

氏 名	河 村 悌 夫
	かわ むら やす お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 454 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	実験的神経膠腫の前癌期に出現するウイルス様粒子の意義
論文調査委員	(主 査) 教 授 翠 川 修 教 授 東 昇 教 授 半 田 肇

論 文 内 容 の 要 旨

脳腫瘍の実験的研究，ことに多環芳香族炭化水素による神経膠腫の作製は，1939年頃より進展し，今日に至るまでの成果は神経膠腫の組織発生，病理，分類，局在性などに寄与する所が大であった。

これに加うるに，1965年生田と Zimmerman は，C3H マウス脳内に，1, 2, 5, 6-dibenzanthracene (DB と略す) を挿入し，そのマウス脳腫瘍の前癌期すなわち反応細胞の細胞質内に，cylindrical, あるいは filamentous なウイルス様粒子が発現し，この粒子は，腫瘍形成後には発見されず，また発癌物質が methylcholanthrene であれ，benzpyrene であれ，同様の粒子が発現すると報告した。この報告は，近年 Simian vacuolating virus や Rous sarcoma virus のラッテ脳内接種により脳腫瘍を作り得た事実を考慮すると，脳腫瘍発生に対するウイルスの関与について大きな手がかりを与えるものと考えられる。

本実験では，この実験的脳腫瘍の前癌期に出現するウイルス様粒子を詳細に観察し，この粒子と発癌剤および脳腫瘍との関係を検討した。

実験Ⅰでは，京都大学純系動物センター C3H (K 系と略す) マウスおよび New York, Montefiore 病院動物室 C3H (M系と略す) マウスを使用し，DB および 20-methylcholanthrene (20-MC と略す) を脳内に挿入し，脳腫瘍発生率，および前癌期における反応細胞中のウイルス様粒子の電子顕微鏡的検索を行なった。

実験Ⅱでは，K および M 系マウス脳内に，20-MC を挿入し発癌物質を含む脳小片の分画超遠心を行ない，ウイルス様粒子の検索をなし，一方で粒子のネガチブ染色を行なった。

結果および結語

1) K 系マウス脳内に，DB pellet および 20-MC 粉末を挿入後，経時的に各々1年6か月の間，マウス48匹，および7か月，マウス57匹について，局所脳組織の電子顕微鏡的検索を行なったが，生田の示したウイルス様粒子の発現を認めなかった。

2) M 系マウス脳内に，20-MC を挿入し，術後4週目より反応細胞中に，横断面では二重膜構造を呈

する外径約 77 m μ , 内径約 22 m μ の A 型腫瘍ウイルス様の構造を示し, その外膜と内膜との間は比較的電子密度高く, 時に内腔内にリボゾーム様粒子を入れる粒子の発現を認めた。この粒子の内膜は, 更に 2 層の膜構造より成り, 電子密度高く約 8 m μ の厚さを有する。また, この粒子は, 縦断面では管状を呈する。

3) K 系マウスにて, 20-MC 脳内挿入後 264 日以上生存した 20 匹のマウスのうち, glioma 5 例, medulloblastoma 1 例, gliosarcoma 1 例, 肉腫 1 例, 扁平上皮癌 1 例を得た。

4) K および M 系マウスの 20-MC 挿入局所を分画超遠心を行ない, M 系マウス脳ミクロゾーム分画のみに, ウイルス様粒子の混入を認めたが, K 系マウス脳分画にはこの粒子を認めなかった。またネガチブ染色では, 粒子の中心部はおおむね中空と思われる像を得た。

5) ウイルス様粒子の外膜が, 明らかに小胞体膜より形成され, また, 小胞体腔の電子密度増加, および小胞体腔内に粒子内膜部のみが存在し, 外膜に比べ規則性のある独自の形態を示すことなどから, 粒子の形成は小胞体でなされと考えられる。

6) これらの結果より, 20-MC による脳腫瘍発生率のほぼ等しい K および M 系マウスにおいて, 後者の前癌期の反応細胞中のみ出現したウイルス様粒子は, ウイルスとしては不完全型と考えられ, 後者に不活型で存在した潜在性ウイルスが, 20-MC により誘発顕性化し, 腫瘍発生に至る可能性すなわち二段階説を適用し, 粒子の潜在性ウイルスの可能性を示唆した。

7) 発癌物質を喰食する細胞は, 脳では macrophage のみでなく, グリア細胞も存在することを証し, 反応細胞中の MC 結晶の形態, densebody, 脂肪顆粒には, この両系マウスの間に有意の差を認めなかった。

論文審査の結果の要旨

1965年生田と Zimmerman は C₃H マウス脳内に 1,2,5,6-dibenzanthracene を挿入し, そのマウス脳腫瘍の前癌期すなわち反応細胞の細胞質内に cylindrical あるいは filamentous なウイルス様粒子が発現し, この粒子は腫瘍形成後には発見されず, また発癌物質が methylcholanthrene であれば benzpyrene であれば同様の粒子が発現すると報告した。本実験では京大純系動物センター (K) 系 C₃H マウス脳内に 1,2,5,6-dibenzanthracene pellet および 2-methylcholanthrene (20-MC) 粉末, また Montefiore 病院 (M) 系 C₃H マウス脳内には後者のみを挿入後経時的に局所脳組織の電子顕微鏡的検索を行なった。これらマウス両系の脳腫瘍発生率はほぼ等しい事を確かめ得たが, M 系マウスのみに前癌期における脳局所反応細胞中に横断面では二重膜構造を呈する外径約 77 m μ , 内径約 22 m μ の A 型腫瘍ウイルス様粒子の出現を認めた。粒子の内構造は電子密度の高い約 8 m μ 内の内膜を有し外膜は小胞体膜と連続する個所もある。縦断面は管状であり且つ粒子は分画遠心にてミクロゾーム分画に混入した。本実験結果はこの粒子が発癌物質と反応細胞との相互作用により小胞体内で形成されたと考えられ腫瘍発生の二段階説を適用すればこの粒子が M 系マウスに不活型で存在した潜在性ウイルスであり 20-MC により誘発顕性化したという可能性を示唆するものである。

この論文は脳腫瘍発生に対するウイルスの関与についての問題に寄与するところが多い。

よって, 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。