

## 腫瘍の移植性に関する二三の観察

石原 隆 昭 (北海道大学理学部動物学教室)

昭和 28 年 8 月 1 日 受領

移植性は腫瘍における最も興味ある研究課題の一つであつて形態学的、遺伝学的に幾多の研究が行われている。腫瘍における移植の成立は主として移植片と被移植動物の相互の関係によつて決定されている。被移植動物の条件に関しては、主としてアメリカにおいて遺伝学的研究が行われ Bittner (1934), Little (1947, '50), Heston (1948, '51) 等による詳細な報告があり、移植の成立に対しては被移植動物の遺伝的な要因が深く関係していることを示している。

著者は吉田 (1952) によつて得られたハツカネズミの移植性の腫瘍 2 系統を用いて、次の諸点を検討した。1) 被移植動物の条件として系統的差違、年齢、体重、性的成熟の度合、性別。2) 移植片の条件として移植片とする腫瘍の発育時期、移植片の組織像。その結果をここに報告する。稿を起すにあたり御指導御鞭撻をたまわつた牧野佐二郎教授に対して深甚なる感謝の意を表す。種々と実験上の御教示をいただいた吉田俊秀、田中達也、加納恭子、中原皓の諸氏に感謝する。

## 材料及び方法

実験に用いた腫瘍株は吉田 (1952) の MY mouse sarcoma (紡錘型細胞肉腫) と MY mouse carcinoma (腺細胞癌) の両移植性腫瘍である。移植方法はハツカネズミ脊部に移植粥の 4~5 mm<sup>3</sup> を皮下移植法によつて行つた。移植に使用した動物は当研究室で飼育した純系のハツカネズミ (*Mus musculus*) の S 系, D 系, B 系と雑系の四系統を用いた。移植後 10 日乃至 15 日の間に移植の判定を行つた。15 日迄に陽性と判定されないものは 1 ヶ月にわたつて飼育しその結果で判定した。組織標本の製作は Bouin 氏液固定, Delafield ヘマトキシリン, エオジン重染色法によつた。統計的な検討は  $\chi^2$  検定法をとつた。

## 実験結果

## (I) 移植率

MY mouse sarcoma: 移植実験の結果は第 1 表に示す。使用した総計 121 個体のハツカネズミにおける陽性率は 48.5% である。移植率は 20% から 100% 迄の大きい変異を示し、移植世代ばかりでなく同一世代内でも移植の度毎にある変異を示した。これらの世代間の移植率に統計的な有意差があるかどうか  $\chi^2$  検定を行つた。各世代間の  $\chi^2$  の総計 22.832, 陽陰性間偏差 (Dev.) の  $\chi^2$  の値は 0.0082 となり、有意差は存在しないことが明らかである。世代間偏差 (Hetero) の  $\chi^2$  は 22.8234 となり、世代間の自由度 (n) 9 であるので、この際の Pr=0.01 の値の 21.666 より大きく各世代間の移植率の変異に統計的に有意な差が存在する。吉田 (1952) の 1~8 代の同一腫瘍の移植率の変異も  $\chi^2$  検定によると Pr=0.05 の値にはほぼ近く統計的な有意差が存在する。

MY mouse carcinoma: 総計 166 個体のハツカネズミを用い陽性率 65.05% が得られた。移植率の変異は 30% から 100% の範囲を示し、移植世代の変異より同一世代の変異の方が大きい。13~17 代 (17 代以後実験事故のため除外) の各世代の移植率を  $\chi^2$  検定によつて検討したが有意性はない。吉田 (1952) の 1~7 代迄の結果も統計的に有意なものでない。

## (II) 移植を左右する条件

移植性を左右する条件を検討するために、被移植動物の条件と移植片の条件との二つに分けて研究を行つ

た。1) 被移植動物の条件 a) 系統: 2種の腫瘍とも被移植動物の系統によつて移植率に明らかな差が認められる。MY mouse sarcoma においては第3表に示したように S系が最も高い移植率を示し、D系と

Table 1. Results of transplant experiments in the MY mouse sarcoma in the transplant generations

Transplant generation	No. of mice used	Results of transplant		% of positive results	$\chi^2$
		+	-		
13	5	2	3	40.0	0.20*
14	15	10	5	73.3	1.66
15	23	11	12	47.8	0.0042
16	15	12	3	80.3	5.4
17	16	3	13	18.7	6.24
21	15	6	9	40.0	0.6
22	16	12	4	70.0	4.0
23	16	4	12	25.0	4.0
	121	60	61		22.832

Dev.  $\chi^2=0.0082$  Hetero.  $\chi^2=22.8238 > Pr=0.01$

Remarks: The results in 18th—20th transplant generations was unknown.

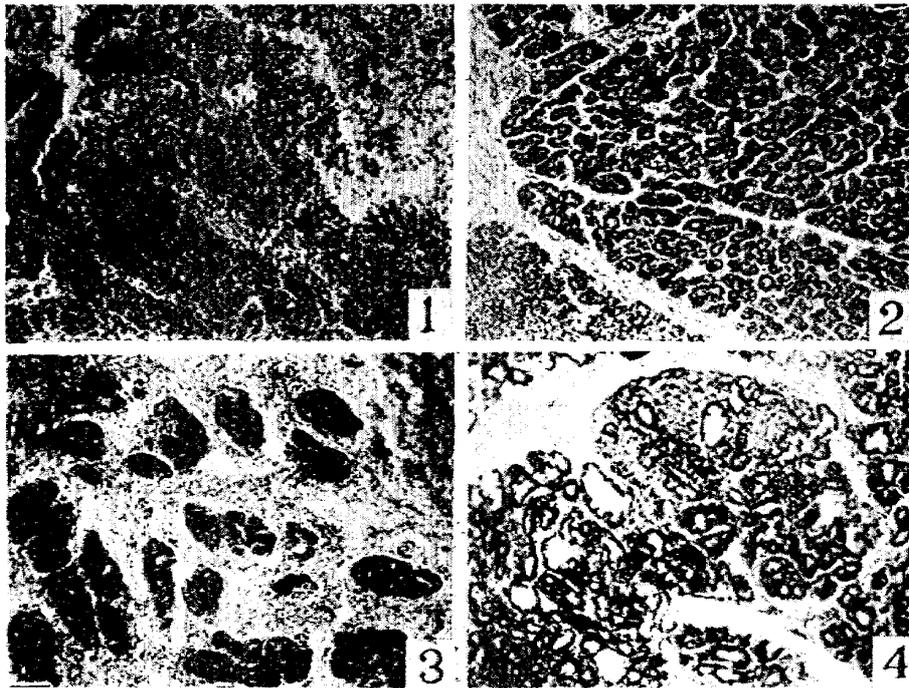
雑系がこれに次ぎ、B系には全然陽性個体がえられない。この腫瘍の原発腫瘍は S<sub>0</sub>系である。この4系統間の  $\chi^2$  の値は Pr=0.01 の値よりも大きく非常に有意義な差が存在する。MY mouse carcinoma は D系が 80.1% の最高の移植率を示し、S系が 72.5% でこれに次ぎ、雑系が 53.6% で陽陰性がほぼ半ばしている。この腫瘍の原発個体は D系に発生したもので、その腫瘍の発生した系統に最も高い感受性を示している。この結果からも吉田 (1952) のいう特異感受性の存在が考えられるように思う。 $\chi^2$  検定の結果は

Table 2. Results of transplant experiments in the MY mouse carcinoma in the transplant generations

Transplant generation	No. of mice used	Results of transplant		% of positive results	$\chi^2$
		+	-		
13	14	8	6	57.4	0.28
14	16	11	5	67.6	2.24
15	26	18	8	69.2	3.84
16	16	13	3	81.2	4.00
17	20	10	10	50.0	0.00
	92	60	32		10.36

Dev.  $\chi^2=8.52$  Hetero.  $\chi^2=1.84=Pr=0.50$

Pr=0.01 の値より大きく非常に有意義な差が存在する。b) 性別: 両腫瘍とも性別による移植率に有意義な差は存在しない。c) 年令 (生後日数): 被移植動物を生後 30 日以下, 31~40 日, 41~50 日迄の 3 区に分けて、その移植性を検討した。MY mouse sarcoma は 30 日以下と 31~40 日個体はほぼ同一な移植



第 1 図 系列 (I), 細胞は腺構造が少く充実性配列をなす。100×。

第 2 図 系列 (II), Small gland acini をなすものも多く, 癌巢がすこぶる明瞭である。100×。

第 3~4 図 系列 (III), 3, 間質が非常に多く腫瘍細胞は不活性の状態にある。4, 腺構造が多く, small gland acini と non acinar structure が見られ, 間質の量も多い。100×。

意性が存在している。MY mouse carcinoma は 10 g 以下が最も移植率が高く, 10.1~12 g で急激な低下が見られ, 12.1~14 g で多少の上昇が見られる。14 gr 以上になると漸次移植率の低下を示す。この間には統計的にも  $\chi^2$  の値が  $Pr=0.02$  の値にはほぼ等しく有意差が存在する。e) 性的成熟の度合: 性的に成熟したものと未熟なるものとに移植率に差があるかを検討した。成熟, 未熟の判定は雄は辜丸の降下, 雌は膈の開口を特徴とした。両腫瘍とも成熟個体, 未熟個体とも移植率に著しい差はない。ただ MY mouse carcinoma に於て成熟個体 54.6%, 未熟個体 61.1% を示し, 未熟個体において多少高い移植性を示しているが, 統計的には有意なものでない。しかし年令で 30~40 日の間と体重の 10.1~12 g のもの間に移植率の谷が見られるが, これが性的に未熟から成熟への移行期に該当する。このことは性的の度合と体重との関係, 生長曲線の調査から推察される。

2) 移植片の条件 a) 移植片の発育時期: 移植する腫瘍の発育時期による移植率の変化を観察した。腫瘍の発育時期を 9~15 日, 16~25 日, 26~35 日, 36 日以上に 4 区に分けた。MY mouse sarcoma においては 15 日以下のものが移植率が最も悪く, 26~35 日のものが比較的よい移植率を示している (第 5 表)。しかし統計的に有意な差でない。MY mouse carcinoma にあつては 15 日以下のものが最もよく, 16~25 日も高い移植率を示し, 36 日以上になると急激な低下が現われている。この間には統計的にも非常に有意な差が存在し,  $\chi^2$  の値は  $Pr=0.01$  の値より大きい。b) 移植片の組織像と移植性との関係: 移植性の検討には移植片の組織像を観察する必要がある。MY mouse sarcoma は移植の良否と組織像との間に形態上の著しい差を見出し得ない。MY mouse carcinoma に於ける累代移植中の三つの異なる系列の移植に於て, 3 系列間にそれぞれ移植率の差が見られ, 組織像と移植性との間にある程度関係を認めることが出来る。即ち, 系列 (1) にあつては, その腫瘍細胞の分化度は低く, 腺様構造を示すものは極めて少く, 腫瘍細

率を示し, 41~50 日において多少の低下を見る。これらには統計的な有意性は存在しない。MY mouse carcinoma は 30 日以下のものは 100% の移植性を示し, 31~40 日になると急激な低下を来し 41~50 日には再び多少の移植率の上昇が見られる。これらの差異は統計的に有意な差である。d) 体重: 被移植動物の体重を 7~10 gr, 10.1~12 g, 12.1~14 g, 14 g 以上の 4 区に分け移植性を検討した。MY mouse sarcoma においては 14 g 以下ではほぼ一定の移植性を示している。14g 以上になると移植率の急激な低下を見る (第 4 表)。 $\chi^2$  の値は  $Pr=0.02$  の値に近く有

Table 3. Transplantability of tumors by strain of mice

Kind of tumors	Strain of mice	No. of mice used	Results of transplant		% of positive results	$\chi^2$
			+	-		
Sarcoma	S	17	12	5	70.6	2.92
	D	32	19	13	59.3	1.124
	B	13	10	13	0.00	13.00
	Hybrid	36	19	17	52.6	0.01
		95	50	48		17.154
Dev. $\chi^2=0.02$ Hetero. $\chi^2=17.143 > Pr=0.01$						
Carcinoma	S	46	34	12	72.5	9.64
	D	41	33	8	80.4	14.74
	B	15	4	11	26.0	3.26
	Hybrid	69	37	32	53.6	0.70
		171	108	63		28.34

Dev.  $=9.5\chi^2$  Hetero.  $\chi^2=18.84 > Pr=0.01$ 

胞は充実性配列 (solid nest) をなすものが多い (第 1 図)。癌巢は不規則で明瞭でない。核分裂の頻度が高く部分差が少い (平均全腫瘍数の約 1.5% Leitz 42×15)。系列 (II) にあつては比較的分化の進んだ腺様構造 (small gland acini) を呈するもの、充実性配列を呈するもの等の複雑な形態のものも見られる。癌

Table 4. Transplantability of tumors by body weight of mice

Kind of tumors	Body weight of mice (gm)	No. of mice used	Results of transplant		% of positive results	$\chi^2$
			+	-		
Sarcoma	7-10	36	21	14	60.0	1.4
	10.1-12	24	16	8	66.6	2.26
	12.1-14	13	8	5	62.5	0.69
	14 or more	15	3	12	26.0	5.4
		87	48	39		10.15
Dev. $\chi^2=0.92$ Hetero. $\chi^2=9.23 > Pr=0.02$						
Carcinoma	7-10	49	38	11	77.5	14.86
	10.1-12	43	25	18	58.0	1.138
	12.1-14	39	26	13	66.6	5.76
	14 or more	16	6	10	37.5	1.000
		147	95	52		22.758

Dev.  $\chi^2=12.56$  Hetero.  $\chi^2=10.198 > Pr=0.02$

巢は比較的明瞭で不規則の分岐状をなすものは少い。核分裂像は比較的多い (平均 1.3%) (第 2 図)。系列 (III) に於いては細胞の分化度は高く腺様構造を呈するものが多い。それらの腺様構造は small gland acini, non acinar structure の 2 種が認められる (第 3~4 図), 核分裂像は最も少い (平均 0.8%)。この系列の最も著しい特徴は間質の量的分布が非常に多いことである。この 3 系列間の移植は系列 (I) が最

Table 5. Transplantability of tumors by age of the tumor graft

Kind of tumors	Age of tumor graft (days)	No. of mice used	Results of transplant		% of positive results	$\chi^2$
			+	-		
Sarcoma	9-15	15	4	11	26.6	3.24
	16-25	34	15	19	41.1	0.47
	26-35	23	16	7	69.5	3.52
	36-72	21	13	8	61.8	1.18
		93	48	45		8.42
Dev. $\chi^2=3.88$ Hetero. $\chi^2=4.52 \Rightarrow Pr=0.20$						
Carcinoma	9-15	30	25	5	83.3	13.32
	16-25	43	31	12	72.1	8.38
	26-35	21	11	10	52.3	0.043
	36-85	18	8	10	44.4	0.222
		118	75	37		21.966

Dev.  $\chi^2=8.66$  Hetero.  $\chi^2=13.3664 > Pr=0.01$

も高く 83.3% を示し, 系列 (II) 66.2% がこれに次ぎ, 系列 (III) が 45.1% で最も低率である。腺構造の存在, 間質の量的分布, 核分裂像の多少が移植性の重要な要因となつている。この外, 変性壊死の多少, 浸潤細胞の存在特に中性好性白血球の存在などが移植の成立に対して制御的に働いているようにみえる。

### 考 察

以上の観察結果によつて明かなように, 腫瘍の移植性は複雑な要因の聯関作用によつて決定されるようで単一要因によつては説明が困難である。被移植動物の条件としては, 第一に動物の系統が最も著しい影響をあたえている。特に MY mouse carcinoma の D 系マウスへの高い移植率は, この腫瘍がこの系統に原発したものであることを考え合せるとき, 腫瘍の発生素因と感受性との関係が暗示される。これは吉田 (1952) の所見と一致する。腫瘍の発生素因と感受性との関係については MacDowell と Richter (1930) がマウスの白血病に於て, Cloudman (1941) が繊維肉腫に於て確めている。吉田 (1952) によれば B 系は MY mouse carcinoma に高い感受性を示し, Bittner (1934) のいう coat colon gene との聯関を認めようとしているが, 私の観察した範囲では必ずしもそうではない。MY mouse sarcoma は B 系には全然感受性を示していないが, 使用個体数が少いので何事もいえない。MY mouse carcinoma は D 系 × S 系に高い移植率を示しているが, 両系統とも長い近親交配を行つて来たものであるので, それが移植に影響しているように考えられる。雑系マウスにおいては移植率が大きく変異するが, D 系 × S 系にあつては比較的その変異が少い。この問題に関しては Little (1914) と Heston (1948) が, その重要性を認めている。また, 動物の遺

伝的要因の外、動物の生長その他の生理的要因の変化に伴つて宿主の感受性に変化が見られる。特に年令素因の影響が著しい。MY mouse sarcoma においては生後 50 日、体重 14 gr 以下では移植性に著しい変化はないが、それ以後に著しい低下を見る。MY mouse carcinoma にあつては生後 30 日以下、体重 10 gr 以下が最もよく、それ以後に著しい低下を示す。このことより MY mouse carcinoma は MY mouse sarcoma より著しく年令の制限を受けているのが明かである。移植片の問題としては移植率と組織的構造の關係に興味がある。著者の觀察に於いてもこの間にある程度の關係が存在する。腺様構造の如く分化度の高い細胞配列を示す腫瘍にあつては一般に移植が悪く、充実性配列を示す腫瘍においては發育増殖がよく一般に移植が良好である。また移植片は腫瘍の發育時期の影響を受けて移植率に変化が見られる。この原因としては細胞分裂の減少、変性壊死の増進、浸潤細胞の増加などが考えられる。MY mouse sarcoma に於ては發育時期によつても移植率に変化が少く、組織的構造との關係は今の所は明かでない。以上のことから考えると、移植の成立の要因として移植片の個有的な性質と宿主の遺傳的感受性が主体となつていられるように思われる。移植片はその發育時期ならびに組織学的構造の影響を受けて必ずしもその腫瘍特有の性質を表わさない。被移植動物も年令、体重、性的活動等が加わつて遺傳的感受性に影響する。移植率の変化はこれら諸条件によつて起されると考えられる。結局移植の成立は移植片と被移植動物との間の遺傳的性質が最高度に保有されたとき最も良いと考えられる。

#### 要 約

ハツカネズミの移植性腫瘍、MY mouse sarcoma 及び MY mouse carcinoma を用い移植性の條件に関する実験を行つた。ここに用いた 2 種の移植性腫瘍は移植性質が異り、世代間の移植率にも明らかな差違がある。被移植動物の條件としては、その系統が最も顯著な影響をあたえる。MY mouse carcinoma は D 系マウスに原発したものであるが、その移植率は D 系に最も高く、そこに特異感受性が考えられる。MY mouse sarcoma においては B 系には全然陽性個体をえなかつた。その他、被移植動物の年令、体重、性的活動がある程度の影響をあたえる。移植片の條件としては、その發育時期、腫瘍片の組織的構造が關係する。MY mouse sarcoma においてはこれらの影響が顯著に現われない。MY mouse carcinoma においては 15 日以前の腫瘍片の移植率が最高率を示し、それ以後は低下を見る。移植片の組織的構造との關係については、細胞の分化度が影響をもち、腺様配列をなさず充実性の細胞配列をなすものにおいて最高の移植性が見られた。

#### 文 献

- Bittner, J. J. 1934. Jour. Genet. 29: 17. Heston, W. E. 1948. Jackson Memor. Labor. 20th Commemor. (Bar Harbor.) 1~23. Heston, W. E. 1949. Jour. Natl. Cancer Inst. 10: 119. Little, C. C. 1947. Biol. Rev. 22: 1139. Little, C. C. 1951. Genetics in the 20th century 431. Richter, M. N. & MacDowell, E. C. 1935. Physiol. Rev. 15: 509. Yosida, T. H. 1952. Gann. 43: 417. Yosida, T. H. 1952. Jour. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Series VI. Zool. 11: 41.

#### Résumé

### Some Observations on Transplantability in Two Mouse Tumors

Takaaki ISHIHARA

Zoological Institute, Hokkaido University, Sapporo

The present paper describes the results of some observations on the factors relating transplantability, using as material the MY mouse sarcoma and MY mouse carcinoma.

The transplantability of tumors was observed concerning the strain, age, body weight, sexual maturity and sexual difference of the host.

The transplantability showed a remarkable difference by strain of mice. The MY mouse carcinoma showed a high susceptibility to the D strain in which this tumor originated.

The age and the body weight of the host seemed to give some influence upon transplantation of the tumor. In the MY mouse sarcoma, higher transplantability was obtained in the animals by 50 days from birth having 14-15 gm of body weight than in older animals. In the MY mouse carcinoma, however, the mice of 30 days old, 10 gm in body weight, were highly receptive to transplantation of the tumors.

In the MY mouse carcinoma, the maturity of the host seems to influence on transplantation of the tumors. In the MY mouse sarcoma, the transplantability showed no remarkable difference by maturity of the host. And, there was no significant difference in the transplantability of tumors by sex in both kinds of tumors here concerned.

The age of the graft gave no remarkable influence for transplantability in the MY mouse sarcoma, while in the MY mouse carcinoma, young grafts showed better transplantability.

Generally, the tumor pieces which have a solid histological structure were found to be better in transplantability, than in those of glandular structure.

Based on the results of the present observations, it is evident that the MY mouse sarcoma differs in many characters from the MY mouse carcinoma.

#### 日本動物学彙報第 26 卷第 4 号 豫告

- YANAI, T. et al. On the origin of the frontal gland of amphibians.
- TAKAYA, H. On the loss of notochord-forming potency in the prechordal plate of the *Triturus* gastrula.
- KAMBARA, S. The effect of thyroid and thiourea on regeneration of tail in the newt, *Triturus pyrrhogaster*.
- KOBAYASHI, H. Effects of estrone upon the structure, weight and fat content of liver in the fish, *Misgurnus anguillicaudatus*.
- KAWAKAMI, I. K. Studies on pearl-sac formation II. The effect of water temperature and freshness of transplant on pearl-sac formation.
- KAJI, S. Transplantation of thoracic legs of the eri-silkworm, *Philosamia cynthia ricini*.
- CHINO, H. and T. YUSHIMA. On the occurrence of an acetylcholine-like substance in some insect eggs (1) On the muscle-stimulating substance in eggs of the rice stem borer, *Chilo simplex*, and cabbage armyworm, *Barathra brassicae*.
- CHINO, H. and T. YUSHIMA. On the occurrence of an acetylcholine-like substance in some insect eggs (2) The change in acetylcholine-like substance content during embryonic development in some insect eggs.
- MIURA, T. and Y. MORIMOTO. Larval development of *Bathynella morimotoi* Uéno.
- TORII, H. Fauna der Ryugado Stirnhöhle in Kochi Präfektur (Die Berichte der speleobiologischen Expeditionen VI).