1	5日	23時間
2	37時間	20
3	7日	35
4	7日	25
5	6日	17
平均		24

図9 histamine または parotin 処置ラットの RES 機能 (congo red index)



DMBA 塗布によつて表皮は一旦脱落し、炎症を起して湿润腫脹するものもあるが、やがて乾燥し光沢をもつてくる。塗布を繰り返すに従い次第に肥厚して丘状に隆起してくる。さらに増殖して症状を呈し、遂には豌豆大にまで達する。小腫瘍が数個簇生する場合も観察された(写真12, 13)。

本実験における DMBA の投与方法では正常マウスは6週間目頃より肉眼的に明らかな腫瘍の発生をみ、15~20週間の観察で約30~40%の発生率を示した(表13)。組織学的に悪性変化を認めたものは2例である。坐骨神経を切断した動物では、潜伏期には著明な短縮をみないが、腫瘍発生率は40~50%となり、悪性化した腫瘍動物数も多い。さらに坐骨神経を切断し cortisone または trypan blue を注射した群では、潜伏期が30日前後に短縮し、腫瘍発生率も60~75%となつて著明に上昇している。図10において明らかなように、腫瘍発生動物数を示す曲線は坐骨神経切断群では対照に比し急峻かつ大きくなり、さらに cortisone または trypan blue で処置した群ではその程度が著しく大であり、上昇脚が左方、すなわち潜伏期の短い方へずれている。cortisone または trypan blue のみを投与した群でも無処置の対照群よりも腫瘍発生率は高い。

これに対し、皮膚細血管内皮の墨粒貪食能を賦活するといわれる<sup>34)</sup> histamine や、間葉系組織の發育添

図10 坐骨神経を切断したマウス後肢における dimethylbenzanthracene 塗布皮膚腫瘍の発生経過

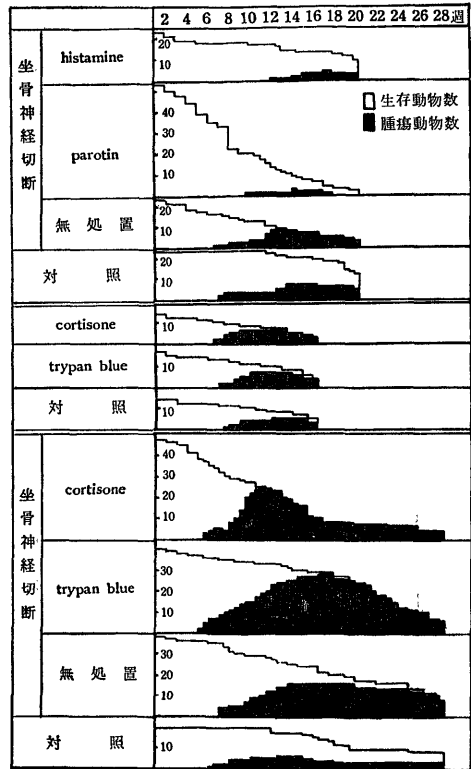
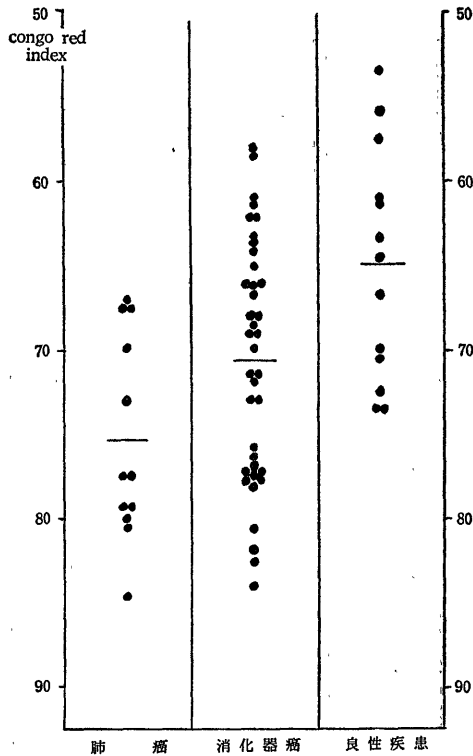


表13 坐骨神経を切断したマウス後肢における dimethylbenzanthracene 塗布皮膚腫瘍の発生

		腫瘍初発までの期間	腫瘍初発時生存数(a)	観察期間	腫瘍発生動物数(b)	悪性腫瘍	腫瘍発生率(b/a)
a) 坐骨神経切断+histamine または parotin							
坐骨神経切断	histamine	79日	18	133日	4	0	0.22
	parotin	58	35		3	0	0.09
	無処置	40	16		9	3	0.56
対照		43	23		7	1	0.30
b) cortisone または trypan blue							
cortisone		38日	10	108日	7	2	0.70
trypan blue		42	13		7	2	0.54
対照		45	12		5	0	0.42
c) 坐骨神経切断+cortisone または trypan blue							
坐骨神経切断	cortisone	32日	38	190日	25	5	0.66
	trypan blue	29	37		28	6	0.76
	無処置	43	36		16	4	0.44
対照		37	19		6	1	0.32

図11 担癌患者の RES 機能 (congo red index)



養に必要な唾液腺ホルモンである parotin で処置したマウスでは、腫瘍発生の潜伏期が著しく延長し、発生率も低い、また、悪性腫瘍の発生もみられなかった。

### 小 括

一側の坐骨神経を切断すると、その肢の異物貪食能が減退し、局所の間葉系組織が障害されることが知られた。この動物に DMBA を塗布すると、坐骨神経を切断しない肢に比べて、腫瘍の発生増殖が早期に、また高度に起きた。悪性化の像も多く現われた。cortisone または trypan blue をこれに合併処置すると、さらに強い変化が現われ、逆に histamine や parotin で処置すると、腫瘍発生の潜伏期が延び、発生腫瘍数も少なかった。

### 考 按

腫瘍の発生、増殖と間葉系組織との関連性を検討するために行なった以上の各種の実験で、間葉系組織の活力 (vitality) の変動を、細網内皮系 (RES) の機能並びに組織学的に間質の反応を検索することによって判定した。RES 機能測定については、異物貪食能を

測る方法として congo red 法、墨汁 clearance 法、鶏赤血球法、放射性 colloid 鉄あるいは金を用いる方法、または白血球墨粒貪食能測定法などがある。また、皮下結合織内の組織球の機能を知る方法として皮下組織球性細胞墨粒貪食能測定および色素斑吸収時間測定があり、その外に血液および組織細胞遊走速度測定法などがある。しかし、現在臨床的には 1, 2 の方法を除いて適用されていない。congo red index が RES 機能を正確に反映するか否かについては異論もあるが、山形<sup>50)</sup>の広汎な研究によつてこの方法は肝臓の星細胞を含む RES の機能の状態を示し得ることが明らかにされ、少なくともこの方法によつてその機能の一端をうかがい知ることができる。

著者が担癌患者について行なった congo red 法による RES 機能を検索した結果によると、非癌患者では平均 64.9% (13例) であるのに対して、癌患者では肺癌 75.3%、消化器癌 70%、平均 71.7% (50例) であつて高い値を示す (図11)。Stern<sup>51)</sup>によると正常人では 30~65% であるが、癌患者では100例中86例について 70~100% である。山形ら<sup>52)</sup>も正常人のそれは 50~72%、悪性腫瘍患者のそれは 59~94%、平均 75.5% という成績を示している。また、Krätschell<sup>30)</sup>は正常人の場合 43~67% であるのに対して、悪性腫瘍患者の場合 68~100% (23例) であり、状態の良いものほど RES の機能は良いと述べている。Schröder<sup>40)</sup>も癌患者を一般状態によつて 3 群に分け、同様の傾向があることを報告している。RES 機能と悪性腫瘍患者の予後との関係については、もちろん、腫瘍による一般状態の低下が RES 機能の低下を来たすものであるとしても、RES 機能の低下がさらに腫瘍の増殖を促し、その予後を不良に導く一因子になるものであると推定される。

間葉系組織を障害する方法として、墨汁、trypan blue などの色素の充填や、cortisone や thorotrast の注射、X線大量照射、抗癌剤の大量投与などがあるが、著者は cortisone の大量注射と trypan blue 充填を行なった。cortisone は腫瘍の発生、増殖を促進するというもの<sup>3)6)7)13)27)41)44)47)49)53)</sup>、抑制するというもの<sup>11)19)33)55)</sup>、あるいは影響しないというもの<sup>6)17)20)36)43)</sup>があつ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<sup>19)</sup>。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意見が一致している<sup>3)9)18)27)44)</sup>。Gillmanら<sup>19)</sup>は cortisone の発癌に対する抑制効果は上皮細胞の増殖を阻害することなしに間質結合織の再成を阻害する結果に基づくものである

うと述べている。さらに Agosin<sup>39)</sup>は cortisone に二つの拮抗する作用を認めている。すなわち、結合織の増生に対する抑制作用によりその組織の栄養障害を招来し、移植された局所の腫瘍増殖を遅延せしめるが、一方、腫瘍細胞の拡張路を拡大することで転移を容易にするといっている。しかし、Iversen<sup>27)</sup>は cortisone が移植腫瘍の転移を促進する理由として、主として結合織と血管の透過性を昂めること、悪性腫瘍細胞間の結合をゆるめること、RES 機能を低下せしめること、腫瘍胚が二次的に増殖する機会を有利にすることなどをあげている。また、Gamble<sup>16)</sup>、Clawson<sup>10)</sup>、および Pomeroy<sup>40)</sup>は cortisone が RES の貪食能や抗体産生能を低下させることを報告しているが、ことに、Pomeroy<sup>40)</sup>は cortisone が RES 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来性刺激 (stress) に対する生体の防禦機転は RES、下垂体副腎皮質系の cellular あるいは humoral の作用によつて規制されている。正常な生体では一定度までの 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綻され、生体の防禦力—抵抗性が失われてしまう。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 host 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——生理的要求に応ずる程度——cortisone は障害された間葉系組織を刺激し host 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 が間葉系組織の抵抗力を弱め、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 trypan blue も墨汁などと同様に、貪食細胞の働きにより RES にとり入れられる。そして、その過剰の投与は RES を充填し、貪食機能をはじめ、RES のもつ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。

一方、癌原性物質による発癌機転において、上皮性細胞の炎症性慢性刺激が重要視されている。著者の実験の示す如く、cortisone 30 mg あるいは trypan blue 80 mg で処置したラットにおいては明らかに間葉系組織の機能減弱を来し、癌原性物質を経気道的に投与した場合非処置群に比べより強度の肺の炎症性変化が認められ、気管支上皮の化生像あるいは増殖像も観察された。このことは腫瘍発生過程における間葉系組織のもつ意義の重要性を示すものといえよう。し

かし、cortisone および trypan blue を同時に使用して強力な侵襲を加えた動物においてはかえつて上皮の化生性変化の発来が著しくなかつた。この場合、極端に高度な栄養障害によつて細胞自体の増殖する余力すらも奪われた結果と考えられる。この現象は臨床的に栄養のよくない老人や、極端に衰弱した患者においては、癌の増殖はむしろ停滞する場合があることと一致するところである。

また、間葉系組織を賦活する目的に、従来 typhoid-paratyphoid vaccine, BCG, tetanus toxoid, ガス壊疽生菌、熱変性異種蛋白, zymosan, 臓器抽出物, チオ硫酸ソーダ等が用いられている。著者は histamine が皮膚細血管内皮の墨粒貪食能を賦活し<sup>28) 34)</sup>、リンパ系の増殖を促進する<sup>15)</sup>ことを利用し、また、間葉系組織の栄養ホルモンといわれる<sup>39)</sup> parotin を使用して間葉系組織の賦活をはかつた。結果においてかなりの効果が認められた (図9, 表13)。実際、臨床的に癌の根治手術の前後における化学療法や放射線照射療法と併用して、生体の抵抗力 (すなわち間葉系組織の賦活) を増加せしめる方策は癌の補助的治療として新分野を開拓するものと信ずる。

次に、神経系と腫瘍との関係について考察を加えよう。Neubürger<sup>38)</sup>は癌患者の大脳に特殊な斑紋が出現することを認め、癌斑 Krebsdrusen と称して老人性変化との関連について報告している。また、Henson<sup>34)</sup>は癌患者について系統的な神経系の検索を行ない、小脳症状を呈する症例において19例中10例に錐体路障害を認め、1例に淡蒼球と被殻に組織学的変化を証明している。Mühlmann<sup>37)</sup>は植物神経中枢と悪性腫瘍の増殖とが関連することを指摘し、癌患者の間脳の毛細管に血管内膜の脂肪顆粒変性を認めている。また、癌で死亡した症例の線状体に種々の変化を認め、左レンズ核が右よりも大であるといっている。

線状体は研究者によつてその構造、機能等に関して諸説があるが、一般には尾状核と被殻とを併せて線状体と称し、淡蒼球と対立せしめることが妥当のようである。しかし、ここでは便宜上尾状核とレンズ核を含めた意味で用いた。線状体は大脳核中でも大きなものの一つであるが、その構造、機能にはまだ不明な点が多い。しかし、動物が下等なほど大脳内で占める割合が大であることから、より低級な植物神経機能に関連があるのではないかと推定される。Dressl<sup>12)</sup>はすでに糖尿病の患者の淡蒼球に変化を認め、糖質代謝と線状体および迷走神経核との関係について述べている。

著者の行なつた線状体破壊ラットにおいては対照に

比して RES 機能の低下が認められ、組織学的にも間質の反応の障害がうかがわれ、また、脾臓の重量は非処置群に比して小であつた。したがつて、線状体破壊が間葉系組織の機能の減弱を惹起したことを推定することができる。このような動物に移植された腫瘍の増殖は非処置群に比して旺盛であるが、このことは腫瘍の発生、増殖に対する生体の防禦力の点から考えて当然である。

また、生体の臓器、組織は血管によつて栄養供給を受けていると同時に、直接あるいは間接に神経系によつて規制されていることも明らかである。Hedfeld<sup>22)</sup>は交互に起る局所の充血と乏血のくり返しによつて腫瘍の増殖が促進されるという Ricker や Bostroem の説を重視しており、血管支配神経としての植物神経系に注目している。さらに、腫瘍に分布する特殊な神経の存在について、Abraham<sup>23)</sup>は腫瘍実質中に終末装置をもつ神経線維を発見している。一方、Homuth<sup>24)</sup>は癌原性物質の刺激が細胞だけでなく、脈管の支配神経にも作用すると述べている。Benkő ら<sup>25)</sup>は発癌機転においては悪性変化を来たした細胞のみではなく、腫瘍の増殖と密接な関連を有する間質の状態を重視し、ラットの一後肢の神経を開腹により切断して間葉系組織を障害すると DMBA 皮膚腫瘍をよび移植腫瘍の発生、増殖を促進することを指摘している。Aschner<sup>4)</sup>も腫瘍の増殖が神経系の栄養支配に大いに影響されるものとし、マウス坐骨神経を切断すると局所の移植腫瘍の増殖が促進されることを認めた。逆に、脊髄後根を切断すると腫瘍の軟化と縮小とが惹起されることをも認めている。また、彼は腫瘍に流入する血管神経を novocain で麻痺させて乏血をおこし、腫瘍増殖を抑制するという Spiess<sup>50)</sup>と同一の見解をもっている。Rémond ら<sup>42)</sup>は末梢神経切断により腫瘍増殖を抑制し、頸部交感神経切除により腫瘍増殖を促進すると述べている。一方、Auler<sup>51)</sup>は交感神経を麻痺させる pilocarpin, histamine または histidine を末期癌患者に与えて腫瘍の縮小を認めている。自律神経系が腫瘍の増殖に重要な関係をもっていることは、Heim ら<sup>23)</sup>や Pearce ら<sup>40)</sup>も報告するところであるが、その中枢としての脳内諸核との関係や、局所の血流、栄養、あるいは物質代謝との関係について必ずしも見解の一致をみていない。

腫瘍に直接分布する神経について不明な点が多いが、その支配神経の遮断が腫瘍の増殖に影響することは以上のいくつかの事実によつて示されている。ある神経の遮断によつてその支配領域の栄養を障碍することが、Aschner らのいう如く直接腫瘍の栄養を障碍

するのか、あるいは Benkő らや著者の実験結果のように、まず間葉系組織の代謝を障碍して間接的に腫瘍組織に影響を与え、腫瘍増殖に対する局所の抵抗性を減ずることにより腫瘍の発生、増殖を促進するののかについては議論の余地がある。遮断された神経の種類や機能、遮断の方法、時期、障碍の程度等幾多の因子が関係するものと考えられる。著者の実験ではマウスの坐骨神経を切断すると、その後肢の局所の RES 機能が減退し、DMBA 塗布による腫瘍の発生が著しくなり、悪性変化も対照に比し強く発現した。さらに、この際 cortisone または trypan blue を追加投与して間葉系組織を阻害した群ではより促進的に働き、生体の間葉系組織を賦活すると考えられている histamine または parotin を投与した群では反対に抑制的に作用する成績を得ている。このことは上述した如く神経系と間葉系組織の機能、すなわち神経系と癌の増殖との密接な関連性を示唆するものであろう。

## 結 論

腫瘍の発生、増殖に対して間葉系組織が如何に関与しているかを明らかにするため、間葉系組織に種々の薬剤の投与、あるいは神経系の遮断によつて間葉系組織の機能および活力を阻害し、実験腫瘍の発生、増殖の状態を観察した結果、次の結論を得た。

1. cortisone または trypan blue を過剰投与するとラットの RES 機能は障碍され、このような動物に癌原性物質として亜硫酸、MC または BP を気管支内に投与すると肺の病変は対照群に比して強度に現われ、気管支上皮新生物の悪性化の傾向を示した。

2. ラットの大脳線状体を物理的あるいは化学的に破壊した場合、大脳皮質、視床下部、小脳等の部位を破壊した場合よりも動物の RES 機能は著しく減弱し、線状体破壊動物の皮下に移植した吉田肉腫の増殖は他の部位を破壊した動物の場合に比べてより著明に促進された。

3. ラットの坐骨神経切断肢においては、健側肢に比べて局所の間葉系組織の異物貪食能が低く、マウスでの実験で坐骨神経切断肢においては、DMBA 塗布皮膚腫瘍の発生率は坐骨神経を切断しない肢におけるよりも大であつた。さらに、坐骨神経切断に加えて cortisone や trypan blue で処置すると DMBA 塗布皮膚腫瘍の発生はより高率となり、反対に坐骨神経切断に加うるに histamine や parotin など間葉系賦活剤を注射すると DMBA 塗布皮膚腫瘍の発生率が減少した。

以上の実験から、生体の間葉系組織に障碍が加えら

れた場合に、腫瘍の発生および増殖が促進されることが確認されたが、これは生体の腫瘍増殖に対する防禦力の減弱に基づくものと考えられる。

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ト部美代志教授、並びに御教示、御鞭撻下された水上哲次教授に心から感謝の意を捧げます。さらに、山本信二郎助教授、山本恵一講師をはじめ、教室諸先生の御助援に謝意を表します。

## 文 献

- 1) **Abraham, A.** : Arch. Geschwulstforsch., 2, 50, (1950), Hedfeld, A.<sup>22)</sup>による.      2)
- Adler, H. & Reimann, F.** : Z. Ges. Exp. Med., 47, 617 (1925).      3) **Agosin, M., Christen, R., Badinez, O., Gasic, G., Neghme, A., Pizarro, O. & Jarpa, A.** : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 80, 128 (1952).
- 4) **Aschner, B.** : Z. Krebsforsch., 13, 336 (1913),      5) **Auler, H.** : Z. Krebsforsch., 22, 210 (1925).      6) **Baserga, R. & Shubik, P.** : Cancer Res., 14, 12 (1954).      7)
- Baserga, R. & Shubik, P.** : Science, 121, 100 (1955).      8) **Benkő, A. & Tiszai, A.** : Arch. Geschwulstforsch., 13, 239 (1958).
- 9) **Cavallero, C. & Braccini, C.** : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 78, 141 (1951).      10)
- Clawson, B. J. & Nerenberg, S. T.** : J. Lab. & Clin. Med., 42, 746 (1953).      11)
- Diller, I. C., Beck, L. V. & Blanch, B.** : Cancer Res., 8, 581 (1948).      12) **Dressl, K. & Lewy, F. H.** : Ber. Klin. Wschr., 58, 739 (1921).      13) **Foley, E. J.** : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 80, 669 (1952).
- 14) **Fromme, A.** : Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms, (Dresden & Leipzig), (1953).      15) **藤佐淳寿** : 横浜医学, 11, 462 (1960).      16) **Gamble, J. F. & Hettig, R. A.** : J. Lab. & Clin. Med., 40, 801 (1952).      17) **Gasic, G. & Gasic, T.** : Brit. J. Cancer, 11, 88 (1957).      18) **Gillman, T., Penn, J., Bronks, D. & Roux, M.** : Nature, 176, 932 (1955).      19) **Gillman, T., Hathorn, M. & Penn, J.** : Brit. J. Cancer, 10, 394 (1956).      20) **Gurdijan, E. S.** : J. Comp. Neur., 43, 1 (1927).      21) **Gurdijan, E. S.** : J. Comp. Neur., 45, 249 (1928).
- 22) **Hedfeld, A.** : Arch. Geschwulstforsch., 2, 41 (1950).      23) **Heim F. & Tinozzi, F. P.** : Z. Krebsforsch., 25, 382 (1927).      24)
- Henson, R. A., Russell, D. S. & Wilkinson, M.** : Brain, 77, 82 (1954).      25) **Homuth, O.** : Z. Krebsforsch., 57, 366 (1951).
- 26) **今井 環・大塚久** : 癌, 47, 756 (1956).
- 27) **Iversen, H.** : Acta Path. et Microbiol. Scandinav., 41, 273 (1957).      28) **Jansc6, M.** : Nature, 160, 227 (1947).      29)
- Kaliss, N., Borges, P. R. F. & Day, E. D.** : Cancer Res., 14, 210 (1954).
- 30) **Krätschell, U.** : Fortschr. Med., 51, 983 (1933).      31) **Krieg, W. J. S.** : Quart. Bull. Northwest. Univ. Med. Sch., 20, 199 (1946).      32) **Leszczyński, R.** : Derm. Wschr., 95, 1508 (1932).      33) **Martinez, C. & Bittner, J. J.** : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 89, 569 (1955).      34) **増井 昇** : 京府医大誌, 68, 537 (1960).      35) **松井円照** : 阪大医誌, 8, 647, 663, 669 (1956).      36)
- Merker, P. C., Baba, T. & Singer, K.** : Cancer Res., 20, 1462 (1960).      37) **Mühlmann, M.** : Z. Krebsforsch., 36, 467 (1932).
- 38) **Neubürger, K. & Rösch, A.** : Virchows Arch., 294, 537 (1935).      39) **緒方知三郎** : ホルモンと臨床, 1, 101 (1953).      40) **Pearce, L. & van Allen, C. M.** : J. Exp. Med., 42, 431 (1925).      41) **Pomeroy, T. C.** : Cancer Res., 14, 201 (1954).      42) **Rémond, A., Bernardbeig, J. & Sendrail, M.** : Comp. Rend. Soc. Biol., 93, 1063 (1925).
- 43) **Schatten, W. E. & Kramer, W. M.** : Cancer, 11, 460 (1958).      44) **Schnitzer, A.** : Oncologia, 11, 104 (1958).      45)
- Schober, R.** : Z. Krebsforsch., 58, 36 (1951).
- 46) **Schröder, W.** : Klin. Wschr., 18, 248 (1938).      47) **Sherwin-Weidenreich, R., Herrmann, F. & Rothstein, M. J.** : Cancer Res., 19, 1150 (1959).      48) **Southam, C. M.** : Cancer Res., 20, 271 (1960).
- 49) **Spain, D. M., Molomut, N. & Novikoff, A. B.** : Cancer Res., 16, 138 (1956).
- 50) **Spiess, G.** : Z. Krebsforsch., 5, 81 (1907).
- 51) **Stern, K.** : J. Lab. & Clin. Med., 26, 809 (1941).      52) **杉山繁輝** : 血液及組織の新研究と其方法, (東京), (1942).      53) **Sulzberger,**



**M. B., Herrmann, F., Piccogli, R. & Frank,**  
**L. :** Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 82, 673  
 (1953).      54) 高島義顕 : 阪大医誌, 6, 471  
 (1954).      55) **Wolf, N. S. & Nishimura,**  
**E. T. :** Cancer Res., 20, 1299 (1960).

56) 山形敏一 : 細網内皮系統と肝機能, (東京),  
 (1952).      57) 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).

### Abstract

Development and growth of a tumor were examined when the mesenchymal tissue was damaged by administration of drugs or by intervention of the nervous system, in order to clarify the relationships between the mesenchymal tissue and the tumor.

1) Following excessive administration of cortisone or trypan blue, the changes in the lung of a rat caused by intrabronchial injection of the cancerogenic substance (arsenious acid, 20-methylcholanthrene or 3,4-benzpyrene) tended to be more intensive and more malignant, than those following administration of physical saline solution.

2) When the striate body of a rat was damaged by electrocoagulation, injection of a mercuric chloride solution or electrolysis, the function of the reticuloendothelial system was reduced and the growth of Yoshida sarcoma inoculated subcutaneously was accelerated more than when the hypothalamus, cerebral rind or cerebellum was damaged.

3) 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene induced skin tumors of a mouse developed more frequently on the leg after its sciatic nerve was cut. Incidence of skin tumors became greater when cortisone or trypan blue was administered in addition to the cutting of the sciatic nerve, and became lower when histamine or parotin was added.

These experimental results showed that the development and growth of a tumor were promoted by damage of the mesenchymal tissue, assumedly due to the weakened defensive response of the living body against the invasion of a tumor.

---

写真1 Methylcholanthrene 気管支内注入ラットの肺における炎症性変化。(H-E 染色×100)

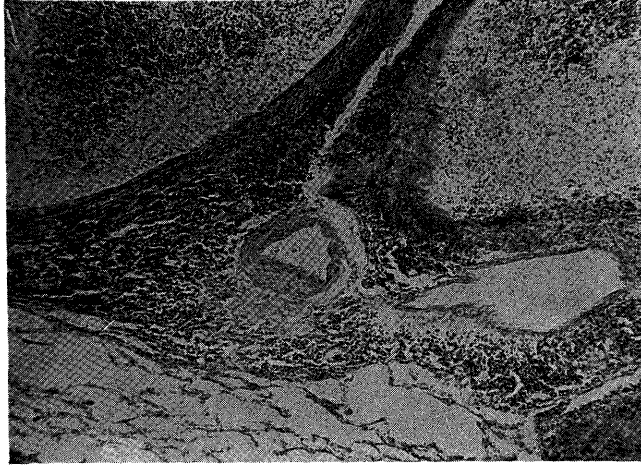


写真2 cortisone で処置したラットの気管支内に methylcholanthrene を注入した場合の肺における気管支上皮扁平上皮化生像。(H-E 染色×150)

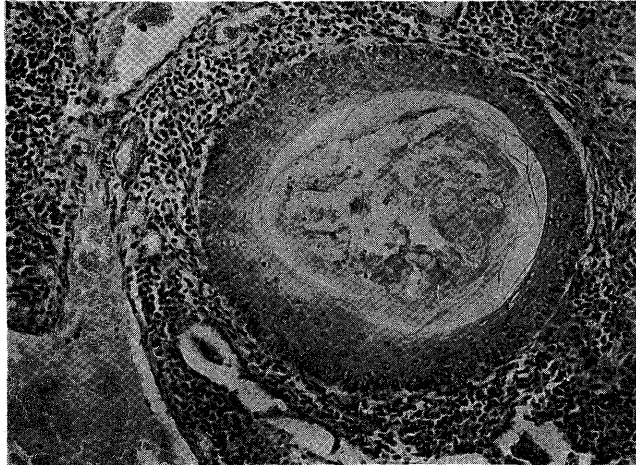


写真3 cortisone で処置したラットの気管支内に methylcholanthrene を注入した場合の肺における腺様化生像。(H-E 染色×150)

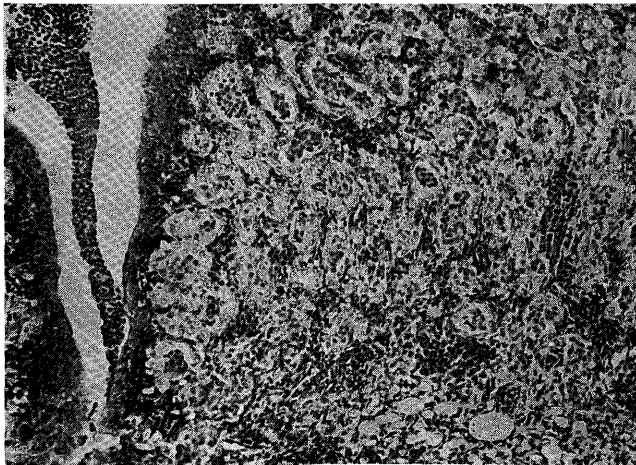


写真4 cortisone および trypan blue で処置したラットの気管支内に亜硫酸を注入した場合の肺に注入後80日にして起つた異型増殖像。(H-E 染色×300)

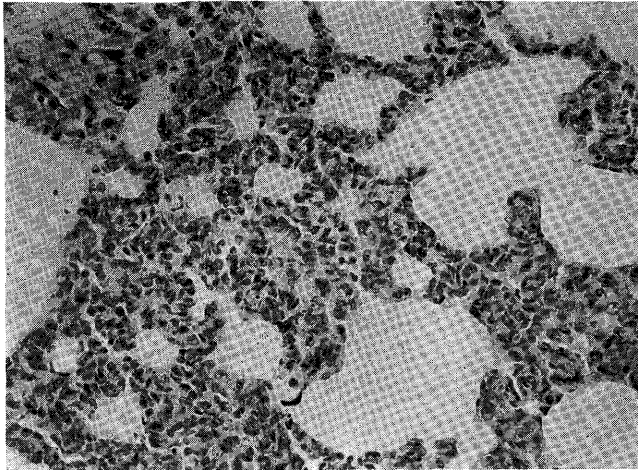


写真5 電気凝固法による線状体破壊巣。(H-E 染色×8)

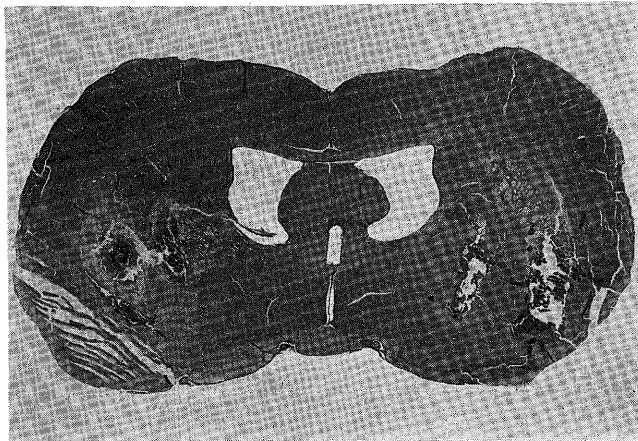


写真6 稀釈昇汞水注入法による線状体破壊巣。(H-E 染色×8)

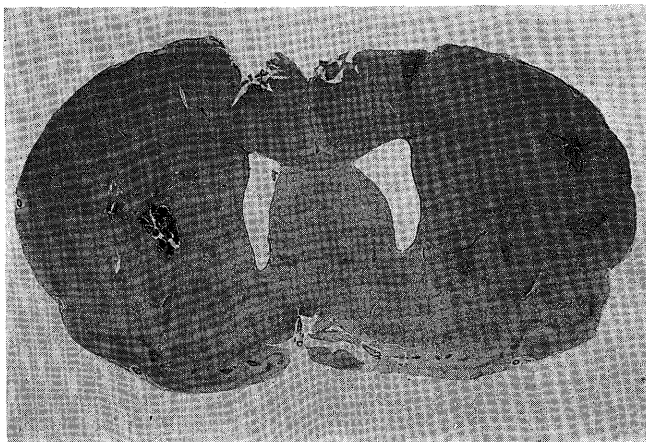


写真7 平流電気分解法による線状体破壊巣。(H-E 染色×8.5)

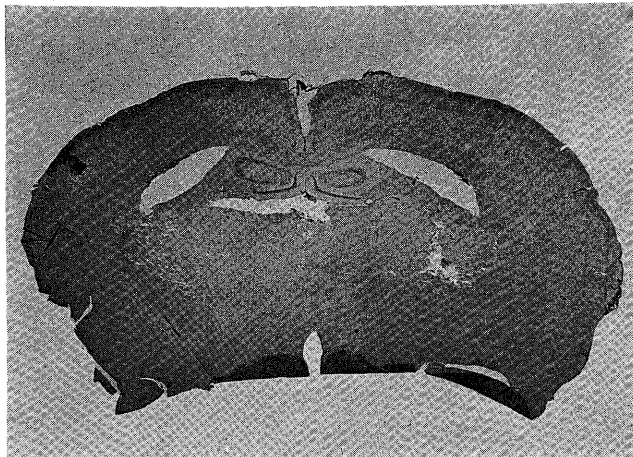


写真8 線状体破壊ラットに吉田肉腫を皮下に移植した場合の肝臓の組織学的変化。腫瘍細胞が静脈洞内に充満し、肝細胞索を圧排して増殖巣を形成している。(H-E 染色×150)

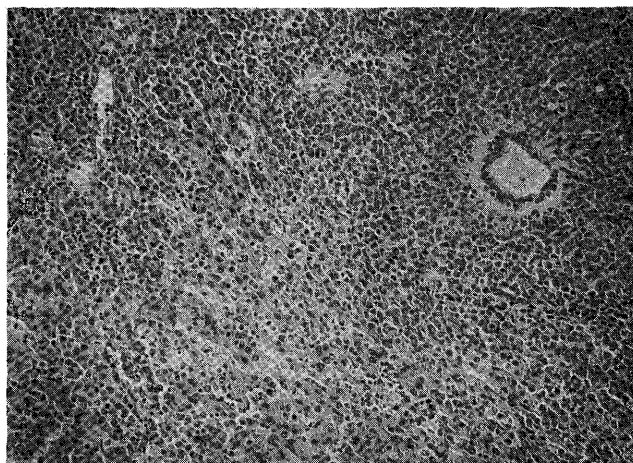


写真9 穿頭のみを行なった対照群ラットに吉田肉腫を移植した場合の肝臓の組織学的変化。腫瘍細胞は静脈洞内に散見されるに止まり、Kupffer 氏星細胞の増加がうかがわれる。(H-E 染色×300)

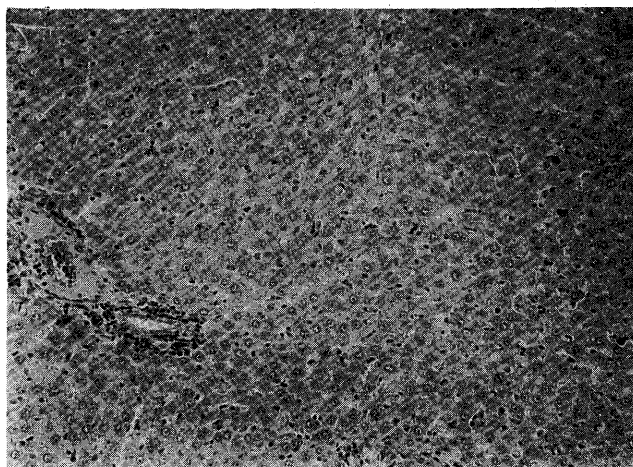


写真10 線状体破壊ラットに吉田肉腫を皮下に移植した場合の脾臓の組織学的変化。腫瘍細胞が彌蔓性の腫瘍増殖巣を形成し、脾固有組織の萎縮が認められる。(H-E 染色×300)

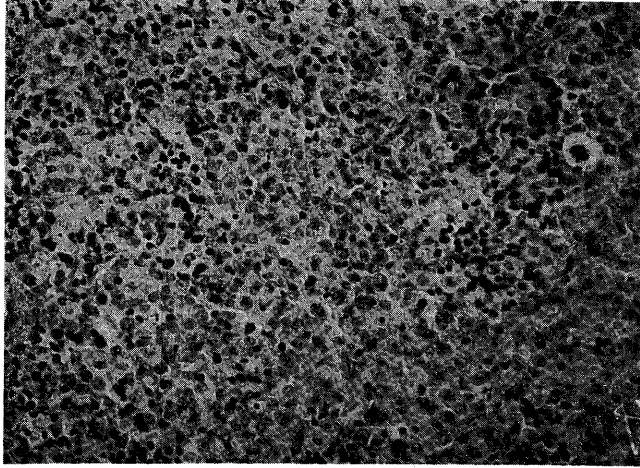


写真11 穿頭のみを行なった対照群ラットに吉田肉腫を皮下に移植した場合の脾臓の組織学的変化。腫瘍細胞の増殖は比較的限局され、脾索の細網細胞の増殖、一部線維化が認められる。(H-E,染色×300)

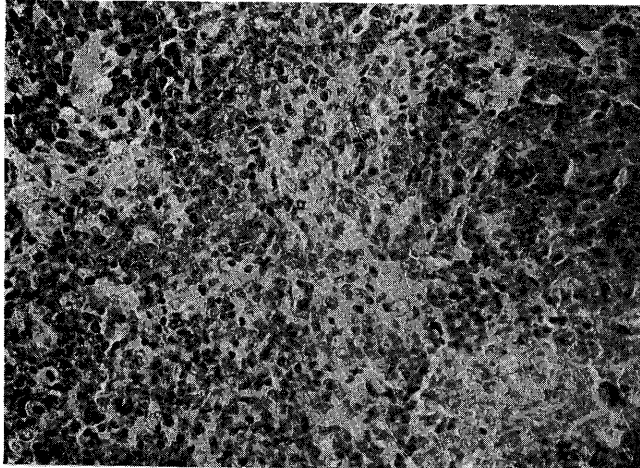


写真12 Dimethylbenzanthracene を塗布したマウス後肢皮膚の角化肥厚像。(H-E 染色×100)

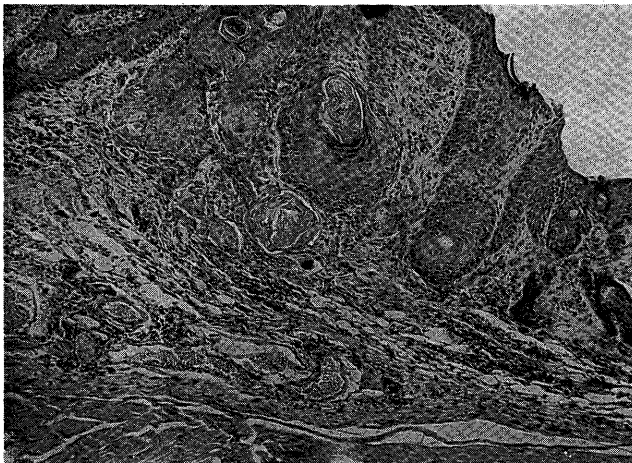


写真13 坐骨神経を切断し trypan blue を投与したマウスの後肢における DMBA 塗布皮膚腫瘍の悪性化像. (H-E 染色×300)

