

氏 名 滝 田 仁

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 7 年 3 月 2 3 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項

研 究 科 ， 専 攻 の 名 称 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
外 科 学 系

学 位 論 文 題 目 腫 瘍 細 胞 の 静 脈 内 移 植 に よ る 実 験 的 転 移 形 成 :
吉 田 肉 腫 及 び 腹 水 肝 癌 に よ る 研 究

指 導 教 官 東 北 大 学 教 授 桂 重 次

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 桂 重 次

東 北 大 学 教 授 佐 藤 春 郎

東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

滝田仁提出論文内容要旨

緒 言

癌転移の成立の要因については、基礎的に解明すべき幾多の問題が残されている。例えば流血中に見出される癌細胞は転移形成源としてどれ程の意義をもつものであるかと云うことも、癌患者の予後という立場からは大きな問題である。これを実験的に究明する場合に、用いる腫瘍の移植性というものを腫瘍細胞と動物の両方から吟味した上で行うべきであることが強調されている。そこで同一の起源を有し同一の過程で樹立された移植腫瘍で、しかも形態的にも生物学的にも天々特性を有する一連の実験腫瘍であるラットの腹水肝癌を用いて、略同数の腫瘍細胞を同一の操作で血行性に送り込んだ場合に、どのような結果が起るであろうかと云うことを実験的に究明しようと試みた。

実験材料及び方法

実験に使用せる腫瘍はラットの腹水肝癌7系(AH13, AH66F, AH130, AH66, AH7974, AH173, AH286)及び吉田肉腫。動物は白色ラット(体重約100乃至120g, 大沢雑系)を使用した。上記腫瘍細胞懸濁液0.2cc(腫瘍細胞約1,000万個を含む)を尾静脈から移植し、80匹で動物の腫瘍死亡率、生存日数を観察、更に動物を剖検して肺に於ける腫瘍増殖像、各臓器への転移形成の状態を精査し、一方176匹につき腫瘍を静脈内増殖後経時的に屠殺して、肺に於ける腫瘍増殖の動態を追求した。

実績成績と考按

静脈内移植率：自由細胞頻度の高い腫瘍系である吉田肉腫及びAH13は天々全例(10例中10例及び9例中9例)腫瘍死を遂げたが、AH130は10例中6例(60%)、AH66Fは10例中3例(30%)、AH66では9例中2例(22%)が腫瘍死した。一方腫瘍細胞が“島”形成の傾向の強いAH7974は9例中7例(77%)腫瘍死で、AH173とAH286では共に10例中腫瘍死した動物が一例もなかつた。これらの腫瘍はラットの腹腔内に移植した場合、何れも80乃至90%以上腫瘍死するものであるが、それを静脈内に移植した場合には或る腫瘍では移植率が低下し、又は全く腫瘍死しないと云うことが起つた。即ち腫瘍の増殖性と云

ものも、その腫瘍が置かれた環境によつて増殖出来る場合と出来ない場合があることを示唆する事実として注目に値する。

生存日数：静脈内移植が成立した場合の平均生存日数を比較すると、AH130は11日で最も短く、AH13、吉田肉腫、AH66Fが各々13日、14日、15日でこれに次ぎ、AH66は16日であり、AH7974では実に23日となつて居り、概して自由細胞頻度の多い腫瘍系は生存日数も短く、自由細胞頻度の少い“島”型のもの程長くなつている。

肺における腫瘍増殖像：腫瘍死を遂げた動物の肺には何れも腫瘍の増殖が認められたが、肉眼的に腫瘍結節の形成が著明なものから、只漸慢性に肺全体が暗赤色に膨隆しているもの迄色々の状態のものがみられた。顕微鏡的に腫瘍の増殖が本来の肺組織のどの部分に起つているかを識別して、これが各腫瘍に特有な傾向をもつものかどうかを検討した。即ち増殖が肺の血管或は気管枝周辺の間質内に見られる場合（A型）、肺胞壁毛細管乃至血管系内に腫瘍増殖が見られる場合（B型）、腫瘍増殖が肺胞や気管枝等の気道に及んでいる場合（C型）、の3型に分けて観察した。吉田肉腫は主としてB型、AH13はB型を主としてA型を伴い、AH66Fは更にA型を伴う傾向が強い。AH130は肺での増殖が著明でA B及びC型の混合せる増殖型と判定した。AH66とAH7974はA型及びC型の増殖が著明である。肉眼的に結節形成の著明なものは組織学的にA型の増殖を示すものが多かつた。肺以外の諸臓器への転移形成は縦隔リンパ節・心・肝・脾・腎・副腎等に見られた。腫瘍細胞が肺から更に血行性に移行したと考えられる転移の場合、肺に於ける腫瘍増殖の形式はB型のものが多い。

肺に於ける腫瘍増殖の動態：腫瘍細胞を静脈内に移植、直後から10日迄に経時的に動物を屠殺し、移入された腫瘍が肺のどの部位に栓塞し、どの様な消長を辿るかを検索した。腫瘍細胞が遊離しているものと、結合して“島”を作つているかによつて、肺胞壁毛細管に漸慢性に散布されるものから、末梢小血管に散在性に栓塞するもの迄種々見られ、栓塞部位は栓子の大きさに可成り関係がある。又肺に到達した腫瘍細胞の大部分が変性の傾向を示して減少し、やがて再び増殖する傾向を示す。各腫瘍によりこの経過に遅速の差異はあるが腫瘍死を遂げない腫瘍（AH286、AH173）、の場合にはこの再増殖が見られない。移植された腫瘍に対しては諸種の細胞反応を伴う生体の反応が30分から著明に見られ、腫瘍増殖に伴つて次第に消失するが、腫瘍増殖がないものでは消失が遅延する。

綜 括 並 び に 結 論

1) 7系のラット腹水肝癌及び吉田肉腫を用い、略同数の腫瘍細胞をラットの尾静脈内に移植

し、動物の腫瘍死率、生存日数、肺に於ける腫瘍の増殖状態及び全身諸臓器に於ける転移形成を検討した。 2) 各腫瘍の遊離結合性の度合と肺に於ける定着並びに増殖部位との関連性に検討を加えた。更に肺に於ける腫瘍増殖の部位的特性と肺から全身諸臓器への腫瘍の拡がりとの関連性にも注目した。 3) 血行性に肺に到達した腫瘍細胞が一旦殆んど消失する程減少するが再び増殖を示す様になる経過を経時的観察によつて確めた。 4) 腹腔内移植では高率に腫瘍死しても、静脈内移植では一例も腫瘍死しない腫瘍系(AH173とAH286)がある。腫瘍の増殖性は例え同一個体内でもそれが置かれた部位によつて異つて来ると云うことを示唆する事実として注目に値する。

審 査 結 果 の 要 旨

滝田の論文は悪性腫瘍の転移形成に関する実験的研究であつて、吉田肉腫及び腹水肝癌を用いた白色ラットに尾静脈から注入後、肺及び各臓器の転移形成について観察した。

その結果、腫瘍の増殖性は腫瘍の置かれた環境によつて異つてくること、生存日数は自由細胞が短かく“島”型のもの程長いことをみている。

又、肺に於ける増殖像を見るに注入した腫瘍細胞の種類によつて増殖の型の異なることを見出して居る。

又、腫瘍増殖は一時減少して再び増殖する場合、或はそのまゝ消失してしまう場合について観察して居る。

即ちこの論文は血行に流入した腫瘍細胞の転移形成或は増殖に関する興味深い価値ある基礎的研究である。