

## 第2回 近畿脳腫瘍研究会

昭和50年9月13日(土) 午後1時~5時

於 大阪新阪急ホテル

(世話人代表 最上平太郎)

### Optic Nerve Tumor の2例

奈良県立医科大学 脳神経外科

塩見 壮司, 高橋 徳, 松井 滋  
大島 英雄, 宮本 誠司, 京井喜久男  
内海庄三郎, 堀 浩

Optic nerve tumor の初発症状である視力障害は、患者が幼児であることが多い点よりかなり進行し初めて気付かれることが多く診断が困難である。最近2例の optic nerve tumor を経験した。この tumor の組織学的診断は難かしく、臨床症状と X 線学的な所見、手術所見とを合わせて検討した。症例1は、頭囲拡大をもって発症した生後7ヶ月の女児で、術前診断は subdural effusion 及び arachnoid cyst にて手術を施行、手術時両側の Optic nerve tumor が発見された症例である、組織学的所見は、始め glioblastoma の結果を得たが、精細に検討すると spongioblastoma と考えられ、病理組織標本を供覧した。症例2は、3歳時より左方視にて右眼球の左上方偏位に気づかれていたが、視力障害は不明で放置され、6歳時に集団検診にて右視力障害を指摘され当科を受診した。右強度視力障害に加え、視神経萎縮を認めた。X線学的には、視束管の拡大及び chiasmatic sulci の異常を認め、P.E.G. C.A.G. にて異常を認めず、optic nerve tumor の診断のもとに手術が施行され、視束管に限局する optic nerve tumor を摘出した、組織学的所見は meningioma と云う結果を得ている。この部位での meningioma の診断は困難で手術所見、X線学的所見を合せ検討を加え御批判を仰いだ。以上のことから乳幼児に発生した optic nerve tumor の術前診断の困難さ及び組織学的な同定についての複雑さについて報告した。

### 全摘出しえた clivus meningioma の1例

大阪市立大学 脳神経外科

○白馬 明, 黒川 賢  
辻本 壮, 西村 周郎

斜台髄膜腫は比較的多く、一般には全摘出は極めて困難とされている。演者らは巨大な本腫瘍の全摘出に成功したが、本邦では最初の、世界では第2番目の全摘出成功例である。

〔症例〕 37才、女性、入院約1年前に頭痛、左耳鳴、聴力低下が現われ、その後左側の流涎、嘔吐なども出現した。左側のⅤ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ脳神経の麻痺、うっ血乳頭、左側の小脳性失調を認め、VAGでは脳底動脈の後方偏位がみられた。左側後頭下開頭術、乳様突起切除術を行い、顕微鏡下に腫瘍を取りまく左側のⅣ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、右側のⅦ、Ⅷ脳神経を保存し、鶏卵大の腫瘍を全摘出した。術2年後の現在、左顔面神経不全麻痺、左側の顔面知覚低下があるが、元気に家事に従事している。

〔考察〕 斜台髄膜腫の徴候は、第Ⅲ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹの非対称性障害、小脳症状、pyramidal sign、脳圧亢進症状などがあげられ、その診断にはCAG及びVAGが大切である。腫瘍の摘出にあたっては、(1)腫瘍枝と思われる動脈を切断する前には、その動脈の末梢が、重要な脳幹への枝となっていないことを確認する。(2)腫瘍は細分にして切除する。この際、ポビーの使用は脳幹部を傷害するので、bipolar coagulator、メスや microscissor を使用する。(3)腫瘍又はその硬膜附着部の出血点は、bipolar coagulator による凝固、あるいは biobond を浸した oxycell を出血点にあて、これを gelform と綿花でおおい圧迫吸引することなどにより control することが出来る。(4)Ⅶ、Ⅷ脳神経の走行はAICAの走行にほぼ一致するので、術前にAICAの走行を検討しておくことにより、比較的容易に、それらの位置を確認し保存することができる。(5)術中、Ⅸ、Ⅹ脳神経は麻酔薬をしみこませた綿花で保護する。以上の原則に従って、我々は最近第2例目の全摘にも成功した。

### 脳室内 Dermoid Cyst の1例

北野病院脳神経外科

榎 寿右, 菊池 晴彦, 古瀬 清次

唐沢 淳, 吉田 泰二, 大西 英之  
湧田 幸雄, 滝 和郎

迷芽上皮を原基として発生する腫瘍に epidermoid と dermoid が存在するが, dermoid の頭蓋内での発生頻度は 0.2~0.1% と低く, その大部分は下垂体付近及び小脳に集中しており脳室内での発生は Fleming 等の報告等数例を数えるだけである。我々は第3脳室に原発した dermoid を全摘出し治癒せしめたので報告し, 我々の第3脳室腫瘍に対する治療方針について述べた。

症例は19才男子, 6才の時頭蓋内圧亢進症状を来した某病院に入院した。PVG で第3脳室腫瘍が判明したので松果体腫の診断のもとに Torkirdosen 手術を受け Co<sup>60</sup> 照射をうけた。その後元気があったが昭和50年3月21日, 突然歩行障害と意識障害を来した某病院に入院。そこで脳室ドレナージを受け, コンレイ脳室造影で第三脳室より両側脳室に致る脳室腫瘍が存在したため当科に紹介された。手術は右前頭開頭で右側脳室前角に致ったが, 腫瘍は左右の側脳室, 第3脳室内に鋳型となって存在し被膜は第3脳室脈絡叢に付着, 腫瘍内容よりも毛髪存在を見, また組織学的検査で皮膚付属器の存在があり第3脳室脈絡叢より発生した dermoid であった。Monro 孔より第3脳室, 左側脳室内の部分も摘出したが, 術後経過も良好で8月15日退院した。

一般に第3脳室腫瘍に対し Shunt 手術後, 放射線療法がとられているが, 本例の如き dermoid の外, teratoma, meningioma 等も存在し, 手術が比較的安全に行えるようになった現在, 減圧術後開頭を行って組織学的検査を行って, glioma の如き全摘出不能例や pinealoma の如き放射線に感受性の極めて高いものみに放射線治療を主体として行うのが得策ではないかと考えている。

#### 4. 術後2年生存の転移性脳腫瘍の2例

京都第一赤十字病院 脳神経外科  
福岡 誠之, 竹友 重信, 垣田 清人  
大町 純一, 佐々木良造

転移性脳腫瘍の手術成績は必ずしも良いとはいえない。それは転移性腫瘍であるため, 他の臓器への転移をとまなうことも多く, そのために死亡することもある。我々は転移性脳腫瘍の術後にリンパ腺あるいは肺への転移巣をみとめたが, 種々の化学療法を併用して

2年以上の生存例を2例経験したので検討してみた。

(症例1) 54才女 昭和42年7月乳癌の根治手術をうけているが昭和47年11月激しい頭痛を訴えて入院し, 同年12月26日左小脳半球内の腫瘍(転移性未分化癌)を剔出した。昭和48年1月前胸部の腫瘍の組織をしらべたところ, ここにも再発をみとめたので, 術後頭部及び前胸部のコバルト照射をおこなった。その後外来で観察中, 昭和48年8頃頸部リンパ腺肥大をみとめるようになり, それに対して, エンドキサン内服, マスチゾール注射をおこなったがあまり効果なく昭和49年2月からの5FU内服, 7月からフトラフルの内服を試みる頃からリンパ腺肥大は縮少して来たが, 昭和50年2月頃から歩行障害, 6月頃から意識障害があらわれ, 再入院して検査したところ左小脳半球と右前頭葉底部に腫瘍の再発が疑われ, コバルト照射をおこない, 症状は軽快して来ている。

(症例2) 59才男, 昭和48年5月左半身麻痺意識障害で入院し同年5月24日右前頭葉皮質下の腫瘍(clear cell carcinoma)を剔出, 7月12日左腎摘出をおこない, 術後頭部をコバルト照射した。外来で経過観察中に両側肺野に多数の転移巣をみとめ, 昭和49年3月からFUの内服, 7月よりフトラフルの内服をするようになって, 約6カ月たったところから肺の転移巣の縮少がみられるようになり昭和50年初め頃から食欲もでてきて, 元気になり, 最近では軽作業もできるようになった。

以上の2例の経験から, 転移性腫瘍の術後, コバルト照射とともに維持療法として内服できる抗腫瘍剤の使用も大切であることを感じた。

#### 組織培養により比較観察された3例の glioma の biology

京都府立医科大学 脳神経外科  
上田 聖, 遠山 光郎  
第1病棟  
米沢 猛

Brain tumor の surgical material を Maximow's double-coverslip 法によって組織培養し, これを経時的に観察することでその morphology と biology をうかがいしることができるが, 今回は似かよった3例の glioma についてその original histology と in vitro で示す腫瘍の特徴を臨床経過, 手術所見と共に比較検討した。

症例1は61才の男性で convulsion で発症し、手術まで約10ヶ月を経過している。腫瘍は左前頭葉に存在し、手術では partial resection におわった。組織像は glioblastoma multiforme と考えられた。この培養所見は早期では bipolar ながら original histology と類似して種々の大きさの細胞が無秩序に migrate するのが観察された。経過と共に glial fiber の増殖が多くなるが、細胞は cytoplasm も多く、多核の細胞も出現し、multiform の形態を残していた。

症例2は発症より手術までの期間が約12ヶ月であった左前頭葉の cystic tumor で、組織像は astrocytoma であった。培養では細胞は索状に migrate し、だ円形の核をもつ細胞は cytoplasm が少なく、bipolar で、長い直線的な突起を出し、この所見は当時の経過によってもあまり変化しなかった。

症例3は histology および培養所見で、前2者の中間に位置するような所見が観察された。

in vitro で glioma の malignancy を grading しようとする試みには意見のわかれるところであるが、我々は細胞の morphology と共に biological な面を充分考慮して行なえば、興味ある結果が得られるものとする。

### $\alpha$ -fetoprotein による脳腫瘍の診断

京都大学 脳神経外科

内田 泰史, 武内 重二, 山下 純宏  
寺野 允将, 半田 肇

同 第1外科

松本 由朗

$\alpha$ -fetoprotein (AFP) は胎児特異性蛋白で原発性肝細胞癌に高値に検出される。また肝硬変、肝炎にも検出されるのみならず、睪丸卵巣、尾仙部などの悪性奇型腫の場合にも高率に認められている。

われわれは脳腫瘍患者血清中の AFP を測定し、悪性奇型腫に AFP を高値に検出した。

AFP の測定には赤血球凝集反応法によった。持田製薬の AFP 測定キットを使用した。最低検出値は 200ng/ml である。この方法は micro-Ouchterlony 法や Radioimmunoassay 法に較べて非常に簡便で、2時間と短時間で結果が得られる点でも有用である。

悪性奇型腫における AFP 陽性は睪丸、卵巣、尾仙部に報告され、陽性率は 50%~80% である。腫瘍の摘出、化学療法、放射線療法により AFP 値の低下が

みられ、腫瘍の再発により AFP 値の上昇がみられる。また蛍光抗体法により腫瘍細胞より AFP 産生を証明している。しかし悪性奇型腫における AFP 産生の意味は分っていない。

頭蓋内悪性奇型腫で AFP が検出されたのは本邦ではわれわれの1例を含めて3例である。われわれの例では術前 2000ng/ml と高値であったが、腫瘍部分摘出後 200ng/ml と低下し、更に放射線照射により検出ができなくなった。

一方 germinoma ではわれわれの9例全例で検出できず、今迄陽性の報告もない。また他の部の seminoma でも陽性の報告はない。

このことより、悪性奇型腫と germinoma の鑑別に AFP が役立つことが考えられる。AFP 陽性であればまず悪性奇型腫と診断が可能である。しかし逆に AFP が陰性であった場合には診断は出来ないことになる。

以上脳腫瘍における AFP のもつ診断的役割につき報告した。

### 強力集束超音波による mouse glioma の破壊

和歌山医科大学 脳神経外科

岸 政次, 三島 隆生, 津田 耕平  
板倉 徹, 岡 益尚

脳神経外科領域において悪性 glioma の治療成績が悪く、手術療法のみでは完治不可能で、非手術的療法の開発が進められている。超音波の生体作用は、その機械的振盪、温熱、空洞形成などの作用によりなるとされるが、この超音波のエネルギーを用いて、悪性 glioma に破壊的侵襲を与えうる可能性につき検討した。体重 20~30gm の C<sub>57</sub> black mouse (♂) を使用し、これに群馬大、病理で1966年に 20-methyl-cholanthren で誘発された glioma で腹壁皮下に継代移植したものを使用した。強力集束超音波照射装置は周波数 944KHz、曲率半径 130mm のレンズ結合型振動子を高出力、高周波発振装置によって駆動するものである。熱作用を除外する為に間歇的反復照射法(1秒照射、1秒休止又は2秒照射、2秒休止)を採用し、照射は定行的に行った。glioma 1mm<sup>3</sup> を左腹壁皮下に移植し、これが 1cm<sup>3</sup> に達する移植後3週間目に種々の条件下に超音波照射により1腫瘍塊に対し5個の破壊腫を作製した。照射後の腫瘍塊の大きさの変

化を経時的に追跡した。

最大焦点強度  $100\text{watt/cm}^2$  では、合計照射時間10秒でも腫瘍の発育抑制効果はみられず、却って発育増強効果を示した。最大焦点強度  $1000\text{watt/cm}^2$  では、合計照射時間2秒以上で、著明な発育抑制効果が認められ、腫瘍は部分的に軟化、融解し、生体より脱落するのが認められた。

超音波照射時の変化を microscopic に検討し、一部のものについては  $^3\text{H}$ -thymidine.  $2\mu\text{Ci/gr}$ . 静注又は腹腔内注射による microautoradiography を行ない比較検討した。glioma tissue の labeling index が  $22.85 \pm 7.05\%$  であるのに対して、超音波破壊巣中心部では  $0.08 \pm 0.03$  で、ほとんど labeling がみられず、又破壊巣周辺部でも  $4.00 \pm 2.37\%$  で、著明に細胞活性が低下していた。

## レーザーによる脳腫瘍治療の研究

大阪大学 脳神経外科  
神川喜代男

1966年ルビーレーザーによるグリオーマの治療が報告されたが、結果は腫瘍の一部分の破壊にとどまった。その後高出力炭酸ガスレーザーと、光操作機構の開発によって、熱効果による脳腫瘍破壊が試みられるに至った。いわゆる無血的手術を目標とするものであるが、血管の処理に問題があり、完成された治療法とするには、なお装置の改良を要する。

Ar レーザは、炭酸ガスレーザーのような高出力ではないが、波長が  $5000\text{\AA}$  付近にあるため、acridine orange を光増感剤として利用することができる。そこで、家兎の脳内に  $\text{VX}_2$  腫瘍を移植し、あらかじめ耳静脈より色素を注射して、腫瘍に色素を取り込ませてから、レーザー光を照射した。対照として、色素非使用群を用いた。破壊効果の判定は、照射後7日目に動物を屠殺し、組織標本を作成して検討した。

レーザーの照射条件、すなわち、出力、照射時間、ビーム径によって、破壊の程度が支配された。照射エネルギー密度の低い場合には、破壊効果は色素の存在により増強されたが、高いエネルギー密度の照射では、色素の有無による差は、認められなくなった。すなわち、高温度発生による熱凝固が破壊の主因となった。これに対し、低いエネルギー密度では、組織の温度上昇はわずかにとどまり、その破壊は、McGuffの主張する二次的熱効果によるものではないかと推測され

た。

熱効果を抑え、光効果による腫瘍破壊効果を検討する目的で、波長  $3371\text{\AA}$  の紫外部の窒素ガスレーザを用いて、実験を行なった。光増感剤として、波長  $3250\text{\AA}$  に極大吸収をもつビタミンAを用いた。実験結果は、若干の腫瘍発育抑制効果のみにとどまり、完全な破壊効果はえられなかった。窒素ガスレーザの照射が連続的に行なえなかったことが、生物学的な光効果の発揮しえない原因ではないかと思われ、今後も研究を進める計画である。

## Viral carcinogenesis of brain 脳腫瘍とウイルス

大阪大学医学部癌研究施設

中田 陽造

Bryan 等が Newly hatched chick の脳内に Rous sarcoma virus (RSV) を接種して脳腫瘍を作り出した<sup>1)</sup>のを手はじめに、mouse, rat, hamster から monkey に至るまでの実験動物の脳内に種々な腫瘍ウイルスを直接接種する事により、脳腫瘍が作り出されている。従って、ウイルスが、化学物質や放射線と同様、脳腫瘍の病因である可能性は否定出来ない。

### § 1. 腫瘍ウイルスとは。

腫瘍ウイルスには、大別して (a) DNA を genome としてもつ DNA tumor virus (DNA 腫瘍ウイルス) と、(b) RNA を genome としてもつ Oncorna virus (RNA 腫瘍ウイルス: onco=腫瘍, rna=RNA) とがある。

DNA 腫瘍ウイルスの場合、図1の左図にみられる如く、通常、感染細胞内でウイルスが増殖し、一般のウイルス感染と同様、細胞は burst して、ウイルス粒子が出てくるが、細胞の方は死んでしまう。ただ特別の細胞に感染した時のみ、ウイルス産生が起らない代りにその細胞が malignant transformation (悪性腫瘍化) するのである。所で、DNA 腫瘍ウイルスの場合、moi (multiplicity of infection) は一般に  $10^4$ 位もあり、感染性はあまり大でない。

RNA 腫瘍ウイルスの場合の moi は  $10^0$ 位で感染性は一般に極めて強力であり、その上、多種にわたって分布し、両棲類、爬虫類、鳥類から哺乳類の種々な動物を自然宿主とするウイルスが知られているのみならず、表1に例示した様に、「種」を越えて感染し発癌させる事も知られているので、人の悪性腫瘍の病因と

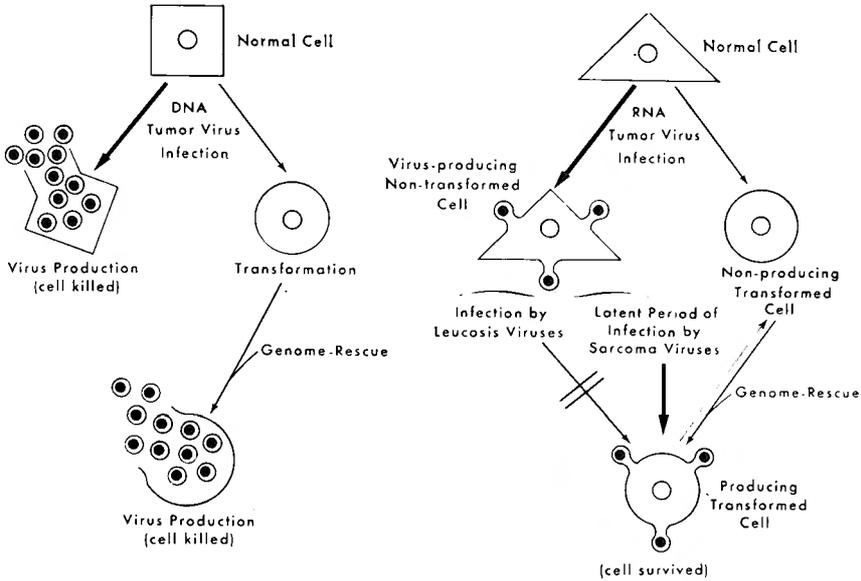


図1 腫ウイルスの感染様式 (中田)

左図：DNA 腫瘍ウイルス感染系  
 右図：RNA 腫瘍ウイルス感染系

表1 RSV\*の様々な Strain による哺乳類の発癌 (\*鳥類を自然宿主とする腫瘍ウイルス)

Mammalian species	RSV strains	Sarcoma in animal	Malignant transformation in cell culture
Mouse	S R	Schmidt-Ruppin (1959)	Bergman & Jonsson (1962)
Rat	S R	Schmidt-Ruppin (1959)	Bergman & Jonsson (1962)
	P R	Svoboda (1960)	Svoboda & Chyle (1963)
	C Z	Zilder & Kryukova (1957)	
	B R		Rothschild & Fobvre (1963)
Syrian hamster	S R	Ahlström & Forsby (1962)	
	P R	Klement & Svoboda (1963)	
	C Z	Munroe & Windle (1963)	
Chinese hamster	S R	Ahlström et al. (1964)	
Guinea pig	S R	Ahlström et al. (1963)	Bergman & Jonsson (1962)
	C Z	Munroe & Windle (1963)	
Rabbit	S R	Ahlström et al. (1963)	
	C Z	Zilber & Kryukova (1958)	
Dog	S R	Rabotti et al. (1966b)	
	B H	Rabotti et al. (1966b)	
Monkey	S R		Jensen et al. (1964)
	C Z	Munroc & Windle (1963)	
Human	S R		Jensen et al. (1964)
	C Z		Zilber & Shevljaghyn (1964)

しての可能性は大なるものがある。そこで以下にこれを略述する事にした。

§ 2. Oncorna Virus

Oncorna Virus とは「RNA (図2) を genome としてもつ, enveloped Virus (図3) で, 感染細胞から budding (図4) によって産出されるもの」<sup>2)</sup>の総称である。RNA 腫瘍ウイルスの virion (ウイルス粒子) は大体100m $\mu$ 位の球体で, plasma membrane 由来の3層構造からなる envelope 中に, 80m $\mu$ 位の球形の core をもっている。core には, 蛋白質性の intermediate membrane の中に, RNA からなる electron dense な nucleoid がある。産生後間もない active な virion では core の中心部は空洞状であるが, 時間が経つと nucleoid は intermediate membrane とはずれて core の中心にかたまって来る。いずれにしても, Virion の buoyant density は 1.08g/ml (Ficoll) 前後<sup>2)</sup> (図5) で, これを利用して担癌動物血液又は細胞培養液から超遠心沈澱法により分離精製する事が出来る<sup>2)</sup>。その RNA は特異的に大きく (70~72S 前後<sup>2)</sup>, base ratio では GC content が高い<sup>2)</sup>。envelope にはウイルスの中和抗原でもある各 strain に特異的な type specific antigen があり, core には avian (鳥類) とか, murine (マウス) とかの夫々の group に共通な gs (group specific) antigen がある。

細胞培養系で観察すると (図1の右図)<sup>2)</sup>, RNA 腫

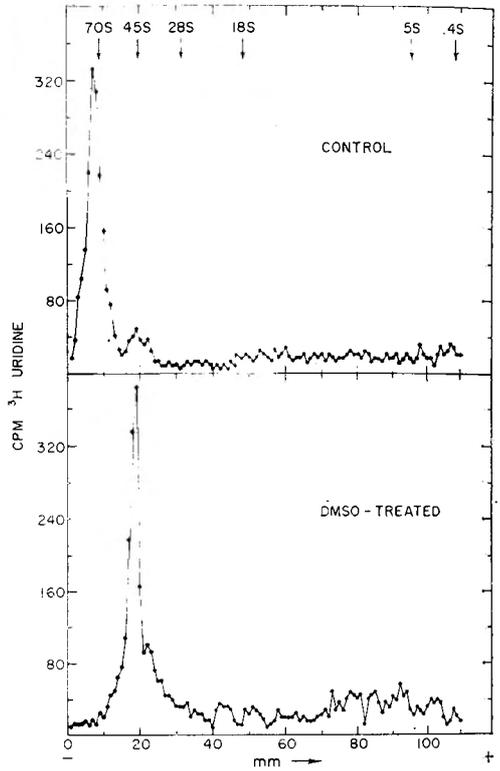


図2 MSV-RNA の polyacrylamide gel electrophoresis profil (中田)  
 {上図: 正常の 72SRNA  
 下図: DMSO 処理により切れた RNA

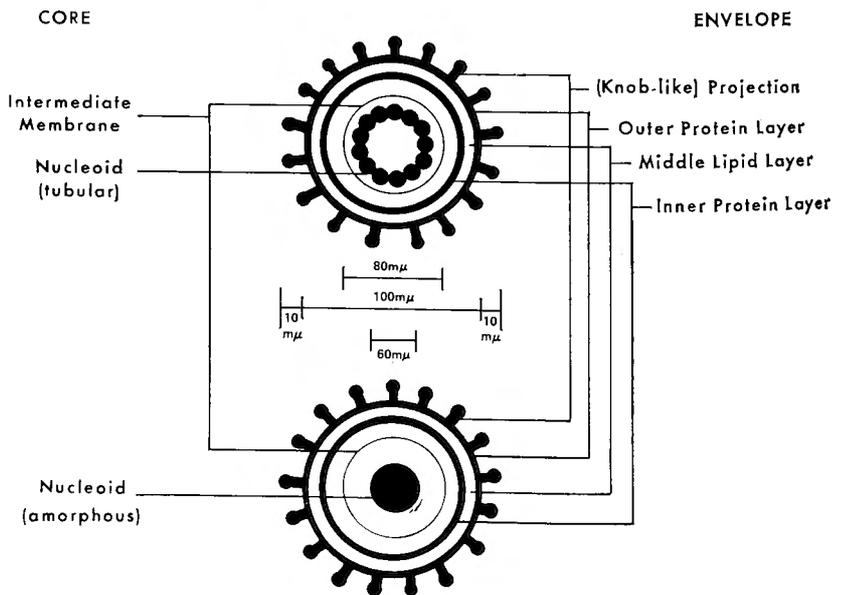


図3 Virion の構造

{ 上図: "immature"  
 Virion  
 下図: "mature"  
 Virion

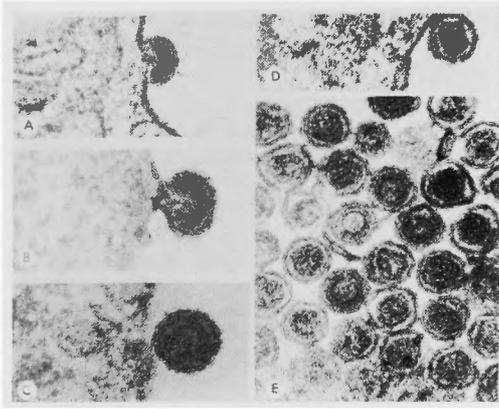


図4 MSV 産生の電顕図 (中田)  
 A, B, C : budding の過程  
 C : "immature" Virion  
 D : "mature" Virion  
 E : 陳旧な medium よりの Virion で  
 "mature" 型が多い

瘍ウイルスが自然宿主細胞に感染して12時間位で既にウイルスの産生がみられる<sup>3)</sup>(図6)が、ウイルスは細胞質内でなく、図4にみられる様に、plasma membrane の表面から芽が出る様に産出される (budding) ので、細胞は死なずに、増殖を続け子孫を作り得る。そして数日もすると、感染細胞の malignant transformation が顕微鏡的にも観察出来る様になる

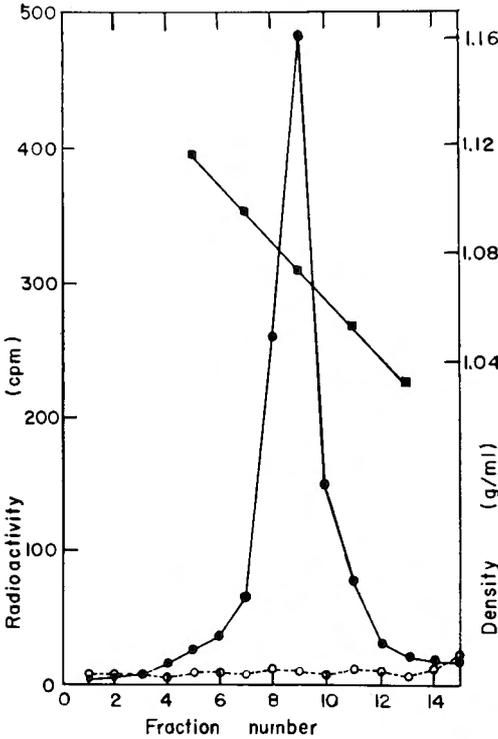


図5 MSV の Ficoll による ultracentrifugation profil (中田)

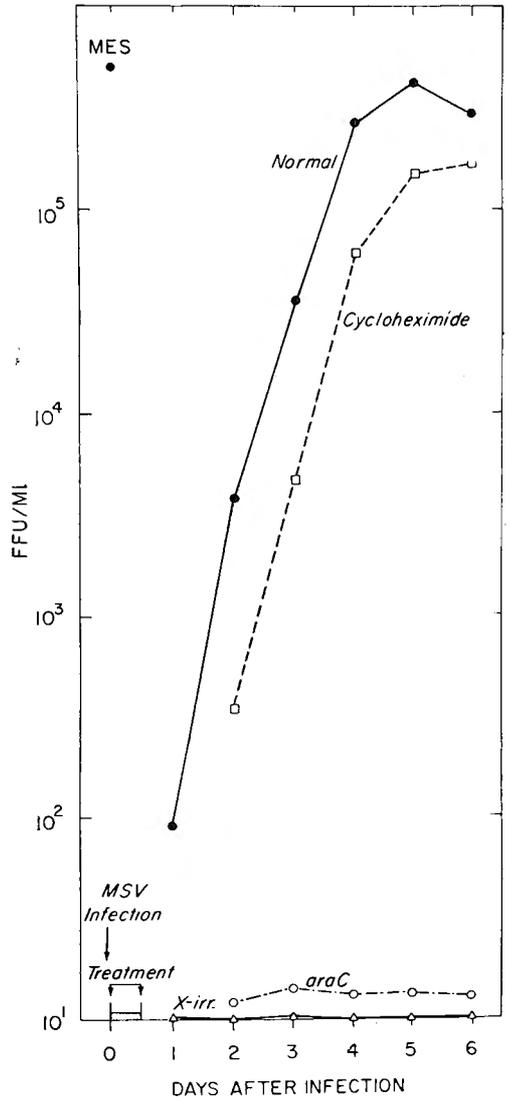


図6 細胞培養系での MSV の産生 (中田)  
 感染直後12時間の間に種々の処理を行うと、DNA 合成を障害する場合にだけ感染が成立しない。control は無処理。

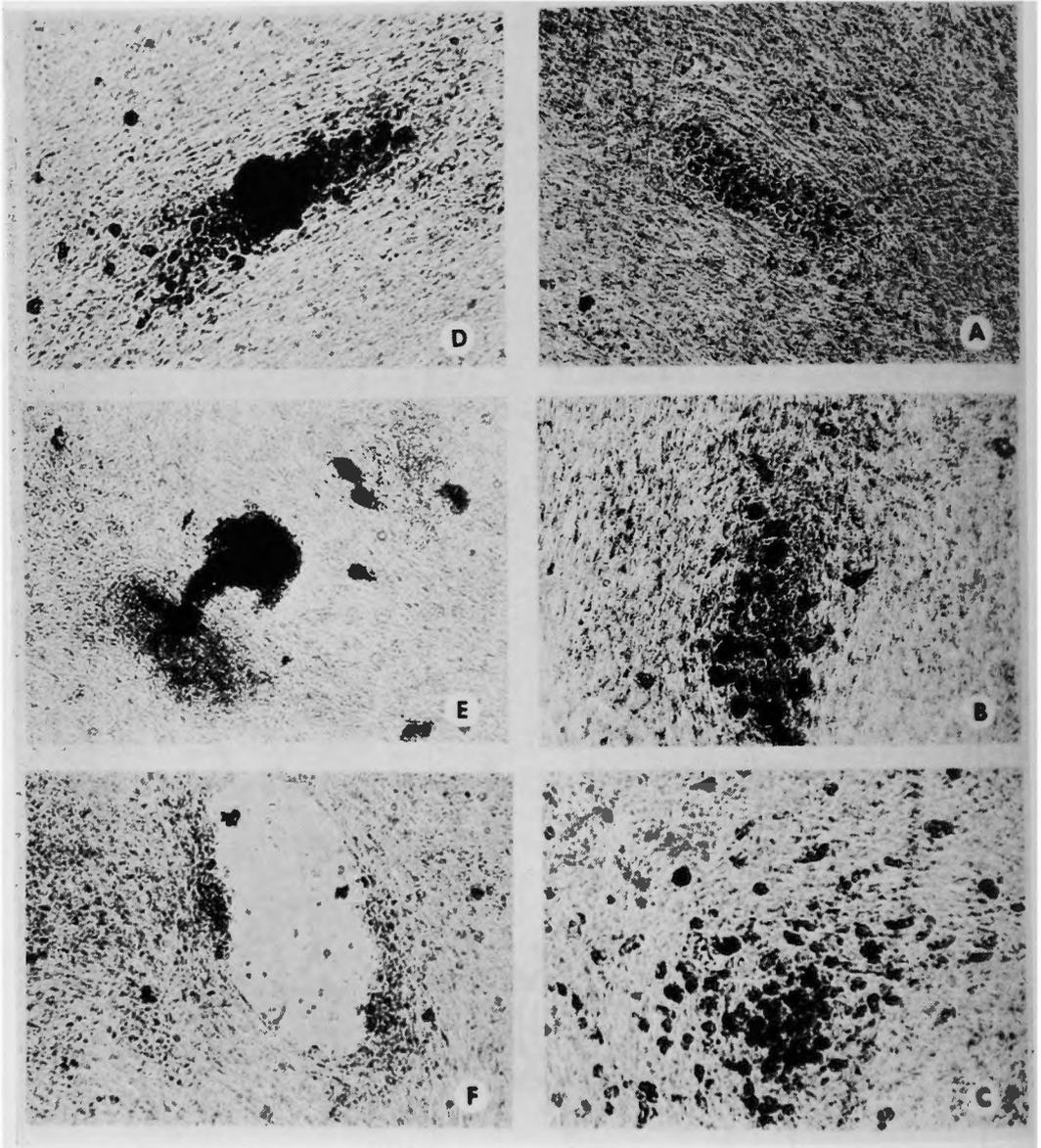


図7 RSV 感染による malignant tranformation (中田)

A : assay に適当な感染後5日位の focus.

B, C : Schmidt-Ruppin 株 RSV ではこの様に時間がたつと diffuse な focus になる.

D, E, F : Bryan high-titer 株 RSV では、時間がたつと、Aからこの様になって行って、compact な focus を形成し、monolayer の上へ piled-up して、遂には下の様に medium の中へ流れ去ってしまう。

(図7)か、それまでに感染細胞の増殖が起っている  
ので、正常細胞の monolayer の中に、盛り上った悪  
性腫瘍細胞集団 (focus) として認められるのである。  
この focus は、元来、1個のウイルスが1個の細胞

に感染し、その細胞が増殖していつて出来上ったもの  
であるから、focus を数える事により、そのペトリ皿  
に感染させたウイルスの数を知る事が出来、それから  
して、そのウイルス標品の titer を計算する事が出来

る (focus assay 法)<sup>2)</sup>。この様にして得たウイルスの titer を FFU (focus forming unit) として表現する。

表1の例の様な「種」を越えた感染系では、通常 malignant transformation が認められ、且つ、in vivo で動物が腫瘍死しても、その腫瘍細胞にはウイルスの影もみられない。つまり、その様な細胞では、EM で virion の budding がみられないし、免疫学的に type specific antigen がみられないし、生化学的にも 72S RNA みられない、という様に、ウイルスは一見、姿を消してしまっているものである。この様な場合でも、適当の方法により、ひそんでいる genome の rescue は可能で、例えば、自然宿主細胞と細胞融合させる事により、元の感染ウイルスを引きつり出す事が出来る。と、なると、(神の恵みにより!?) 人を個々の自然宿主とする腫瘍ウイルスが仮に居なかったとしても、人をとりまく動物環境には無数の腫瘍ウイルスが満ち満ちているので、それらが人に種を越えて感染して来る可能性は極めて大であろう。しかも、この様な場合、腫瘍化した細胞にウイルスは認められないのである。

### § 3. 発癌機構

Huebner と Todaro<sup>4)</sup> は、種々な正常マウスの胎児細胞に murine tumor virus の gs 抗原を証明し、更にその細胞を培養系へ移し IUdR や BUdR で処理すると、type C virus の産生がみられる事から、正常細胞の中にも Oncogene (腫瘍遺伝子) や Virogene (ウイルス遺伝子) が先天的に潜んでいる事、そして発癌とはこの様な Switch-off されている遺伝情報が化学物質や放射線やウイルス等で Switch-on される事である、との仮説を提唱した。

著者は、図7の例にみられる様に、同じ細胞でも異なったウイルス感染により、異った形態的表現で発癌してくる事実からみても、細胞の Oncogene の activation だけから発癌を説明する事には無理がある様に考えている。

腫瘍ウイルスが細胞に感染し発癌させるには、第1にウイルスの genome 細胞への因子的固定 Fixation が必要である<sup>5,6)</sup>。この時、細胞はS期 (DNA合成期) にある事が必須で、それを阻害すると (例えば図6), 感染は成立しない。つまり、ウイルスは増殖状態にある細胞にしか感染しないのである。この時、ウイルス感染そのものには、RNA 及び蛋白質合成は必要ないので、感染に当って特定の酵素蛋白体の合成は起らな

いと考られる。とすると、ウイルスの RNA 細胞への固定 (核配合成) に当る酵素は、ウイルスから持ち込まれるのか、或いは細胞のものを利用するより外ない事になるが、前者の追求から、Baltimore<sup>7)</sup> と Temin<sup>8)</sup> が夫々独立に reverse transcriptase を発見した。

Temin<sup>9)</sup> は、元来、ウイルス RNA からそれに特異的な DNA が感染細胞で合成され (Provirus)、発癌情報として細胞に残されると共に、新生するウイルス RNA の鋳型ともなると提唱した。その実験的根拠は、感染細胞 DNA に、正常細胞にはなかったウイルス RNA と homologous な部分が認められると云うのであるが、他の研究者の追試では、正常細胞 DNA にもウイルス RNA と homologous な部分があり、感染細胞だけに有意的に homology が増加しているとは断言出来ない、と云う次第で、この説は永年樹さらしにされていた。所が、reverse transcriptase の発見から、再び Temin 説は脚光をあびる事になったのである。

reverse transcriptase とは、RNA を鋳型として DNA を作る酵素で、4種の deoxynucleoside triphosphates (dATP, dGTP, dCTP, TTP) と  $Mg^{++}$  を必要としている (図8)。ただ当初期待されていた

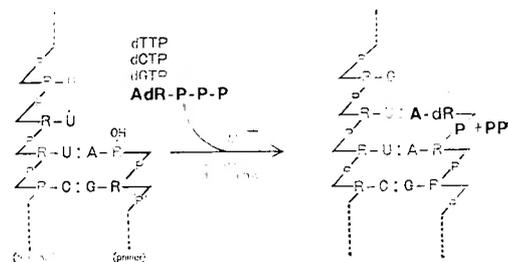


図8 reverse transcriptase 反応

様に、RNA を完全に Copy するのではなく、酵素生成物は短い deoxyribonucleotides に過ぎないので、この酵素の存在だけから直ちに RNA 腫瘍ウイルスの genome の fixation 従って発癌機構を論じるには無理があると考えられる。しかし、この酵素活性の存在は、腫瘍ウイルスの影を認める位の意義はあるので腫瘍細胞について reverse transcriptase 活性を検索して、そのウイルス性を示唆する事は許されよう。既に、人の乳癌や白血病細胞について多くの報告があるが、著者の研究室では、人の glioblastoma の培養細



図9 human glioblastomaの継代培養細胞 (中田他)

表2 脳腫瘍の reverse transcriptase 活性 (中田他)

cpm <sup>3</sup>HdGTP/poly  $\gamma$ C-oligo

dGmurine glioblastoma	184,698
human glioblastoma	6,530
none	129

胞(図9)に reverse transcriptase 活性(表2)を認めている<sup>10)</sup>。

所で、ウイルスの発癌情報が宿主細胞に因子的に固定しただけでは、直ちに細胞の malignant transformation につながらない。それは、ウイルス産生について、感染後に eclipse phase のみられる事からもうかがえる。即ち、第2の段階として、固定したウイルス遺伝情報の Development (発現) の stage が存在する訳で<sup>6)</sup>、ここでは、もはや DNA 合成は必要としないが、細胞 DNA の intactness と、RNA 及び蛋白質合成を必要としている。又、細胞密度や medium の栄養条件等も関与しており、これらの条件がととのわないと、発癌して来ない。つまり発癌し得る genome はあっても、一見正常細胞の様相を呈している訳で、この様な細胞が、後刻、因子の発現に好適な条件を得ると、直ちに悪性腫瘍化してくる事が、細胞培養系で証明されている<sup>5,6)</sup>。これは、人の発癌に於いても、腫瘍ウイルスに仮に感染したからと云って、直ちに発病するものではない事を示唆している。

発癌を支配する今1つの要因に免疫がある<sup>11)</sup>。所謂 primary immunodeficiency syndromes をもつ小児は感染症で死亡する事も多いが、その他に白血病や

肉腫の様な悪性腫瘍死も20%位ある<sup>11)</sup>。この percentage は一般の小児のそれに比べると異常に高く、この様な症候群の人が発癌し易い事を示唆している。又、腎移植に伴って抗リンパ球血清投与をうけると発癌率が高くなるという報告もある<sup>11)</sup>。化学発癌剤や放射線が生体の免疫能を低下させるものである事も衆知の所である。他方一般的にウイルス疾患と免疫と極めて密接な関係にある事は、天然痘をはじめ種々なウイルス病の発病や治療・予防について認められている。従って、以上をまとめて考えると、人の発癌に何らかのウイルスの影を感じさせるものがある。

#### § 4. 脳腫瘍の発生

Bryan の実験<sup>1)</sup>以来、多くの研究室で、腫瘍ウイルスを種々な動物の脳内に接種して、脳腫瘍を実験的に作り出しているが、これらの報告を読んで著者が感じた事は、いずれも生後間もない時期にウイルスを感染させている事である。そして腫瘍の発生までかなりの月日が経っている。この事は、前述したウイルス遺伝情報の細胞への fixation と、その development という概念から容易に理解される所であろう。

疫学的研究としては、例えば、Gardner や Huebner 等の一連の報告がある。彼等は、アメリカ各地で wild mice を何千匹もとらえ、解剖したり、その後、三年余にもわたって飼育観察したりして、neurotropic type C virus<sup>12)</sup>なるものの存在を報告している。日本でも、井田憲明博士が実験的に同様の知見(向神経性の腫瘍ウイルス)を得ておられる<sup>13)</sup>。そして、これが neuron degeneration と tumor formation の2つの能力をもつとしているが、(著者の感じでは) neuron degeneration を起こすウイルスと、それに伴う gliosis——従ってそこにある多くのS期の glia——に感染し発癌させる腫瘍ウイルスとが共存する可能性を否定出来ないのではなかろうか。とすると、brain damage (microscopic でよいが)は何もウイルスに限った事でなく、どの様なものによってもよい訳で。何らかの要因により brain が minor injury をうけ、そこに gliosis が起った時、たまたま腫瘍ウイルスが感染すると、(生れたての幼若脳についてだけでなく)ウイルスの genome が fixation し、後刻 brain tumor——例えば、glioblastoma が発生してくるのではないかと著者は考えている。

私共の研究室で、年余にわたって培養した人の glioblastoma の細胞に、reverse transcriptase 活性を認めた(表2)事は、人の脳腫瘍も、人の白血病

や乳癌等と同様に、ウイルス性に発生する可能性を示唆するものである。

## 参 考 文 献

- 1) Groupe, V., Rauscher, F. J., Levine, A. S., Bryan, W. R. : J. Nat. Cancer Inst. **16**, 865, 1956.
- 2) 中田陽造 : 「RNA腫瘍ウイルスと発癌」(村松編「癌と核酸」南江堂) 昭47年.
- 3) Nakata, Y. : Gann Monograph **12**, 167, 1972.
- 4) Huebner, R. J., Todaro, G. J. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. **64**, 1087, 1969.
- 5) Nakata, Y., Bader, J. P. : J. Virology **2**, 12 55, 1968.
- 6) Nakata, Y., Bader, J. P. : Virology **36**, 401, 1968.
- 7) Baltimore, D. : Nature, D. Nature **226**, 12 09, 1970.
- 8) Temin, H., Mizutani, S. : Nature **226**, 1211, 1970.
- 9) Temin, H. : Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. **52**, 323, 1964.
- 10) Nakata, Y., Hori, M., Akai, F., Sakamoto, Y., Moga mi, H. : Clin. Chem. **21**, 1032, 1975.
- 11) 中田陽造 : 「癌・寄生相関の病理」(堀尾編「癌と宿主」南江堂) 昭和48年.
- 12) Officer, J. E., Tecson, N., Estes, J. D., Fontanilla, E., Rongey, R. W., Gardner, M. B. : Science **181**, 945, 1973.
- 13) 井田憲明, 岡崎富男, 高田美智子, 平郡昭義 : 日本癌学会記事, **33**, 128, 1974.