

氏名	柴田和紀 しば た かず とし
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第769号
学位授与の日付	昭和54年1月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	DEVELOPMENT OF MYOGENIC SARCOMAS IN MICE AT THE SITE OF INJECTION OF 4-HAQO —A STUDY ON THE MORPHOGENESIS OF TUMOR (マウスにおける4-HAQO注射局所の筋原性肉腫の発生—腫瘍の 形態発生に関する研究—)
論文調査委員	(主査) 教授 安平公夫 教授 翠川 修 教授 戸部隆吉

論文内容の要旨

研究目的：発癌物質の皮下・筋肉注射による実験的な肉腫誘発に関する報告は多くみられるが、皮下組織中には種々の細胞がみられ、どの細胞が悪性化するかを決定するのは困難な場合が多い。ここに強力な発癌物質を用いて、どの細胞が悪性化するかの追求を試みた。

方法：4-Hydroxyaminoquinoline-1-oxide (4-HAQO) をオリーブ油に懸濁し、0.1 mg/0.1 ml の割合で毎週1回、計16回マウス殿部に皮下へ筋注し、各注射後22～24時間で屠殺、局所の変化を経時的に観察した。細胞動態の観察には3H-TdRを用いて、オートラジオグラフィを行った。

結果：肉眼的にみて、第16回目注射の直後に肉腫発生を認め、第16回注射から8週後に生存するマウス全例に肉腫発生がみられた。オートラジオグラフィによる3H-TdRの標識率の変化は3つのピークを示し、局所の形態学的変化はこれに対応する所見を示した。これら標識率の変化及び形態学的所見から、腫瘍化に至る過程は、4つのstageに分類された。

- 即ち、
1. 炎症期 1～4週
 2. 壊死期 4～8週
 3. 異型細胞出現期 8～15週
 4. 腫瘍期 16週以後

1. 炎症期：初め円形細胞浸潤を主体とするが、次第に組織球が出現し、横紋筋の破壊が始まり、更に紡錘形細胞浸潤が優勢となった。

2. 壊死期：皮下・筋組織の破壊が進み、壊死状となり、主に紡錘形細胞から成る肉芽組織の形成が認められるようになった。

3. 異型細胞出現期：4-HAQOの反覆注射と共に皮下組織の破壊、横紋筋の破壊、再生像がみられるようになったが一方異型性を示す細胞の増加がみられ、これらが一部分で結節状を呈するようになった。

4. 腫瘍期：横紋筋に接する如く、楕円形、紡錘形の腫瘍細胞の集合がみられ、それらの或るものは細

胞内細線維を有していた。

電子顕微鏡による観察：主要な変化は横紋筋組織にみられ、筋衛星細胞の筋合胞体からの遊離、myoblast の出現、再生筋等がみられた。腫瘍細胞の或るものはごくわずかの筋原線維を有し、又或るものはZ-band 様の電子密度の高い物質の存在が認められた。

考案：オートラジオグラムにおける標識率の変化は、4-HAQO 注射部位の細胞活性を示している。壊死期においてもなお高い標識率を示しているのは、破壊された細胞の DNA-fragment が、生存する細胞により再利用されたためと考えられた。発生した腫瘍の形態学的所見から、悪性化の起源として考えられる細胞は、

1. 血管壁にみられる平滑筋細胞の悪性化
2. myoepithelial cell の悪性化
3. fibroblast の平滑筋細胞への transition の過程での悪性化
4. 局所横紋筋の破壊に伴い出現する筋芽細胞の悪性化

等であるが、細胞学的変化の主体は横紋筋組織にみられ、異型性を示した細胞は筋原線維の存在を認める等、再生化の段階でみられる myoblast に類似を求めることが出来、更に腫瘍細胞の或るものは Z-band 様の物質を認めた等の点から、発生した腫瘍の起源は myoblastic origin であると推定された。

論文審査の結果の要旨

皮下組織に発がん物質を投与すると肉腫が発生するが、皮下の種々の細胞のうち、悪性化する細胞を決定することは難しい。本研究は 4-HAQO を用いて腫瘍化過程を観察し、どの細胞が悪性化するかを追求した。

方法：4-HAQO をオリーブ油に懸濁、0.1 mg/0.1 ml の割合でマウス皮下に毎週1回、計16回注射し、注射後24時間にて屠殺、局所の変化を形態学的に観察した。細胞動態の解析には³H-TdR を用いてオートラジオグラフィーを行なった。

結果：肉眼的にみて第16回注射以後、肉腫発生がみられ、6ヶ月生存するマウスの全例に肉腫がみられた。³H-TdR による標識率の変化、局所組織学的変化から、腫瘍化に至る過程は、炎症期、壊死期、異型細胞出現期、腫瘍期に分類出来た。又、生じた腫瘍は、横紋筋破壊による再生過程で出現する Myoblastic cell が発癌物質の影響で再生化の道をとらずに、悪性化して生じた筋原性の肉腫であると考えられた。

以上の研究は、発がん物質による悪性腫瘍発生機構の解明に貢献し、肉腫の診療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。