

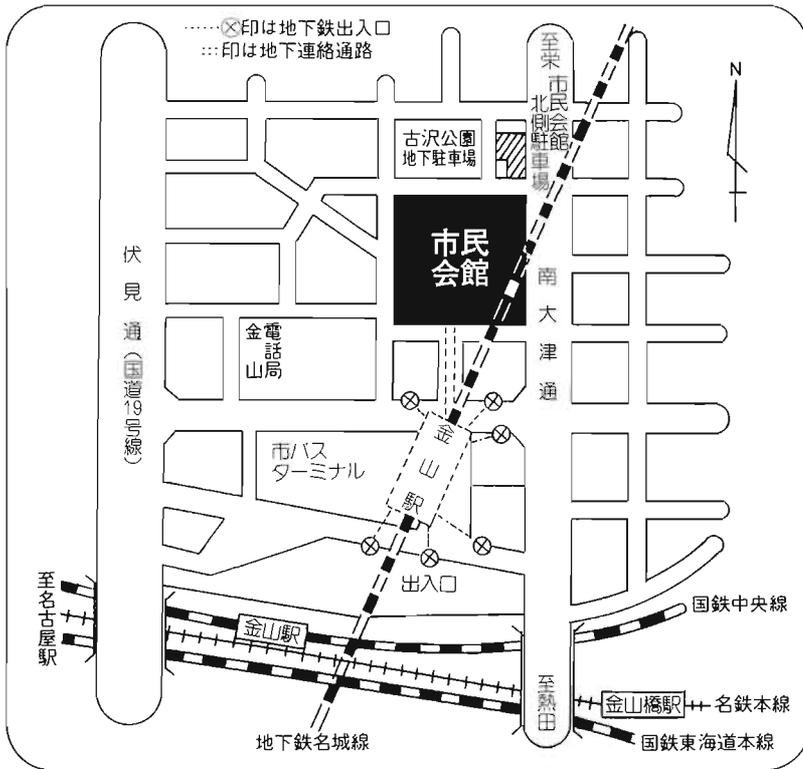
第3回毒性病理研究会

講演要旨集

1987年2月6,7日

名古屋

市民会館附近見取図



- 会館への交通機関**
- 国鉄……中央線金山駅下車北へ徒歩5分
 - 名鉄……名鉄本線金山橋駅下車北へ徒歩6分
 - 地下鉄……名城線金山駅下車地下連絡通路あり
 - 市バス……金山橋下車北へ徒歩3分

会場：名古屋市民会館 中ホール
 名古屋市中区金山1丁目5番1号
 電話(052)331-2141

第 3 回 毒性病理研究会

会長：伊東信行 名古屋市立大学医学部

1. 期 日 昭和 62 年 2 月 6 日(金), 7 日(土)

2. 会 場 名古屋市民会館 中ホール

3. 日 程

2 月 6 日(金) 9 : 35 ~ 9 : 40 開会あいさつ(会長)
9 : 40 ~ 11 : 50 一般演題(13 題)
12 : 50 ~ 13 : 10 総会
13 : 10 ~ 14 : 10 特別講演
14 : 20 ~ 17 : 30 一般演題(19 題)
18 : 00 ~ 20 : 00 懇親会(会館内レストラン)
2 月 7 日(土) 9 : 30 ~ 12 : 00 一般演題(15 題)
13 : 00 ~ 17 : 00 シンポジウム
17 : 00 ~ 17 : 05 閉会あいさつ(会長)

4. お願い
- 参加費を予納した方は受付で名札(参加章)を受け取り, 会期中は必ず左胸につけてください。予納されなかった方は 6,000 円を, 受付で支払って名札をお受け取り下さい。
 - 一般演題の講演時間は 1 題 8 分, 討論時間は 2 分, シンポジウムの講演時間は 1 題 20 分, 討論時間は 5 分です。
 - スライドは 35 mm 版に限り, プロジェクターは左右 2 台用意します。
 - 懇親会参加希望の方で懇親会費を予納されなかった方は, 受付にて 5,000 円お支払い下さい。

日 程

一般演題：第1日 2月6日(金) 午前の部

9：40～10：10

座長：日浅義雄（奈良医大・1病理）

1. パラコートの毒性作用：cytochrome oxidase 活性の阻害
伊野木清三，平井圭一（金沢医大・解剖）
2. パラコートのラットにおける急性腎毒性：尿細管上皮の形態学的変化
吉田明由，真板敬三，白須泰彦（残留農研）
3. Diethylene glycolのラットでの経口投与による亜急性試験
北堀吉映，小西 登，日浅義雄（奈良医大・1病理）

10：10～10：50

座長：真板敬三（残留農研）

4. 腎乳頭部石灰化病変の形成とその促進要因
長谷川良平，古川文夫，豊田和弘，佐藤秀隆，張 子俊，高橋道人（国立衛試・病理）
5. アクリノールによるマウス腎の形態学的変化について
矢花真知子^{1,2}，池田弓子²，井上 達¹，蟹沢成好¹
（横浜市大・医・¹病理，同・²2内）
6. アミノヌクレオシドネフローゼにおける糸球体毛細血管の変化
前田 博，阿部敏男，野村正治，宮嶋宏彰（武田薬品・中研）
7. Citrininによるラット腎の急性変化
舟橋正範，荒井昌之（藤田学園・衛・病理）

10：50～11：20

座長：藤原公策（東大・農・家畜病理）

8. 特異な遺伝的発現を示すMNU誘発ラット腎腫瘍について
森 雅弘，内藤正志，青山秀行，渡辺敦光，伊藤明弘（広島大・原医研・癌）
9. ラットにおけるN-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine(EHEN)による腎発癌に対するDiphenylの影響
白岩和己，浦 等，堤 雅弘，田村一利，高橋精一，小西陽一
（奈良医大・がんセ・腫瘍病理）

10. SDラットに自然発生した腎芽腫の5症例
谷口雄三, 今井俊介, 森本純司, 清塚康彦, 螺良義彦(奈良医大・2病理)

11 : 20 ~ 11 : 50 座長 : 大塚 久(徳島大・医・病理)

11. EHBNマウス膀胱癌の形態的特徴とその組織発生
玉野静光, 倉田 靖, 柴田雅朗, 近藤 光, 福島昭治(名市大・医・1病理)

12. ラット膀胱発癌における可逆性ウラシル膀胱結石のプロモーション作用
田川義章, 白井智之, 朝元誠人, 山田真弓, 福島昭治(名市大・医・1病理)

13. ACI, F344, Wistar および Donryu 系各ラットにおける自然発生腫瘍性および非腫瘍性病変の比較
小野寺博志, 前川昭彦(国立衛試・病理)

6
日
午後

12 : 50 ~ 13 : 10 総 会

特 別 講 演 : 第 1 日 2 月 6 日(金)

13 : 10 ~ 14 : 10 座長 : 西山保一(北里大・医・病理)

腎の毒性病理 — 毒性評価に影響を及ぼす要因を中心に —

宮 嶋 宏 彰 (武田薬品・中研)

一般演題：第1日 2月6日(金) 午後の部

14：20～15：00

座長：今井 清（食品安セ・泰野研）

14. 転移像からみたマウス肝の肝細胞性および血管性腫瘍の診断基準に関する考察
廣内康彦, 岩田 聖, 小池嘉秀, 榎本 真(財・安評センター)
15. ラットの自然発生軟部組織腫瘍の微細構造
湊 良雄, 山村高章, 高田 博, 今泉和則, 和田 功, 武下政一, 岡庭 梓
(田辺製薬・安全研)
16. 自然発生及び4-HAQO誘発骨肉腫の増殖特異性
堤 雅弘, 白岩和己, 三井宜夫, 宮内義純, 小西陽一(奈良医大・がんセ・腫瘍病理)
17. マウス肥満細胞腫瘍9例について
岩田 聖, 廣内康彦, 小池嘉秀, 榎本 真(財・安評センター)

15：00～15：30

座長：榎本 真(財・安評センター)

18. F344ラットにおけるフェニトインの癌原性試験
張 子俊, 長谷川良平, 古川文夫, 豊田和弘, 佐藤秀隆, 高橋道人(国立衛試・病理)
19. プロピレングリコールの長期投与におけるF344ラットへの影響
奥村正直, 山田靖治, 伊藤正夫(愛知衛研・生物)
20. Bis-BP・Mg投与によるラット消化器系及び泌尿器系の組織学的変化について
小林和雄, 高田幸一, 内藤克司, 内田雄幸, 安原加寿雄, 戸部満寿夫
(国立衛試・毒性)

15：30～16：00

座長：林 裕造(国立衛試・病理)

21. ClofibrateのDEN initiated fociに対する影響について
細川 暁, 中野渡純一, 青木豊彦, 本岡 覚, 瀧 豊彦, 築館一男, 大郷利治
(エーザイ・安全研)
22. ラット肝を用いた発癌物質のrapid bioassay法による環境化学物質102種の検索結果
今井田克己, 津田洋幸, 小木曾 正, 立松正衛, 伊東信行(名市大・医・1病理)
23. ラット肝発がんプロモーションにおけるイニシエーター依存性
細田勝彦, 広瀬清信(日本化薬・上尾研)

16 : 00 ~ 16 : 30

座長：土井邦雄（東大・農）

24. ジエチルニトロサミン投与マウスにおけるTyzzer 病変
二井愛介, 井上 智, 中山裕之, 藤原公策（東大・農・家畜病理）
25. NOD雄マウスにおける Amitrole 誘発肝病変
森 聖, 武内康義, 外山素子, 牧野 進, 大原忠雄, 広田良二, 中井幸子
（シオノギ・油日ラボ）
26. ヒト肝におけるアニリン水酸化酵素の組織化学的研究
田中寿子¹, 石川栄世²（慈大・¹附属研, ²病理）

16 : 30 ~ 17 : 00

座長：福島昭治（名市大・医・1 病理）

27. 化学物質投与によってマウス胆道系に誘発された増殖性病変について
中尾嘉孝, 植木礼子, 中尾康子（中尾医科学研究所）
28. ハムスター隣における内分泌細胞の免疫組織化学的特性とその分布
古川文夫, 豊田和弘, 長谷川良平, 佐藤秀隆, 張 子俊, 高橋道人（国立衛試・病理）
29. ラット関節軟骨水疱形成過程の組織学的観察
加藤道幸, 小野寺 威（第一製薬・中研）

17 : 00 ~ 17 : 30

座長：白須泰彦（残留農研）

30. ウシにおける悪性リンパ腫 15 例の病理組織学的観察
林 昌利¹, 奥村正直¹, 津田洋幸¹, 須知泰山²
（¹名市大・医・1 病理, ²愛知がんセ・臨検）
31. *Aspergillus versicolor* により monoassociate された無菌ラットの腸管 およびその附属リンパ装置の免疫病理学的検索
名倉 宏, 鷺見幸子（名古屋大・医・病態研）
32. ノードマウスにおける fenvalerate 由来肉芽腫性変化の誘発
奥野泰由, 加藤暉成, 宮本純之（住友化学・宝塚総研・安全研）

18 : 00 ~ 20 : 00

懇 親 会

（会場：レストラン市民会館）

6
日
午
後

一般演題：第2日目 2月7日(土) 午前の部

9：30～10：00

座長：木村郁夫（愛知がんセ研・ウィルス）

33. 有機燐化合物の遅延性神経毒性症状と病理組織学的変化の関連性
山田倫行，奥野泰由，加藤暉成，宮本純之（住友化学・宝塚総研・安全研）
34. N-methylnitrosourea 誘発による奇形性水小頭症ラット視神経の電顕的観察
相内聖峰，小林賢一，三井隆喜，佐久間貞重（アップジョン・総合研）
35. マウスにおける乳癌発生とマウス乳癌ウイルス検出の意義
森本純司，今井俊介，谷口雄三，清塚康彦，螺良義彦（奈良医大・2病理）

10：00～10：30

座長：伊藤明弘（広島大・原医研・癌）

36. イソプロテレノールの心臓毒性に関するマウス系統差
前田尚之，土井邦雄，土居千代，藤原公策，光岡知足（東大・農）
37. 2,4-Diaminoanisole sulfate のラット経口投与による甲状腺への影響
小西 登，北堀吉映，日浅義雄（奈良医大・1病理）
38. 魚類色素細胞のMNNG，ニフルピリノールに対する癌および過形成発生高感受性
木村郁夫，安藤 学（愛知がんセ研・ウィルス）

10：30～11：00

座長：名倉 宏（名古屋大・医・病態研）

39. Glycerol 投与によるマウス肺 Clara 細胞の形態学的変化－形態計測による解析
北村 均，伊藤隆明，蟹沢成好（横浜市大・医・病理）
40. Acrylamide 誘導体のマウス肺腫瘍形成
橋本和夫，黒坂葉子（金沢大・医・衛生）
41. ラットにおけるN-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine (BHP) 肺発癌に対する
Haloperidol(HL)の影響
横瀬喜彦，山本一彦，中島 啓，白岩和己，小西陽一（奈良医大・がんセ・腫瘍病理）

11 : 00 ~ 11 : 30

座長：岡庭 梓（田辺製薬・安全研）

42. ラットにおけるBHA 前胃増殖性病変の可逆性と非可逆性に関する経時的観察
香川雅孝, 広瀬雅雄, 増井恒夫, 宇和川 賢, 伊東信行（名市大・医・1病理）
43. 前癌病変としてのPg 1 低下幽門腺のラット系統差および二段階発癌による検討
青木豊彦, 立松正衛, 増田あつ子, 広瀬雅雄, 白井智之（名市大・医・1病理）
44. アルコール摂取の農薬毒性に及ぼす影響（予備的検討）
真板敬三, 中島信明, 小坂忠司, 白須泰彦（残留農研）

11 : 30 ~ 12 : 00

座長：田中寿子（慈大・附属研）

45. BrdU-抗BrdU法を用いた肝細胞動態の解析
清水昭男^{1, 2}, 井上 達², 蟹沢成好²（¹神奈川がんセ・臨床研・病理・²横浜市大・医・病理）
46. 肝炎発症ラット（LECラット）の肝病変と発癌剤短期投与によるF344ラット肝病変の比較 - 組織学的ならびに免疫組織化学的検討 -
泉 啓介¹, 松本耕三², 大塚 久¹（¹徳島大・医・2病理・²動物実験）
47. Diethylnitrosamineにより誘発されるラット肝GST-P陽性細胞巢の発生に及ぼす脂質低下剤56JC67の影響
中野渡純一, 瀧 豊彦, 本岡 覚, 青木豊彦, 細川 暁, 築館一男, 大郷利治
（エーザイ・安全研）

7
日
午
前

シンポジウム：第2日目 2月7日(土) 午後

実験腫瘍の組織発生

座長：蟹沢成好（横浜市大・医・病理）

小西陽一（奈良医大・がんセ・腫瘍
病理）

はじめに 小西陽一 13：00～13：05

座長：蟹沢成好

S 1 肝 森 秀樹（岐大・医・病理） 13：05～13：30

S 2 脳 前川昭彦（国立衛試・病理） 13：30～13：55

S 3 腎 津田洋幸（名市大・医・1病理） 13：55～14：20

S 4 膀胱 荒井昌之（藤田学園大・衛生・病理） 14：20～14：45

休憩（10分）

座長：小西陽一

S 5 肺 北村 均（横浜市大・医・病理） 14：55～15：20

S 6 胃 立松正衛（名市大・医・1病理） 15：20～15：45

S 7 膵 高橋道人（国立衛試・病理） 15：45～16：10

S 8 乳腺 吉田浩己（鹿児島大・医・病理） 16：10～16：35

総合討論 16：35～16：55

おわりに 蟹沢成好 16：55～17：00

特別講演

宮脇 宏彰（武田薬品・中研）

1. はじめに

諸種薬物の毒性試験において腎臓はもっとも毒性が発現しやすい臓器の一つである。それは、腎臓が各種薬物における主要な代謝・排泄経路の一つであり、循環血流量が極めて豊富で、薬物が電解質などの吸収・排泄に関連して腎実質内や尿細管の管腔内に蓄積しやすく、尿濃縮能によって薬物濃度が局所的に高まることなどに起因するからである。

腎臓は形態学的には皮質と髄質にわけられ、糸球体、尿細管、間質組織から構成されている。尿細管はさらに近位尿細管（曲部と直部；S1、S2とS3）、ヘンレの係蹄細い部、ヘンレの係蹄太い部を含む遠位尿細管および集合管から成り、複雑な機能に対応した特徴的な細胞構築を備えている。腎毒性の発現は、このような複雑な腎臓の構造と多様な機能に密接に関連している。

2. 薬物による病理変化

ラットに薬物を投与したときの主要な標的部位と各種の病理変化は、糸球体では各種のpolycationやaminonucleosideなどにみられる基底膜の露出や上皮の足突起の融合などがあり、これは基底膜の透過性の異常や負電荷の消失が原因と考えられている。近位尿細管曲部では、ある種のcephem系抗生剤にみられる上皮の変性・壊死などがある。これはlysosomeの変化とよく対応し、薬物の上皮への吸収・蓄積に由来する。近位尿細管直部では、cisplatinでみられるように薬物が上皮細胞の核のDNAに作用して核の病変が発現することが知られている。ヘンレの係蹄太い部を含む遠位尿細管では、folic acidの投与によって管腔内および上皮細胞内に結晶が析出し、上皮に変性・壊死が発現する。この部位はNa,K-ATPase活性（Naポンプ）がもっとも高い部位であり、薬物の濃縮と関連して発現した病変と解釈される。集合管では、acarboseを投与するとlysosomeの α -glucosidaseを抑制して集合管上皮にglycogenが異常に蓄積すること、またaspirinやphenacetinを投与すると髄質にいわゆる乳頭壊死が発現することが知られている。

このような病理組織学的変化が特定の薬物に起因することを明確にするには、i) 組織学的に自然発生病変と区別できる、ii) 病変の程度や発現頻度に用量相関性がある、iii) 実験的に

再現性がある、iv) 薬物の投与時期と病変発現に密接な関連がある、v) 休薬によって病変が修復する、などの事実が満たされることが必要であろう。

3. 腎毒性評価の留意点

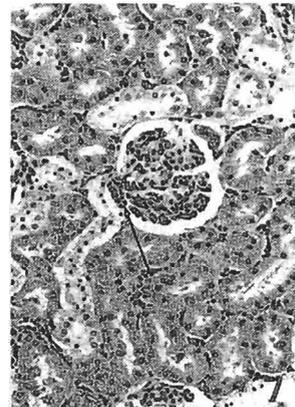
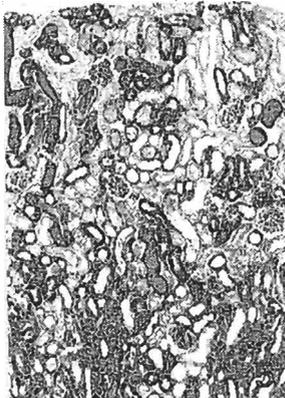
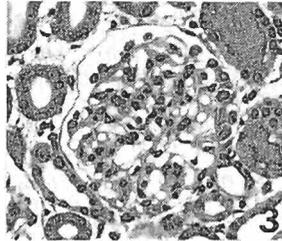
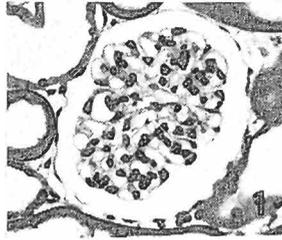
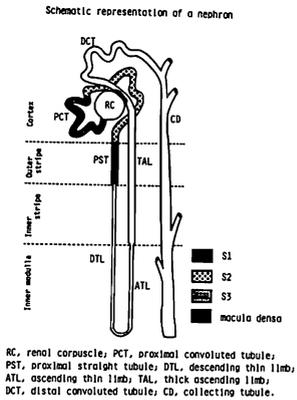
腎毒性の病理検索に際しては、i) 動物の種、系統、年齢、性、ii) 自然発生病変、iii) 死後変化、iv) アーチファクト、などについて十分留意する必要がある。

自然発生病変の把握はもっとも重要で、例えば10週齢のWistarラットでは好塩基性尿細管の出現は雌雄ともに多い（約40%）が、皮髄境界部尿細管の石灰沈着は雌では多く（約70%）雄ではほとんどみられない。通常の毒性試験に用いられる年齢のビーグル犬では集合管の石灰沈着が多く（約50%）、次いでhyaline castを伴った尿細管の拡張がみられる（約10%）。カニクイザルでは、尿細管の褐色色素の沈着（約20%）と好塩基性尿細管の出現が多い（約15%）。同種の動物でも加齢とともに病変が多様化することは言うまでもない。

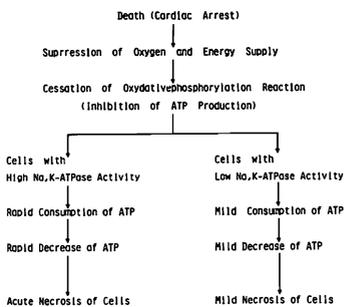
また、幼若動物が必ずしも薬物に高感受性ではなく、腎機能が未熟なため吸収・濃縮能が不完全で、cephem系の抗生剤やfolic acidを投与したときのように成熟動物よりかえって腎毒性が発現しにくいことがある。種により代謝・吸収・排泄パターンが異なり多様な腎毒性病変が発現することやウサギが一般的に腎毒性が発現しやすい動物であることはよく知られている。

死後変化（核濃縮・空胞変性など）は部位によって異なる速さで進行する。糸球体、近位尿細管、ヘンレの係蹄細い部、髄質集合管で遅く、ヘンレの係蹄太い部を含む遠位尿細管、皮質集合管で早い。後者の上皮細胞ではNa,K-ATPase活性が強く、血流停止後に細胞内ATPレベルが急速に低下するためと考えられる。

以上、腎毒性の病理検索に際しては腎臓各部位の複雑な形態学的特徴を十分に把握し、加齢性変化を含む自然発生病変の種類や発現頻度、死後変化、アーチファクトなどの詳細な理解が不可欠であり、これらの理解が正確な毒性評価の前提であると考えられる。



Mechanisms of Cell Differences in Intensity of Postmortem Changes



Explanation of figures.

- Fig. 1. Glomerulus of a control rat. H-E stain, x 400
- Fig. 2. Electron micrograph of the glomerulus in a control rat. Uranyl-lead stain, x 35,000
- Fig. 3. Glomerulus in aminonucleoside nephrosis. Showing enlargement and vacuolization of epithelial cells. H-E stain, x 400
- Fig. 4. Electron micrograph of the glomerulus in aminonucleoside nephrosis. Showing fusion of foot processes in an epithelial cell. Uranyl-lead stain, x 35,000
- Fig. 5. Showing massive necrosis in a mouse treated with antibiotics. H-E stain, x 100
- Fig. 6. Showing Na,K-ATPase activity in distal tubules, but not in macula densa (arrow), of a normal rat. x 200
- Fig. 7. Showing karyopyknosis and vacuolization of distal tubular epithelium, but not in macula densa (arrow), of a rat 5 hrs after it was killed. H-E stain, x 200

シンポジウム

森 秀樹 (岐阜大学・医・病理)

人癌解明の最も進んだ動物実験モデルとして肝化学発癌の研究は多大の輝かしい成果を挙げて来た。肝細胞癌の発生と関連して過形成性結節の存在は古くより知られている。本病変は圧排性増殖を示し、周辺肝細胞索とは連続性を欠き、 α -フェトブロテイン産生、チトクロムP450の減少などの生物学的特徴を有し、発癌物質の投与中止後も消退せず、増大傾向を示すなど良性腫瘍の性格を示す為、腫瘍性結節とも呼ばれている(以後、腫瘍性結節と記す)。近年、肝細胞癌に前駆する発癌初期病変として酵素変異を示す肝細胞性の小病変が酵素組織化学的マーカーの開発により知られる様になった。本病変は通常組織学的には好酸性、明調性、好塩基性等に分類されるが、周辺肝細胞とは索状構造に連続性を示し、細胞形態も正常肝細胞に類似する特徴を有している。この様な限局巢の肝小葉内に於ける出現部位は発癌物質の種類や投与方法により異なるがFAA等のラットでの飼料投与では小葉周辺で小葉間結合組織に接して好発する。この様な変異増殖巢はラット以外にマウスやハムスターでも発癌初期病変として認められる他、人でも類似病変を時に認めることがある(人病変の発生は加齢の他、薬剤長期内服の関与が考えられる)。変異増殖巢は肝発癌に於いてinitiated populationとして認識されつつあるが、発癌初期段階に於いてこれら病変は通常発癌物質の投与を中止するとかなり

の数が消失する(phenotypic reversion)。一方、変異増殖巢の一部は腫瘍性結節へ発展的に移行する他、一部は直接、肝細胞癌に成長するとも考えられている(100個の変異増殖巢のうち約1個が腫瘍化するとされている)。先に我々はラットに於ける変異増殖巢細胞等について核DNA量を反映するploidyパターンの検索を行った。腫瘍性結節細胞は好酸性乃至明調性変異増殖巢と肝細胞癌の間型のDNAヒストグラムを示したが変異増殖巢のうちhyperbasophilic型は肝細胞癌に類似するパターンを示した。このことは、同型の変異増殖巢が肝細胞癌の直接的な前駆病変であることを示唆している。最近我々は酵素変異増殖巢がFAAやDENの様な間接型癌原物質ばかりでなくMNINGやMNUの様な直接型癌原物質のDNA傷害性に対するDNA修復能の低下を示すことを γ -glutamyl transpeptidaseをマーカーとして用いた初代培養実験にて明らかにした。この様な事実は発癌の多段階性を考える際、initiated cellの細胞形質の付加を示唆するものとして細胞の増殖性と合わせて重要と考えられる。従来、腫瘍性結節が肝細胞癌の前駆性病変とされるのは結節内に"癌化"を示唆するより異型的細胞が時に組織学的に観察されることによる。変異増殖巢の様な小病変と腫瘍性結節等の肝腫瘍との直接的移行を"変異増殖巢内腫瘍性結節"などの如く組織学的に検出するのは困難で

ある。又、腫瘍性結節は基本的に膨張性増殖を示す病変で結節の中心部位に変異増殖巢細胞の混入をみることはほとんどない。しかしながら結節の辺縁部位にて変異増殖巢様細胞群との移行を認めることがある。先に腫瘍性結節の連続切片による組織学的観察を試み、約20%の結節が辺縁部位で何等かの変異増殖巢と考えられる細胞群との移行を認める結果を得た。この様な事実は変異増殖巢と腫瘍性結節の関連性を示す一つの根拠である。

肝腫瘍の発生に於けるプロモーターの意義は重要である。PhenobarbitalやDDTの様なプロモーターは変異増殖巢や腫瘍性結節の進展を促進し、発癌初期段階では変異増殖巢のPhenotypic reversionを抑制する。変異増殖巢や腫瘍性結節は同系ラットの鼠けい部乳腺脂肪織などの移植環境に於て、増殖性を欠くが長期間残存する(腫瘍性結節細胞のこの様な生物学的特徴はこれらが良性腫瘍の性格を示す根拠の一つである。)肝癌プロモーターはこの様な組織環境に於ても残存性を助長する。Phenobarbitalの様な発癌プロモーターはそれ自身、長期間投与により腫瘍を誘発する。この様な機構の解釈としてプロモーターの細胞膜への作用は重要と考えられる。我々はPhenobarbitalやDDTの投与を受けたラット肝の観察により細胞間情報伝達装置であるgap junctionの小型化かつ分散傾向を認めた。この様な事実はプロモ

ーターの意義とプロモーター・クラスターの発癌物質の腫瘍誘発性を解釈する上、重要と考えられる。

肝細胞性腫瘍以外の肝腫瘍の組織発生に関する研究は余りなされていらない。肝内胆管癌の発生に胆管増生が重要な関連病変であることは疑う余地もない。Oval cellを含む胆管の増生は中毒肝に良く見られ、これらは消退したり、Cystic lesions(ハムスターでは顕著である。)に移行したりする。肝内胆管癌の最も重要な関連病変としてcholangiofibrosisが知られている。先にcycasinによるハムスター・モデルにて単純増生胆管とcholangiofibrosis中の増生胆管を電顕的に比較観察した。後者の細胞はribosomeの増加や粗面小胞体の発達など、より肝内胆管癌に近い特徴を示した。

実験動物に於ける肝の非上皮性悪性腫瘍として血管内皮肉腫(Kupffer細胞肉腫)があるが、これらの組織発生機構も不明瞭である。血管内皮肉腫はDMNの様なnitrosamine系物質によりしばしば誘導されるがラットではpyrrolizidine alkaloidsやこれらを含む植物の投与でも良く出現する。Pyrrolizidine alkaloidsによる肝血管内皮肉腫に前駆して時に球型細管内皮細胞の増生をみた。これらの過形成性と考えられる増殖性変化は細管内皮肉腫発生の関連病変として重要と考えられる。

前川昭彦（国立衛試・病理）

自然発生脳腫瘍

一般にマウス・ラット等実験動物における神経系腫瘍の自然発生は極めて希であり、その報告も少ない。表1はラット・マウスに於ける自然発生神経系腫瘍に関する最近の報告をまとめたものであるが、これらの報告においてもその発生は極めて低い。一般に神経系腫瘍の自然発生はラットでは雌よりも雄に多く、又マウスはラットに較べて低い。組織学的にはF344ラットでは星細胞腫が最も多いが、SD系ラットでは髄膜腫（顆粒細胞腫）が最も多い。最近演者等もDonryuラットでは顆粒細胞腫が最も多いタイプである事を報告している。

表1： ラットおよびマウスの自然発生神経系腫瘍

種・系統	性	観察動物数	担癌動物数(%)
F344ラット	雄	3512	31(0.88)
	雌	3526	25(0.70)
B6C3F1マウス	雄	3963	2(0.05)
	雌	3987	6(0.15)
F344ラット	雄	346	5(1.45)
	雌	346	3(0.87)
Wistarラット	雄	200	5(2.50)
	雌	177	0(0)
SDラット	雄	4480	51(1.14)
	雌	4480	39(0.87)

化学物質による脳腫瘍の誘発

化学物質による脳腫瘍の実験的研究は歴史的に大きく二つに分けられる。一つは1939年SeligmanとShearが3-Methylcholanthreneペレットをマウス脳内に埋没し、実験的に初めて神経系腫瘍の作成に成功したことに始まる。その後芳香族炭化水素系化合物の脳内埋没法による脳腫瘍発生の研究は、Zimmerman一派により主としてマウスを用い集大成された。第二は1965年、Druckrey等により65種のN-ニトロソ化合物の癌原性が報告され、ある種のN-ニトロソ化合物の神経系に対する選択的な発癌性が証明された事による。更に1968年、Ivankovic等によりN-ethyl-N-nitrosourea (ENU)の経胎盤投与による神経系腫瘍の高率な発生が報告されるに及んで実験的脳腫瘍の研究は芳香族炭化水素の脳内埋没法に代ってN-ニトロソ化合物（主とし

てニトロソ尿素）が主流を占めるようになってきた。

表2は主としてラットに実験的に神経系腫瘍を発生させる代表的なN-ニトロソ尿素をまとめたものである。これらニトロソ尿素類による神経系腫瘍の発生はラットでは高率に見られるがマウスでは極めて低い。

表2 ラットに神経系腫瘍を誘発する代表的なN-ニトロソ尿素系化合物

化合物の種類	構造		投与方法
	R1	R2	
N-Methyl-N-nitrosourea (MNU)	-CH3	-CONH2	経口、静注、腹腔、経胎盤新生仔
N,N'-Dimethyl-N-nitrosourea	-CH3	-CONHCH3	経口、静注、経胎盤
N,N',N'-Trimethyl-N-nitrosourea	-CH3	-CON(CH3) ₂	経口、静注、腹腔
N-methyl-N-nitroso-biuret	-CH3	-CONHCONH2	経口、皮下、経胎盤
N-Methyl-N'-acetyl-N-nitrosourea	-CH3	-CONHCOCH3	経口
N-Ethyl-N-nitrosourea (ENU)	-C2H5	-CONH2	経口、静注、皮下、経胎盤
N-Butyl-N-nitrosourea (BNU)	-C4H9	-CONH2	経口、皮下、新生仔、経胎盤

これら以外の動物では、ハムスター、ウサギや犬でもMNUやENU等によるその発生が報告されているが、ラットに較べれば一般に発生率も低く、又腫瘍発生までの潜伏期も長い。又ENUやBNU等では、それら前駆物質（エチル又はブチル尿素及び亜硝酸）を同時に経胎盤投与することにより同様にその仔に高率に神経系腫瘍が発生することが知られている。これらニトロソ尿素は中枢及び末梢神経系腫瘍の両方を発生させるが、

系統によりその発生に多少の差異があることが報告されている。

これらニトロソ化合物以外に動物に神経系腫瘍を発生させることが知られている代表的な化学物質としては、ヒドラジン系化合物(1-Methyl-2-benzylhydrazine, Diethylhydrazine), トリアゼン系化合物(1-Phenyl-3,3-dimethyltriazene, 1-Pyridyl-3,3-diethyltriazene)やある種のアルキル化剤(Dimethyl sulfate, Propylsulfate, Propylene imine, Acrylonitrile)等が挙げられる他、2-Acetylaminofluorene, Lead subacetate, Elaiomycin, Pyrrolizidine alkaloids, Methyl 及び Ethyl methanesulphonate や Azoethane 等も神経系腫瘍を発生させることが報告されている。

ラット脳神経系腫瘍の病理

中枢神経系腫瘍： ニトロソ尿素を用いた脳腫瘍発癌実験では、腫瘍は脳・脊髄のあらゆる部位より発生するが、大脳皮質下、基底核、脳室周囲、海馬、脳幹や脊髄後索に好発し、小脳や髄膜からの発生は少ない。肉眼的に腫瘍は軟らかく、灰白色及び淡赤褐色を呈し、境界不明瞭であることが多い。実験的に誘発された脳腫瘍の病理組織学的分類に関しては様々な分類がなされているが、いずれにおいても anaplastic glioma 又は glioblastoma, astrocytoma, oligodendroglioma あるいは両者の合併した mixed glioma が主体を占めると考えられている。

星細胞腫： 核小体の比較的明瞭な類円形の核を有し、エオジン好染の豊富な胞体を有する多形性の細胞のびまん性増殖より成る。細胞質突起は一般に明瞭ではないが、時に血管を中心に放線冠様配列の目立つ例もみられる。又血管や壊死巣を中心に細胞が配列した偽柵状配列 (pseudo-palisading) も見られる。多くの場合細胞の異型性はかなり強く、anaplastic astrocytoma と考えられる例も多い。腫瘍中には血管が豊富で、反応性増殖を伴うことが多い。

乏突起細胞腫： 定型的な組織像は、クロマチンに濃染する円形・小型の核を有し、胞体が明かるく抜けた(perinuclear halo) 細胞のびまん性増殖を呈し、全体としていわゆる honey comb 構造を呈している。

混合型膠腫： ニトロソ尿素で誘発されるラットの

脳腫瘍では最も良く見られる腫瘍の1つで、星細胞及び乏突起細胞由来の腫瘍細胞が混在して見られる。

膠芽腫： 比較的希な腫瘍で、クロマチンに富む類円形及至紡錘形の核、エオジン好染の胞体を有する多形性、大型の細胞のびまん性増殖として見られ、多くの場合出血、壊死を伴ない、これらを取り囲む腫瘍細胞の偽柵状配列も見られる。細胞の異型性は強く、分裂像も多い。巨細胞の出現を伴う場合もある。

脳室上衣腫： 偽柵状あるいは放線冠状配列を示す腫瘍は多いが、ひと脳室上衣腫にみるような真のロゼット形成を見る例はなく、真の脳室上衣腫の発生は希であると思われる。

髄膜腫： 紡錘形の細胞が一定の流れをもって、あるいは互いに錯走して増殖、所々に渦巻き様の配列もみられるが、砂粒小体の形成は見られない。尚、SDや Donryu、あるいは希に F344 ラットに自然発生する顆粒細胞腫は Leptomeningeal cell 由来の髄膜腫の一種と考えられている。組織学的には小型、円形の核、豊富な好酸性胞体を有する多形性細胞の結節状増殖で、細胞質内にはエオジン好染、PAS 陽性の顆粒を有する。

末梢神経系腫瘍： 末梢神経系由来の腫瘍は脳神経、脊髄神経のいずれからも発生するが、前者では三叉神経に、後者では腰仙神経叢、馬尾神経、坐骨神経に好発する。小さなものは灰白色及至黄色、大きなものでは嚢胞形成や出血壊死を伴う例が多い。隣接組織への浸潤は良く見られるが、遠隔転移は認めない。組織学的にはほとんどが Schwann 細胞由来の神経鞘腫である。クロマチンに富む卵円形核、やや好酸性を示す胞体よりなる紡錘形の細胞がはっきりした配列を示さず、あるいは平行、波状に配列し、又は互いに錯走する所見を見る。核の観兵式様配列を示す例も見られる。

その他の腫瘍： 希ながら脊索由来の脊索腫や paraganglion より発生する paraganglioma がみられる。脊索腫は尾仙骨部に好発し、組織学的には円形の核、エオジン好染性の、あるいは粘液を含み明かるく抜けた胞体を有する細胞が胞巣状に、あるいは索状に配列している。時々肺血管内に腫瘍塊の栓塞を見る。Paraganglioma は副腎髄質の褐色細胞腫あるいは神経節細胞腫に類似した組織像を呈する。

津田洋幸（名市大・医・一病）

腎臓は生理学的に複雑な機能を営む臓器であるためそれぞれの役割に応じた組織構成を有している。大別すると糸球体、尿細管、腎盂および間質からなるが腎腫瘍はそれらのうち尿細管上皮、腎盂粘膜上皮および間質と上皮への分化能をもつ未熟胎生組織より発生する。動物に化学発癌物質を投与した際に発生する腎腫瘍は、投与する発癌物質の種類、投与方法や時期によって異なってくるが、尿細管上皮由来の腎細胞腫 (renal cell tumor)、腎盂上皮由来の腎盂移行上皮腫 (transitional cell tumor) および間葉上皮分化産物の混合腫瘍と言うべき胎児性細胞腫 (embryonal cell tumor) の3つの組織型に分類される。

ここでは主としてラットにみられる3つの腎腫瘍の早期病変の組織像と酵素表現型の特徴を発生母地との関連において述べる。

1) 腎細胞腫 renal cell tumor

尿細管上皮由来の腫瘍で通常では乳頭状 (papillary) 腺管状 (tubular)、充実性 (solid) またはう状 (cystic) の構造を示し、異型性が著しくなく周囲腎組織と境界が明瞭なものを腺腫 (adenoma)、異型性が顕著であったり周囲への浸潤を示すものは癌 (adenocarcinoma) とされるが両者を合めて腎細胞腫とする。腫瘍細胞の組織発生に基づく組織化学および酵素組織化学的特徴により以下の3型に分類される。

a) 好塩基性細胞腫 basophilic cell tumor

暗細胞腫 (dark cell tumor) とも呼ばれる hematoxylin や toluidine blue (TB) によく染色される細胞質をもつ腫瘍で表1に示す様々な特徴を示す。早期の変化である酵素変異尿細管 (enzyme-altered tubules, EAT) は連続切片で主部尿細管と連続していることが観察されている。また EAT や腺腫では主部尿細管に特有な刷子縁 (brush border) で活性の高い γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT) や alkaline phosphatase (ALP) が残存していること、さらに免疫組織化学的 glutathione S-transferase A型 (GST-A) に陽性に染色される EAT や腺腫に PAS 染色で陽性を示す刷子縁構造 (矢印) が認められる (写真1) ことから、その組織発生は主部尿細管であることは明らかである。この EAT は glucose-6-phosphate

dehydrogenase (G6PDH) 陽性 (写真2)、succinate dehydrogenase (SDH) の低下～消失を示す酵素表現形質を示し、増殖の進行した腺腫・腺癌でも同様に発現されていることが観察されている。

表1 好塩基性 EAT および腺腫と主部尿細管との酵素表現型の比較

組織化学	主部尿細管	変異尿細管 (EAT)	腺腫
TB	+	++ (↑)	++ (↑)
PAS	+ ^a	+~- (↓)	- (↓)
G6PDH	+	+~++ (↑)	++ (↑)
SDH	+	+~- (↓)	± (↓)
ALP	+ ^a	+~- (↓)	- (↓)
γ -GT	+ ^a	+~- (↓)	- (↓)
GST-A	-	+~++ (↑)	+~+- (↑~→)

— = 陰性； ± = 弱陽性； + = 陽性； ++ = 強陽性
 ↑ = 増加； ↓ = 減少； → = 不変
 a, 刷子縁

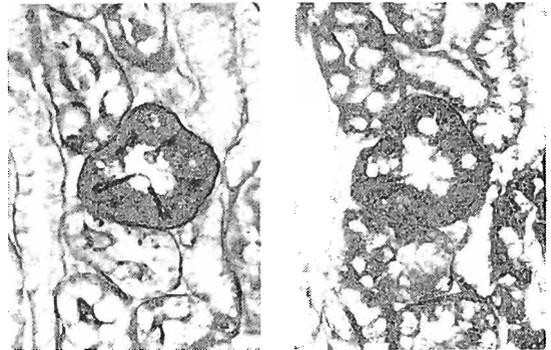


写真1, GST-A-PAS 染色 写真2, G6PDH免疫組織化

好塩基性細胞腫は N-ethyl-N-hydroxyethyl nitrosamine, N-nitrosomorpholine, N-(4'-fluoro-4-biphenyl)acetamide, potassium bromate 等の投与で発生する。

b) オンコサイトーマ Oncocytic tumor

hematoxylin, TB に淡染する明調な広い細胞質と円形小型の核をもつ細胞からなる腫瘍で、EAT や早期の腫瘍では PAS 染色 (写真3) で刷子縁構造がみられず、また刷子縁の膜酵素の ALP や γ -GT 活性が全く見出されないこと、さらに glycogen synthetase (SYN) と glycogen phosphohyrase (PHD) 活性を有すること等から遠位尿細管から発生する腫瘍と考えられている。G6PDH は減少・

消失し、SDHは反対に著しい増加を示し(写真4,5)好塩基細胞腫とは対照的な酵素表現形質を示す(表2)。

電顕的には胞体に多数のミトコンドリアが観察され遠位尿管との類似性が見出されている。

オンコサイトーマは主としてN-nitrosomorpholineの投与によって発生する良性腫瘍である。

表2 オンコサイト EATおよびオンコサイトーマと遠位尿管との酵素表現型の比較

組織化学	遠位尿管	変異尿管(EAT)	腺腫
TB	+	- (↓)	- (↓)
PAS	- ^a	- (→)	- (→)
SYN	+	+ (→)	+ (→)
PHO	+	+ (→)	+ (→)
G6PDH	++	- (↓)	± (↓)
SDH	+	++ (↑)	++ (↑)
ALP	- ^a	- (→)	- (→)
γ-GT	- ^a	- (→)	- (→)

- = 陰性; ± = 弱陽性; + = 陽性; ++ = 強陽性
 ↑ = 増加; ↓ = 減少; → = 不変
 a, 刷子縁

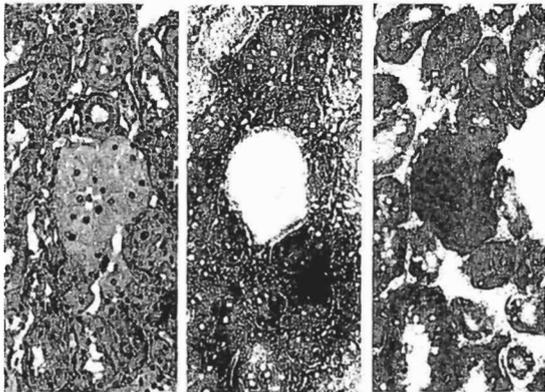


写真3, PAS染色 写真4, G6PDH活性 写真5, SDH活性

c) 明細胞腫 clear cell tumor

通常のHE染色では胞体が明るく抜けて見える細胞からなる腫瘍で凍結切片やアセトン固定標本でPAS染色を行うと豊富なグリコーゲン顆粒が証明される。従って早期のclear cell EATはグリコーゲン貯留尿管とも呼ばれる。組織発生は近位尿管と考えられているが未だ確定的ではない。このEATが増殖して腺腫になると多くはグリコーゲン顆粒は消失し胞体はむしろ好酸性を示す様になる。事実、明細胞腫と好酸性腺腫は互いに移行することが観察されている。

明細胞腫瘍はN-nitrosomorpholine, N-(4'-fluoro-4-biphenyl)acetamideの投与やX線等によって発生する。

2) 腎盂移行上皮腫

腎盂を覆う移行上皮から発生する腫瘍で尿管・膀胱等に発生する移行上皮腫瘍と形態学的な差異はない。早期ではわずかの間質と血管を伴った結節状の上皮過形成巣である乳頭状または結節状過形成(PN hyperplasia)から乳頭腫(papilloma)を経て移行上皮癌(transitional cell carcinoma)の発生に至ることが観察されている。

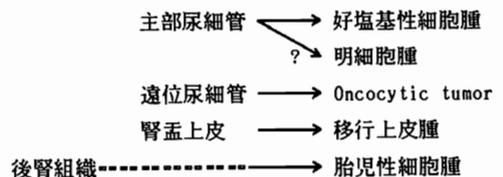
腎盂移行上皮腫はdiisopronanolnitrosamine, N-bis-(2-hydroxypropyl)nitrosamine, 3,3'-dichlorobenzidine, formic acid 2-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]hydrazide (FNT)等の投与で発生する。

3) 胎児性細胞腫 embryonal cell carcinoma

腎芽腫nephroblastomaとも呼ばれる腫瘍で上皮性と非上皮性の成分が混在する。間質成分中に軟骨や筋組織の形成がみられるものは類奇腎芽腫(teratoid nephroblastoma)とされている。前述の腎細胞腫の発生母地となる尿管上皮細胞よりも未熟な胎生組織である後腎組織から発生する腫瘍と考えられている。組織化学的には一部の上皮成分は近位尿管に似た酵素表現形質を示し、電顕的にも刷子縁状のmicrovilliを持っていることが観察されている。

胎児性細胞腫はN-nitrosodimethylamine (DMN), N-nitrosomethylurea (MNU), N-nitrosomorpholine等のニトロソ化合物やmethylazoxymethanol,カビ毒のaflatoxin B₁等の投与によって発生する。

以上の諸型の腎腫瘍の組織発生は以下の様に要約される。



荒井 昌之,

藤田 学園・衛・病理

実験的膀胱腫瘍の解析は、移行上皮における3層の細胞の自律性発育(多層化)の機序を解明することである。この移行上皮組織は他臓器例えば、肝、腎などとは異なり複雑な代謝機能等はなく、また間質血管系も乏しく、腫瘍発生過程の解析が、比較的容易であると推測され、しかもBBN(N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine)や、FANFT(N-(4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl)formamide)などラット、マウス等の膀胱のみに選択的に強い発癌性を示す化学物質により、実験的に疾患モデルがほぼ確立されている。

また、組織学的には膀胱移行上皮の乳頭状および結節状過形成が可逆的、非可逆性変化の接点と位置づけられ、超微形態的には、最表層細胞表面の小絨毛様突起の出現等、膀胱腫瘍初期病変像に対する研究も種々なされている。今回、発癌2段階説に準じ、BBNを起始物質としてラットに投与し、膀胱発癌に対する、種々物質の影響について光頭的並びに電頭的に検索をおこなったので報告する。

方法：使用した動物は、7週令前後のF-344系雄ラットで、起始物質としてBBNは少量のtween 80とともに、0.05%の割合に飲料水に混じて4週間投与した。その後、2%OPP-Na、5%サッカリン、100ppm 2-AAF、300ppm 3'-Me-DAB、100mg/L MNNG、1%NH₄Clを投与した。一部の動物はこれら化学物質の併用投与もおこなった。

動物は実験開始後20週から70週の間経時的にエーテル麻酔のもとに屠殺し、臓器の重量を測定後、主要臓器及び膀胱は変化の有無を肉眼的に検索した後、組織学的には10%緩衝ホルマリンで固定、パラフィン包埋後、薄切、H&E染色の他、必要に応じてP

AS、あるいはアザン・マロリー染色を行い観察した。電頭的には、2%グルタル・アルデヒドで前固定、カコチレート緩衝液で洗浄後1%オスミウムで後固定、アルコール系列で脱水、樹脂包埋後、超薄切片作成、電子二重染色、日本電子製JEM 100-CX透過型電子顕微鏡80kvにて、またオスミウム後、臨界点乾燥、金蒸着し、JSM-840走査型電子顕微鏡で観察を行った。

結果：BBN単独投与の群は、10週目に於て、10匹中単純性過形成(S.Hy)のみ全例に見られた。20週目で、S.Hyは全例に、乳頭状および結節状過形成(P.N.Hy)が6例(60%)に、40週目で、P.N.Hyは7例(70%)、乳頭5例(50%)移行上皮癌が2例(20%)にみられた。

OPP-Na併用群では、20週目で、乳頭腫6例(60%)移行上皮癌(T.C.C)2匹(20%)、40週目で、14匹中乳頭腫6例(43%)、T.C.C6例(43%)であった。

サッカリン併用投与群では、20週目で、P.N.Hyのみ全例に見られた、40週目で、14匹中乳頭腫4例(29%)、T.C.C2例(14%)であった。

2-AAFや3'-Me-DABの併用投与群では40週目に、T.C.Cがそれぞれ、6匹中2例(33%)、7匹中5例(71%)で、肝過形成及び腫瘍の発生も見られた。

NH₄Cl併用連続投与群では20週で、S.Hy4例(40%)P.N.Hy2例(20%)、40週目で、12匹P.N.Hy4例(33%)、乳頭腫1例(8%)であったが、NH₄Clを25週目で中止した群では、14匹中P.N.Hy2匹(14%)乳頭腫3例(21%)、T.C.C2例(14%)をみた。BBN投与後、MNNGおよびサッカリン投与群では、40週で、乳頭腫5

匹中4例、T. C. C 2例をみたほか、70週目に前胃の乳頭腫、腺胃の異型腺腔の増生、腺癌の発生が6例中3例(50%)にみられた。

また、電顕的観察においては、正常膀胱の移行上皮表層細胞の最表面の膜には特有な3層構造を示し内または外側の厚い不均一単位膜(AUM)の部分と、膜様構造を有しない蝶番の部がみられ、細胞質内には同様の膜からなる多数の紡錘状空胞が存在するが、BBN投与後、6週目より膀胱表層には、均一の単位膜よりなる、細長の小絨毛突起が出現する。この突起は長さ、型はほぼ整で、疎に分布している。40週目の移行上皮癌の部では表層細胞の表面膜は、大小、長短不整の小絨毛突起で密に覆われ、突起内に微細な線維が長軸方向にみられた。また細胞質内の紡錘状空胞も認められなかった。この様な変化は種々の化学物質を後投与した群でも、超微形態的にはほぼ同様に認められた。

ただ、OPP-Naやサッカリン投与群では、大小不整の小絨毛突起の出現時期はBBN単独群に比して早期にみられ、NH4Cl投与群ではかなり遅延して観察された。

考察：BBNは膀胱のみを選択的に標的とする発癌物質であることはよく知られているが、BBNは4週間という短期の暴露においても、膀胱の発癌量としては充分であることが確認された。この実験系を基本として、種々化学物質の後投与による影響を追求すると、発癌の促進および抑制作用は、発癌過程の短縮、或は、延長として、その一端をとらえることが示めされた。

またBBNに肝発癌物質あるいは胃発癌物質を併用投与しても、ごく軽度の膀胱腫瘍の発生頻度の上昇をみたのみで、相乗作用とはいいがたかった。

OPP-Naの併用投与で明らかに膀胱腫

瘍の高頻度の発生をみたが、OPP-Naそれ自体が膀胱を標的とする発癌物質であり、なお検討が必要とおもわれる。

サッカリンについては、従来の結果と同様であったがMNINGとの併用投与で、ラット前胃に乳頭腫、腺胃に腫瘍の形成が見られたことから、促進物質にも複数の臓器に対する標的性のあることが推測された。

しかし膀胱発癌でもっとも重要な、早期変化検索には、BBN発癌過程を基礎とし、組織学的には、細胞が多層化し新生毛細血管がその中に見られる、PN過形成の出現の時期および頻度、その大きさの解析、電顕的には、比較的早い時期に見られる不均一単位膜から小絨毛突起への変化、基底膜の鋸歯状変化を指標として検索すべきとかがえる。

特に走査型電子顕微鏡は、中腔の臓器に対してはその変化を弱拡大から、超拡大までにひろげることにより詳細に観察することが出来そのため、散在性に発生することの多い膀胱腫瘍の経過観察に見落とすことなく有用である。正常膀胱表層細胞の表面は平坦で敷石状、細胞膜は微細な小堤防状隆起がみられ、細胞境界は、やや隆起しているが、BBNに暴露されると小堤防状隆起は断裂し細短の疎な小絨毛突起となると共に細胞表面は半球状を示す様になる。経過と共に小絨毛は融合してローブ状、葉状のより突出した小堤防状隆起が出現する。明らかな、移行上皮癌部の最表層には不整な小絨毛が密に覆われ、しかもこれら不整の小絨毛突起には強拡大で観察すると多数の微細顆粒の付着がみられた。

この様な変化は同時に行った対照の正常膀胱表層の小堤防状隆起には見られなかったことから、アーティファクトとは考えがたい。

この微細顆粒も不整の小絨毛突起のSubunitとして一つの指標となりうる変化と想定される。

北村 均・伊藤隆明・蟹沢成好（横浜市大・医・病理）

近年、日本人の肺癌罹患率は急増しており、1990年代には癌死原因のトップに立つと予測されている。それに伴い肺癌の疫学、診断、治療面での進歩は著しく、また肺癌の発生機序に関する研究にもめざましい成果がみられる。これらの研究では、発癌総論の立場からの研究とともに、呼吸器として独自の構築・機能・細胞構成をもつ肺という臓器特性に基づく発癌機構の研究が必要と考えられる。特に発癌因子の標的細胞への到達経路と作用機序、標的細胞の同定、腫瘍前駆細胞の動態など未だ解明すべき点が多い。この分野の研究には動物生体を用いる実験が最も有効な手段と思われる。本シンポジウムでは、病因・組織発生・生物学的性質がそれぞれ異なるとされるヒト肺癌の各組織型に対応させて、我々の行なってきた動物でのモデル実験を紹介し、そこで得られた知見を中心に述べることにする。

ヒト肺癌はしばしば多彩な組織像を呈し、種々の組織分類が試みられてきたが、1981年改訂のWHO分類、1982年改訂の日本肺癌学会分類が現在広く用いられている。これらによるとヒト肺癌は、扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌に大別される。

ヒトの扁平上皮癌はその約2/3症例で区域気管支までの中根側気管支から発生し、その原因として癌原物質の吸入、特に喫煙との関係が重視されている。また職業性肺癌の大部分はこの扁平上皮癌と後述する小細胞癌であると言われている。実験的肺扁平上皮癌の作成には発癌物質としては benz(a) - pyrene (BP), methylcholanthrene (MC), di-methylbenz(a) anthracene (DMBA) などの多環芳香族炭化水素が、動物としてはラットとハムスターが一般的によく用いられてきた。投与方法としては気管内注入法、吸入法、気管支あるいは肺実質内への埋め込み法などの方法がある。多くの実験的肺扁平上皮癌は上に述べたごとく経気道ないしは局所投与により作成されてきたが、一方ラットへの N-nitrosoheptamethyleneimine の経口投与により肺の扁平上皮癌が、またハムスターへの種々の nitroso 化合物の非経気道の投与により鼻腔・気管・比較的大い気管支などに乳頭腫や扁平上皮癌が誘導される

ことも知られており注目される。また発癌物質の投与・作用部位を一定にし、投与量と組織像の関係、経時的な組織像の変化をみる目的で、同種移植したラットの気管や自家移植した犬の気管支への発癌物質の直接投与による扁平上皮癌作成が報告されている。ヒト肺扁平上皮癌の組織発生については旧くから、基底細胞過形成、扁平上皮化生、異形成、上皮内癌、そして浸潤癌への段階的進展が考えられており、多くのモデル動物実験の結果もこれを支持している。しかし、最近のヒト肺の早期扁平上皮癌症例の研究では、上記の段階的進展経過をとらずに de novo に発生するという説が呈示されている。また発生母細胞として、従来いわれてきた基底細胞の他に小型粘液顆粒細胞 (SMGC) の重要性を強調する研究者もいる。小林・蟹沢らは、犬の自家移植気管支内腔への MC, BP 投与により、扁平上皮癌を発生させるのに成功した。この発癌過程の経時的観察では、比較的初期に基底細胞増生・扁平上皮化生が認められ、時間の経過とともに異型度を増し、最終的には浸潤性扁平上皮癌に進行することを確認した。この成績は他の多くの研究のそれと一致するものであった。

次に肺腺癌であるが、この組織型の肺癌は本邦では最も多く、欧米でも近年、扁平上皮癌が減少しているのと対照的に増加してきている。大部分の症例で亜区域あるいはそれより末梢の気管支から発生するとされ、特に細気管支上皮からの発生が強く考えられている。電顕その他の方法による腫瘍細胞の形態分化の研究結果から、気管支表層細胞型、気管支腺細胞型、無線毛細気管支細胞 (Clara細胞) 型、II型肺胞上皮細胞型に亜分類する試みが行なわれている。これらのうち Clara細胞型の頻度が最も高い。ヒト肺腺癌の原因は殆ど解明されていないが、経気道性以外の癌原物質の肺末梢標的細胞への作用を考える説もある。実験動物における肺の腺系腫瘍には、各系マウスに種々の頻度で腺腫が自然発生する。また種々の多環芳香族炭化水素その他の化学発癌物質の経気道的あるいは非経気道的投与により、マウス肺に腺腫および腺癌が誘導されることが知られ

ている。特記すべきは、nitroso化合物の経口投与、urethaneの腹腔内投与、4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO)の皮下投与などによりマウス肺に腺系腫瘍が高頻度に誘導されることである。マウスの肺腺腫・腺癌の細胞由来に関しては、II型肺胞上皮細胞説が旧来主張されてきたが、近年Clara細胞型のマウス肺腫瘍の存在が確認され、Clara細胞も腫瘍母細胞の一つとして認められるようになった。ちなみにClara細胞は末梢気管支上皮における幹細胞と考えられている。またClara細胞の胞体には滑面小胞体がよく発達しておりP450関連のものを始めとして薬物等の酸化還元作用を有する各種酵素系が豊富に存在することが明らかになり、癌原物質の活性化あるいは不活性化に関与する重要な細胞として注目を浴びてきている。

蟹沢はnitrofuran誘導体NFN, 4NQOあるいはurethane投与により発生したマウスの肺腺腫・腺癌にII型肺胞上皮細胞型とともにClara細胞型の腫瘍細胞の存在を見出し、Clara細胞の重要性を強調した。次いで同物質の大量投与により、Clara細胞に選択的に急性の毒性障害(変性・壊死)が生じ、また放射性同位元素でラベルしたNFNや4NQOをマウスに投与しオートラジオグラフィで経時的に観察すると、放射性物質はまずClara細胞に集積し、4NQOでは次いでII型肺胞上皮細胞に移行した。以上の結果から、本実験系ではClara細胞が一義的な標的細胞であり、マウスの肺腺腫・腺癌の組織発生において極めて重要な役割を果たすと考えられた。我々はこれらの事実を踏まえてClara細胞に注目して研究を進めて来ており、最近glycerolの投与によりマウスのClara細胞に滑面小胞体の著明な増生からなる肥大を生じせしめることを見出した。さらに4NQOを投与したマウスに経口的にglycerolを与えることにより、対照群に比して有意に高頻度かつより多数の肺腫瘍を発生せしめた。この成績はClara細胞の重要性をさらに支持するものであり、また同細胞の肺腫瘍発生における役割の内容の一端を示唆するものである。

小細胞癌はヒト肺癌の中で最も悪性度が高いもの

であり、大部分は区域気管支までの中枢側気管支に発生する。小細胞癌の腫瘍細胞には種々のpeptide hormonesが含まれ、嗜銀性顆粒と有芯顆粒を有していることなど、神経内分泌細胞への分化が明らかにされている。carcinoidは同系列の悪性度の低い腫瘍と考えられている。組織発生は不明である。正常気道上皮にも少数ながら存在する神経内分泌細胞に由来を求める考えと内胚葉由来の未分化上皮細胞から発生するという説が唱えられてきたが、現在では後者をとる者が多い。原因としては喫煙との関連が強く示唆されており、また職業性肺癌に扁平上皮癌について多く、外来性発癌因子の関連が強く考えられている。小細胞癌の動物実験モデルは未だ確立されておらず、asbestos投与のラット、diethyl-nitrosamine投与のハムスターの気管支上皮に神経内分泌細胞の過形成をみた報告があるに過ぎない。最近、教室の伊藤らはハムスターへの4NQO投与により、同様の神経内分泌細胞過形成を惹起せしめた。またラットを汚染大気に長期間曝露せしめると同様の病変および神経内分泌細胞への分化を示した乳頭腫が生じることを認めた。しかしいずれの場合でも小細胞癌の発生はみられず、本病変と小細胞癌との関連は不明であった。また本病変の発生母細胞として既存の神経内分泌細胞あるいは共通の幹細胞としてのClara細胞などが考えられるが、未だどれも判明しておらず今後の課題である。

以上、ヒト肺癌の各組織型に対応させて、我々の行なってきた実験成績と諸家の報告を併わせ、肺癌の組織発生について若干の考察を行なった。肺癌の組織発生の研究では、ヒト肺癌の多様性や特性を念頭におき、適当な動物種・系および適切な発癌物質とその投与方法を選択すると同時に、発生した腫瘍の形態・機能の表現型の詳細な検索が必要である。また腫瘍発生・進展の各段階、特に初期における細胞形態の検討、正常および発癌過程における細胞動態の解明も今後の重要な研究課題である。

立松正衛（名市大・医・一病）

我が国における胃癌は男女を問わず悪性腫瘍の中で最も頻度の高いものの一つであり、胃癌の研究は臨床、基礎両面より精力的になされてきた。しかし実験動物の自然発生胃癌は極めて少なく、N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) を中心とするニトロソ化合物により実験的にラット、マウス、ハムスターおよびイヌに胃癌が作成可能となり飛躍的に研究が進展した。

胃の解剖と組織学的特徴

ラット、マウス、ハムスターの胃は食道に接した重層扁平上皮より成る前胃と腺上皮より成る腺胃より構成されるが、イヌ、モルモット、ウサギはヒトと同様に前胃を欠き、腺胃のみより成る。したがってヒト胃癌に相当する癌は、ラットなどでは腺胃の癌である。腺胃は、さらに胃底腺領域と幽門腺領域に分けられる。胃底腺は被覆上皮、副細胞、旁細胞および主細胞より構成され、幽門腺は被覆上皮および幽門腺細胞より構成される。胃底腺、幽門腺とも腺頸部に増殖帯があり、各細胞はここで分裂増殖した後、成熟しながら移動する。

Paradoxical concanavarin A (Con A) 染色

消化管粘液は本染色法により大きくⅡ型粘液とⅢ型粘液に大別され、細胞の形質発現の研究に極めて有効な染色法である。Ⅱ型粘液は被覆上皮、腸の杯細胞に含まれ、腸吸収上皮のsurface coatにも認めらる。一方Ⅲ型粘液は、副細胞、幽門腺細胞およびブルネル腺細胞に含まれる。このⅡ型粘液およびⅢ型粘液の反応性は極めて安定で、種々の病的変化によりⅡ型からⅢ型へまたはその逆にⅢからⅡ型へと変化する事は無い。また、魚類より哺乳類に至るまでその反応性は細胞の種類に一致して不変である。こうした特徴を持つⅡ型、Ⅲ型粘液は腫瘍細胞の形質発現の優れた指標となり、分化型腺癌を構成する腫瘍細胞は形態的特徴と粘液の性状より胃型として被覆上皮細胞型（Ⅱ型粘液）と幽門腺細胞型（Ⅲ型粘液）に、また腸型として吸収上皮型（surface coat にⅡ型粘液）と杯細胞型（Ⅱ型粘液）に分類される。

ラット実験胃癌の病理形態学的発癌過程

ラットのMNNG含有飲料水投与による発癌実験では、最

初に出現する変化は幽門腺領域のびらんである。MNNGの濃度が高いとびらんの形成は強くなるが、発癌する部位および発癌率との相関が明瞭ではない事、またびらんの発生しない低濃度でも胃癌発生が認められる事より、このびらんならばMNNGの急性毒性によるものと考えられている。8週目より幽門粘膜上皮の腺管の配列の乱れに伴い、粘膜萎縮や粘膜過形成が出現する。粘膜萎縮の場合、腺管数の減少に伴い粘膜固有層の線維化を伴う事が多い。粘膜過形成巣においてはさらに腺窩上皮の増生が主体の腺窩上皮型と、幽門腺の過形成が主体の幽門腺型の2種類の変化に分かれる。粘膜萎縮や粘膜過形成では腺の構造異型は弱い。20週より周囲粘膜を圧迫して増殖する腺腫様過形成が出現する。腺腫様過形成はその増殖パターンにより2つの型に分けられる。1つは上方へのポリープ様腺腫様過形成で、他方は下方への粘膜下腺腫様過形成である。30週以後は癌の発生が認められ、病理組織学的に乳頭状腺癌、高分化および中分化型管状腺癌、低分化腺癌、粘液癌および印環細胞癌が認められるが、ほとんどのMNNG胃癌は乳頭状または高分化管状腺癌である。このような種々の病理組織学的変化は主に幽門腺領域に認められ、胃低腺領域にはこうした変化は乏しく、癌発生も極めて少ない。

腸上皮化生と発癌過程

腸上皮化生はヒト分化型胃癌の前癌病変と考えられていたが、腸上皮化生が真の前癌変化か、発癌過程に伴随する現象かは明確にされてはいなかった。そこでParadoxical Con A 染色を利用して発癌過程に出現する細胞の形質発現を指標とし計量形態学的手法により経時的に腸型細胞の推移を検索した。その結果、MNNG投与により腸上皮化生は早期より出現したが、最初に出現した腺腫様増生は胃型細胞（被覆上皮細胞型と幽門腺細胞型）のみより成り、腸型細胞は遅れて出現した。腺腫様過形成、腺癌ともにその半数以上は胃型細胞のみより構成されており、腸型細胞を伴う場合も、その標本上の腫瘍内占有面積率は10%を越えるものはなかった。同一腺腔が胃型と腸型腫瘍細胞により形成されている事があった。腸上皮化生を伴う粘膜に発生した腺癌が胃型細胞のみより構成されていたり、逆に腸上皮化生の無い粘膜に発生した

癌に腸型細胞が含まれている事があった。こうした所見は、腸上皮化生と腫瘍内の腸型細胞はそれぞれ独立して形成された事を示しており、腸上皮化生は粘膜の分化異常ではあるが、分化型腺癌の直接の前癌病変でない事が明らかとなった。

胃発癌過程におけるペプシノーゲンアイソザイム

ラット腺胃粘膜にはペプシノーゲンが含まれており、胃底腺よりペプシノーゲンアイソザイムPg 1, 2, 3および4の4種類と、幽門腺よりPg 1, 3 および4の3種類のアイソザイムが同定されている。ペプシノーゲンアイソザイムは、胃発癌物質であるMNNGを投与すると幽門粘膜では投与1週間でPg 1の低下が出現するが、Pg 3および4の変化は認められず、また投与量を増加させても1週間より早くこのPg 1の変化が出現する事はない。オートラジオグラフィによる幽門腺細胞の寿命はMNNG投与中も約10日であり、MNNG投与により出現したPg 1の選択的低下は、MNNG投与後に新たに新生された幽門腺細胞が粘膜を置換する期間に一致している。この事よりPg 1低下はMNNGによる変異した増殖細胞より分裂増殖した変異幽門腺細胞によるものと考えられる。腺癌においては、検索したすべての症例でPg 1の低下および消失が認められた。一方、胃底腺粘膜では幽門粘膜に出現したPg 1の変化はほとんど認められなかった。こうしたPg 1の変化は、病理組織学的変化に先行して出現し、癌に至るまで認められる事より、前癌変化から癌に至る発癌過程の追求に優れた指標酵素と考えられる。

胃発癌過程におけるPg 1免疫組織化学

生化学的検索により明らかとなった胃発癌過程の検索指標であるPg 1の抗体を作成し、ABC法による免疫組織学的検索を行った。生化学的データに一致し、病理組織学的変化に先行してPg 1低下幽門腺(PLPg)の出現が認められ、このPLPgは経時的に増加した。粘膜萎縮および粘膜過形成を構成する幽門腺細胞型細胞の約30%は明らかにPg 1の低下が認められ、腺腫様過形成および腺癌においては幽門腺細胞型細胞の100~95%に明らかなPg 1低下が認められた。免疫組織化学的にもPg 1の変化は病理形態学的変化とよく一致している事が確認された。免疫

組織化学的に早期より検出されるPLPgの前癌病変としての性格を明確にする目的でWKY, SD, Lewis, WistarおよびF344の各系を用いてラット系統差を検索した結果、発癌率の高いWKY, SD およびLewis ではPLPgが高率に出現し、発癌率の低いF344では出現が低率であった。さらにPLPgの出現はMNNGの投与量に比例する事が明らかとなった。

以上の成果より、腺胃における発癌過程の病変は以下のごとくまとめる事ができる。

- 1.前癌病変 (Preneoplastic changes)
 - a.正常様幽門粘膜 (normal-looking pyloric mucosa)
 - i) Pg 1低下幽門腺 [pyloric gland with low Pg 1 content (PLPg)]
 - b.変化粘膜 (changed mucosa)
 - i) 粘膜萎縮 (mucosal atrophy)
 - ii) 粘膜過形成 (mucosal hyperplasia)
 - 腺窩上皮型 (foveolar epithelial type)
 - 幽門腺型 (pyloric gland type)
- 2.腫瘍性病変 (Neoplastic changes)
 - a.腺腫様過形成 (adenomatous hyperplasia)
 - i) ボリーブ様腺腫様過形成 (upward type)
 - ii) 粘膜下腺腫様過形成 (downward type)
 - b.癌腫 (carcinoma)
 - i) 乳頭状腺癌 (papillary adenocarcinoma)
 - ii) 管状腺癌 (tubular adenocarcinoma)
 - 高分化型 (well-differentiated type)
 - 中分化型 (moderately-differentiated type)
 - iii) 低分化腺癌 (poorly differentiated adenocarcinoma)
 - iv) 粘液癌 (mucinous adenocarcinoma)
 - v) 印環細胞癌 (signet-ring cell carcinoma)

発癌過程の解明が進み前癌病変が明らかになる事は、これを指標とした発癌物質の *in vivo*短期検索法の開発が可能となり、今後さらに前癌病変を中心とした発癌過程の検索の進展が期待される。

膵臓の組織構成は、内分泌系のランゲルハンス島と外分泌系の腺房細胞および導管に大別される。従って膵臓から発生する腫瘍も、これら3つの組織に由来を求めることが出来るほか、間葉系の腫瘍の発生が加わることになる。本シンポジウムでは、最近の膵臓発癌の研究成果を踏まえ、膵管上皮細胞由来腫瘍、腺房細胞由来腫瘍、島細胞由来腫瘍の組織発生につき形態学的、特に免疫組織化学的な検討を試みた。

現在、これら3つの組織に由来する腫瘍の発癌実験モデルとして、独立した3つの異なった方法が用いられている。

膵管由来腫瘍にはハムスターのモデルがあり、di-propylnitrosamineの酸化体であるN-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP)やN-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine (BHP)の投与によって膵管癌が誘発される。この方法によって発生する膵臓癌はヒトの膵臓癌と組織学的に類似性が高く、しかも短期間で発生させることが出来るという利点がある。

腺房細胞由来腫瘍はラットを用いたモデルがあり、4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide (4-HAQO)やaza-serineによって選択的に腺房細胞由来の腫瘍が誘発される。

島細胞由来の腫瘍は、ラットに対してnicotinamideを前投与した後、streptozotocinを投与することによって高率に得られる。

このように膵臓における各組織由来の腫瘍の出現は、特定の動物種と、特定の発癌物質との組合せによって決定づけられているのが特徴的である。元来、ラットでは腺房細胞が、ハムスターでは膵管上皮が発癌物質に対して感受性が高いという性質があるのかも知れないが、このような種特異性の意味するものについては不明である。これらの事実から考えると、腺房細胞由来の腫瘍と膵管由来の腫瘍は互いに独立した発癌機序で発生してくるように思われる。

膵管由来腫瘍

BOPやBHPによって発生するハムスターの膵管腺癌はヒトの膵臓癌と酷似した組織像を呈する。細胞は高円柱ないし立方状で、小腺管構造を形成するものから腺腔が嚢状に拡張しているものまであり、乳頭状

腺癌の像をとるものも少なくない。細胞の異型性あるいは腺管構造の不規則性からみて、分化の程度も様々である。腫瘍組織内に膵島の残存することもあり、膵島内に癌細胞の浸潤する像もまたしばしば認められる。腫瘍結節の周囲にリンパ球の浸潤を伴うことが多く、特に小さい結節ほどその傾向が強い。腫瘍細胞には杯細胞化生を伴うこともあるが、扁平上皮化生の像は一般に認められない。

腺腫様の変化として、発癌物質投与後かなり早い時期から末梢膵管の増生 ductular proliferation がみられ、しばしば内腔の嚢胞様拡張を伴い、ヒトの嚢胞腺腫cystadenomaに似た像を呈する。この病変は異型性が全くなく、前癌性病変というよりも発癌過程における随伴病変と考えられる。このほか、BOPおよびBHPの投与によって早期より主膵管から胆膵共通管にかけて上皮の乳頭状の増生が現れる。この病変の腫瘍的性格は明らかではないが、このような病変の一部が結節性に増生し腺癌に至ることもあり、また増生した上皮の異型性が時間の経過とともに高度となることなどから、管内癌intraductal carcinomaのような性格を持つものと考えられる。

腺房細胞由来腫瘍

腺房細胞腫はzymogen顆粒を有する胞体の豊富な立方状の細胞からなり、明らかな腺房構造を示すものや腺管様構造を形成するものがみられる。腫瘍細胞は正常の腺房細胞に比してやや小型であるが、異型性あるいは大小不同性はなく、細胞分裂像の頻度も少ない。腫瘍の周辺には、薄い線維性被膜あるいは圧排された膵組織による偽被膜がみられる。浸潤性増殖や遠隔転移はみられない。なお腺房細胞腫は、ヒトでは極めて稀である。

腺房細胞癌においても、細胞は立方状のものが多いが、異型性は一般に強く大小不同性も認められ、腺房構造の形成も不規則である。核は濃染し、核小体は大きく、分裂像も多い。これらの組織に混じって、時に細胞質の少ない立方状の細胞からなる介在部に似た小腺管構造を認めることがある。腫瘍は線維性被膜で囲まれているが、浸潤性増殖や肝・肺への遠隔転移を伴う例もある。

多形細胞癌は 4-HAQO によるラットのモデルやDMBA 腭内埋没によるラットのモデルに時に認められることがある。多形細胞癌がラットのモデルにのみ認められるということは、この腫瘍の発生の場が膵管由来というよりも腺房細胞に由来することを示唆しているのかも知れない。組織学的には、ヒトにおける多形細胞癌あるいは巨細胞癌に似ており、大小不同の多角形あるいは紡錘状の細胞からなり、しばしば巨細胞を混ざる。

膵島細胞由来腫瘍

膵島に由来する腫瘍には腺腫および癌がある。腺腫では正常のランゲルハンス島組織に類似する索状ないし蜂巣状の細胞配列をなし、一般に少量の間質結合織により小蜂巣状に分画されている。腫瘍には明らかな被膜形成を示すものと示さないものがある。ラットでもハムスターでも、長期生存例では自然発生的に島細胞腫を認めることがあり、このような腫瘍では概して抗insulin抗体に反応する細胞が主体をなす。

悪性化した場合には、抗insulin抗体に対する反応性は低下し、腫瘍細胞の異型性も増し、核分裂像や浸潤像が強く認められるようになる。

MNUによる新しい膵臓癌実験モデル

1-methyl-1-nitrosourea (MNU)はニトロソ化合物の中でも強力な発癌物質で、1968年にDruckreyらが2年間にわたりモルモットに投与して膵臓癌を発生させたことを報告している。ラットでは消化管、造血器、乳腺、肺、神経系等、比較的多臓器に発癌性を示すことが知られているが、膵臓腫瘍の発生は認められていない。ハムスターにおける発癌の臓器標的性は明らかにされていなかったため、MNUをハムスター腹腔内に投与して検索したところ、膵管、膵島および腺房細胞由来の腫瘍の発生を認めた。

実験は、5週齢雄シリアンゴールデンハムスター各群20匹を使用し、MNUを第1群には50mg/kgを1回、第2群には10mg/kgを5回、第3群には10mg/kgを1回、いずれも腹腔内に投与した。実験期間40週にて全動物を屠殺剖検し、膵臓を中心に組織学的に検索した。膵臓は各葉ごとにパラフィン包埋し、

H&E染色を施したほか、免疫組織化学的染色としてinsulin, glucagon, somatostatin, pancreatic polypeptide, α -amylase, keratin (以上抗ヒト), およびGST-P (抗ラット) に対する特異抗体を用いて、病理組織学的に検索した。

MNUのハムスターに対する発癌の標的臓器は膵と前胃であった。しかもMNUを一回投与するだけで膵管由来の腺癌が高率に発生した。さらに、膵島細胞腫の発生が認められた。この腫瘍は異型性が強く、一部の腫瘍細胞ではインシュリン陽性を示していたが、陰性の細胞も多く認められた。そのほかの内分泌ホルモンは陰性であった。また、ハムスターでは極めて稀な腺房細胞由来の腫瘍が1例発生したが、この腫瘍細胞にはアミラーゼ陽性を示すものがみられた。今回の検索結果では、正常の膵管上皮と膵管の前癌病変において、GST-P陰性を示したが、いずれもkeratin陽性であった。また、腺房細胞のうち異型性のみられた部分も、GST-P陽性を示した。

今回の実験で明らかにされたように、MNUをハムスターに投与すると膵管由来の腫瘍が短期間にかつ高率に発生することが判明した。その膵臓に対する発癌性の強さはBOPに匹敵した。そのほか、BOPでは認められなかった膵島および腺房細胞由来の腫瘍も発生し、MNUはラットにおいて多臓器に標的性をもつように、ハムスターの膵臓内においてその構成組織や細胞に対し広い標的性を有することが示唆された。

今回みられた膵島由来の腫瘍細胞は、膵内分泌ホルモンの免疫組織化学的検索により明らかにインシュリン陽性細胞を含んでいるものがあつたが、反応しない細胞も多く認められた。このように腫瘍の発育と共に、細胞の持つ表現形質が失われていく傾向が窺われた。

ラットにMNUを投与した場合、末梢あるいは中枢神経系の腫瘍が発生することが知られているが、今回のハムスターの実験では神経系の腫瘍は認められず、主に膵臓および前胃に腫瘍が発生した。このような事実は、動物種によって標的臓器が異なることを示している。

吉田 浩 己

ヒト腫瘍の多くは化学発癌物質の刺激により発生していると推測されているが、今回、人の乳癌の疾患モデルとして広くもちいられている7, 12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) 誘発乳癌と関連病変である乳腺症の特徴とその組織発生について報告する。

1. 乳癌は幅広い個体変異(乳腺症の随伴、ホルモン依存性、悪性度)があるが、その発生要因を明らかにするために、まず、DMBAによる発癌刺激時におけるホルモン環境の誘発乳癌の生物学的性格付けに与える影響を検索した。

2. 誘発、樹立したホルモン依存性移植乳癌株を用い、その長期間の進展過程における変化を観察した。

3. 以上の検索、観察の結果、乳腺における基本的な疾患は乳腺症及びホルモン依存性乳癌と考えられたので、その誘発系を経時的に観察し、初期変化について検討した。

I 乳腺症

DMBAを投与しないSprague-Dawley(SD)雌ラットでも、長期間飼育すると低頻度に乳腺症が発症するが、DMBAを20mg 1回経口投与した結果、はるかに高頻度に発症した。このラット乳腺症は、肉眼的には充実性腫瘤と嚢胞よりなり、組織学的な検索結果、充実性腫瘤は腺房性腺症や線維性腺症を主なる組織像とする多数の結節の集合であった。腺房性腺症を主体とするものは普通小さく、軟く黄色調を呈した。線維性腺症を主体とするものは一般的に大きく中には鶏卵大に至るものもあり、硬く白色調を呈した。ヒト乳腺症において特徴的な硬化性腺症や閉塞性腺症と類似した組織像も一部で認められた。嚢胞は、軟く、黄色で、内腔に粘稠な乳汁様物質が充満していることが多く、組織学的には、上皮性嚢胞で間質、またはアポクリン嚢胞は稀であった。これらの主像の他に、部分像として線維化、管内乳頭状増殖および微小嚢胞が散在

性に高頻度に認められた。さらに新生仔期に男性ホルモンを投与し黄体無形成雌ラットに、種々のホルモン処置を附加した実験系はDMBAによる誘発刺激があっても、その発生と病変進展過程にestrogenがなければ、病変が発生、進展しないことを示した。又病変形成過程において相対的estrogen優位状態では嚢胞が多発し、相対的progesterone優位状態で、乳汁分泌が著明でない場合には充実性乳腺症が主となった。形態学的方法により腺房ないし腺房性腺症結節が腺腔内の乳汁様物質により、腺房壁が押し広げられ、嚢胞へ移行する像が観察されたことより、このラット乳腺症の嚢胞形成には、連続性乳汁分泌とその貯留が強く関連していると考えられた。又誘発系をwhole mount法にて経時的に観察した結果、このラット乳腺症の初期病変は腺房性腺症小結節で、その進展過程で、周囲結合織の増多により、線維性腺症及び線維腺腫様病変に進展すると考えられた。

II 乳癌

生後50日のSD系雌ラットに1回のDMBA(20mg)の経口投与で短期間で高頻度にestrogenとprogesterone receptorを有するホルモン依存性(卵巣依存性)乳癌が発生した。これに対し、卵巣摘除直後の雌、去勢直後の雄及び無処置雄へのDMBAの1回投与では乳癌は誘発されず、生後28齢ラットに性腺摘除直後よりDMBAの頻回投与を開始した場合にestrogenとprogesterone receptorを有するが、卵巣非依存性の乳癌が高頻度に発生した。しかし、卵巣摘除や17 β -estradiolの大量(1mg)連日投与がDMBA頻回投与を開始3週間前に行なわれた場合には、乳癌は誘発されなかった。この結果は、増殖の盛んな乳腺は発癌刺激に対して感受性が高いが、静止状態では低いことを示した。又誘発された乳癌は発生時のホルモン状態が乳癌の生物学的性格付けに強く影響を与え、ホルモン非依

存性乳癌の直接的な発生には頻回で大量な発癌刺激が必要なことを示した。

D M B A の 1 回 の 投 与 で 誘 発 し た 卵 巢 依 存 性 乳 癌 の 系 代 移 植 株 (T F 4) を 種 々 の ホ ル モ ン 状 態 の ラ ッ ト に 移 植 し , そ の 動 態 を 観 察 し た 結 果 , こ の T F 4 は , 無 処 置 雌 や 10 μ g estradiol-17 β と 1 mg progesterone を 週 3 回 投 与 し た 卵 巢 摘 除 ラ ッ ト で は 急 激 に growth し , 移 植 後 90 日 で 宿 主 ラ ッ ト を 腫 瘍 死 せ し め た の に 対 し , 卵 巢 摘 除 や 週 3 回 estrogen (1 mg) 大 量 投 与 を 行 な っ た 卵 巢 摘 除 ラ ッ ト で は growth し な か っ た 。 1 , 10 , 100 μ g の 週 3 回 の estradiol-17 β の 投 与 を 受 け た 卵 巢 摘 除 雌 で は growth は 著 し く 遅 延 し た が , 移 植 後 4 5 0 日 に growth が 見 ら れ た 。 そ し て growth し て き た も の は 種 々 の ホ ル モ ン 処 置 ラ ッ ト へ の 再 移 植 の 結 果 卵 巢 非 依 存 性 と な っ て い た 。 又 D M B A の 頻 回 投 与 で 雄 に 誘 発 し た 卵 巢 非 依 存 性 乳 癌 の 系 代 移 植 株 (T M 6) を 種 々 の ホ ル モ ン 処 置 し た ラ ッ ト に 移 植 し た と ころ , 特 に estrogen 大 量 (1 mg) 投 与 ラ ッ ト で は 著 明 に 増 殖 が 遅 延 し た が , 長 期 間 の 観 察 の 結 果 , 増 殖 す る も の が 見 ら れ た 。 こ の 増 殖 し た 腫 瘍 細 胞 は , 再 移 植 で は estrogen 大 量 投 与 ラ ッ ト で も 急 激 に 増 殖 し , ホ ル モ ン 非 依 存 性 と な り , 短 期 間 で リ ン パ 節 , 肺 に 転 移 し , 明 ら か に 生 物 学 的 性 格 に 変 化 が み ら れ た 。 又 T M 6 は 本 来 solid tubular な 腺 癌 で あ る が , こ の ホ ル モ ン 環 境 で 増 殖 し た も の は , 腫 瘍 細 胞 は 紡 錘 形 と な り 腺 腔 の 形 成 を 認 め ず , 未 分 化 癌 像 を 示 し た 。 又 estrogen receptor は 消 失 し て い た 。 こ れ ら の 結 果 は , ホ ル モ ン に 非 依 存 性 な 生 物 学 的 特 徴 を 有 す る 乳 癌 は , 化 学 発 癌 物 質 の 頻 回 な 投 与 と い う 特 殊 状 態 で も 発 生 し う る が , 癌 の 長 期 間 の 進 展 過 程 に お い て よ り 要 易 に 誘 発 さ れ る ホ ル モ ン 依 存 性 乳 癌 細 胞 か ら の 派 生 に よ っ て も 生 じ る こ と が 強 く 示 唆 さ れ た 。

それゆえ, ホルモン依存性乳癌が基本と考

えられたので, その誘発系を経時的に, whole mount 法を用い観察した。その結果, 球状の異常結節が腺管の部に見られ, 組織学的な検索では, 腺管上皮の腺腔への異常増殖を特徴とする atypical ductal hyperplasia がその初期像であった。進展すれば, 結節は大きく又不整形となり, 組織学的には, 上皮の異常増殖部の周囲(間質)で線維芽様細胞の増殖が観察され, 進展過程における癌細胞と間質の相互関連が示唆された。

一般演題

○伊野木清三、平井圭一（金沢医大・解剖）

除草剤パラコート（1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridilium dichloride）の人体への毒性は、小胞体（ミクロゾーム）のNADPH-cytochrome reductase系でパラコートが還元され、その酸化還元サイクルで発生する活性酸素が細胞傷害を引き起こすためといわれている。

しかしながら、パラコートを投与した動物の肺および肝細胞では、まずミトコンドリアの微細構造の変化が起こり、ミクロゾームでは起こらない。我々はミトコンドリアの機能、特に電子伝達系に対するパラコートの効果を調べてきたが、パラコートがその末端酵素であるcytochrome oxidase (EC 1.9.3.1)を阻害することを見い出した。

ラット肝ミトコンドリアを分離し、cytochrome c の酸化能を測定すると、パラコートによる阻害がみられ、精製した牛心筋のcytochrome oxidaseでも同様な阻害

がみられた。

精製cytochrome oxidaseによる酵素論的解析によると、阻害は基質と拮抗的であり、 K_i 値は5.8 mMであった。

Cytochrome oxidaseの拮抗的阻害剤としてヒドラジンが知られており、その K_i 値は25 mMである。ヒドラジンによる阻害は、発生した O_2^- によるcytochrome a(a_3)の酸素化によるといわれており、パラコートについても同様に活性酸素が関与する可能性が考えられた。そこでsuperoxide dismutase(SOD) およびcatalaseを加えてその効果を調べたところ、パラコートによる阻害作用はこれらによって影響を受けなかった (Table)。

我々はミトコンドリアの他の成分に対するパラコートの作用もあわせて検討中であるが、生体内で直接ミトコンドリアに作用して傷害を与える可能性が大きい。

Table. Effects of SOD and catalase on the inhibition of cytochrome oxidase activity by paraquat.

Addition	Specific activities (μ moles/min/mg)
No addition	0.874
30 mM paraquat	0.403
30 mM paraquat, 100U SOD	0.345
30 mM paraquat, 10U SOD	0.383
30 mM paraquat, 100U catalase	0.379
30 mM paraquat, 10U catalase	0.373
30 mM paraquat, 10U SOD, 10U catalase	0.363

Reaction mixture (total volume of 2.0 ml) contained 0.05 M sodium phosphate buffer (pH 6.0), 20 μ M reduced cytochrome c, 0.10 mg (solid) crystallized cytochrome oxidase and additions. Reactions were carried out at 25°C. Crystallized cytochrome oxidase was dissolved in 0.05 M sodium phosphate buffer containing 0.1% Tween 80.

○吉田明由，真板敬三，白須泰彦（残留農研）

パラコートは肺，肝臓，腎臓，脳，副腎など多くの臓器・組織に急性障害をもたらし，動物を死に至らしめる。腎臓では尿細管上皮の変性・壊死が観察され，高度の腎機能障害がもたらされると考えられるが，腎病変に関する詳細な報告は少ない。演者らは，ラットにおけるパラコートの急性腎病変，とくに尿細管の変化を光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて経時的に観察したので，その成績を報告する。

材料と方法

10週齢の Fischer 系雄ラット（体重 250～285 g）にパラコート（Paraquat dichloride）を 212 mg ion/kg の用量で胃ゾンデを用いて経口投与した。投与 3，8，16，および 24 時間目に 3～5 匹の動物をエーテルの軽麻酔下で開腹し，腹大動脈から 1.25% グルタルアルデヒド 緩衝液を注入し，左腎を灌流固定した。これらの腎臓の皮質および髄質外帯より組織片を採取し，1% のオスミウム酸で固定後，通常の方法に従って，透過型電子顕微鏡で検索した。右腎は 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定後，光学顕微鏡的に観察した。また腎病変と血液濃縮度との関連性を検索するため，各検査時期に後大静脈より採血し，ヘマトクリット値を測定した。

成績

投与 3 時間目の光学顕微鏡検査では，異常は認められなかった。電子顕微鏡検査では近位尿細管および遠位尿細管の両部位において，ミトコンドリアの腫大・変形，小胞体およびゴルジ槽の拡張，粗面小胞体からのリボゾームの脱落，細胞質の水腫性膨化が散見された。これらの変化のほか，近位尿細管では刷子縁を構成する細胞質突起の腫大が観察された。

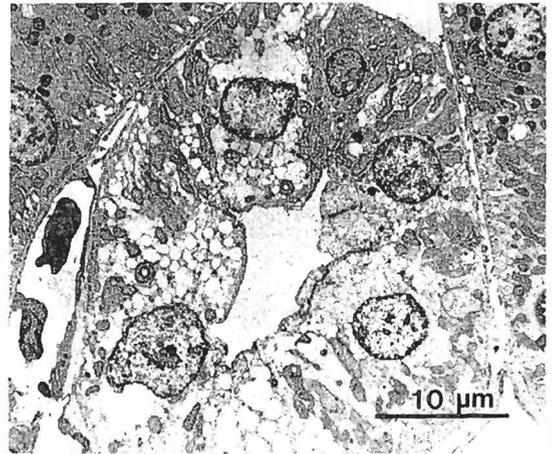
投与 8 時間目では，近位尿細管上皮の変性病変は前期とほぼ同様であったが，遠位尿細管では，細胞内小器官の変性は著しく高度となり，種々の大きさの細胞質内空胞が上皮細胞の管腔側に多数出現した（写真）。また基底部細胞突起嵌合はしばしば解離した。この時期のパラコート投与ラットのヘマトクリット値（46%）は対照ラット（42%）と比較して有意な増加を示

した。

投与 16 および 24 時間目の近位尿細管には，稀に壊死細胞が個在性に認められたが，大部分の細胞には重篤な変性は認められなかった。一方，遠位尿細管曲部および遠位尿細管直部（Henle 上行太脚）では基底膜の崩壊を伴う強い壊死性変性が頻繁に認められた。また集合管上皮細胞においても水腫性変性や壊死が出現した。

結論

パラコートのラット尿細管上皮に対する作用は，ミトコンドリアの変性など，早期から近位および遠位の尿細管に出現した比較的軽度な直接的作用と，血液濃縮に続発する二次的で重篤な虚血性変化が重複したものと解釈された。



北堀 吉映、小西 登、日浅 義雄（奈良医大・一病理）

Diethylene glycol(DEG)の飲料水混入が社会的問題となったことは、ヒト及び動物に対し非常に強い毒性を有しその被害が過去に数多く報告されているためであった。

一般に、DEGは芳香族炭化水素抽出溶剤、各種染料、塗料の溶剤、羊毛、綿などの光沢、仕上げ剤及びラッカー配合剤として用いられている。DEG経口投与による長期毒性試験では腎及び肝障害、膀胱結石及び腫瘍の発生が報告されているがいずれの報告も近年行われたものではなく、また検体中に不純物が含まれていたためDEGそのものによる変化は明らかでない。

実験材料及び方法

1. 試料

Diethylene glycol: $C_4H_{10}O_3$
(FW:106.12)

純度：97%以上

関東化学株式会社から購入

2. 動物

日本チャールズリバーから購入した生後4週令のFischer 344ラット雌雄各々60匹を1週間の予備飼育の後実験に用いた。

3. 投与方法及び期間

DEGは飲料水に混入して使用した。その投与濃度は、急性試験の結果にもとずき雌雄共に最高濃度を5%として以下公比2として5濃度を設定した。各濃度群10匹とし投与期間は14週間とした。

4. 観察及び測定

観察は毎日行い、体重及び検体摂取量は毎週2回(月及び金)の測定を行った。

1) 生化学及び血液学的検査：採血はエーテル麻酔下で腹部大動脈から行い日本検査センターにその検査を依頼した。

2) 肉眼的及び光顕的検査：実験終了後、すべての生残動物は各臓器の肉眼的観察と重量測定の後、10%ホルマリンまたは2.5%グルタル固定後光顕的及び電顕的観察に用いた。

結果

1. 生存率

雄5%群では、全ての動物が1週目までに又2.5%群では、2週目に1例が死亡した。雌5%群でも同様に1週目まで

に全例がまた2.5%群では2週目までに5例の死亡があった。他の群では全例実験終了まで生存した。

2. 摂水量及び体重変化

DEGの1日平均摂水量は、雌雄共に2.5%群では対照群と比べ投与全期間を通じやや高値を示した。体重増加率は、それと相反し軽度の減少を示し実験終了時には雄で約6%、雌で約5%の体重減少がみられた。他の群は各群間に明らかな差はみられず2.5%群と対照群との間に投与濃度に相関した推移を示した。5%群では開始後3-6日目で死亡したため、摂水量の変化は明らかでないが対照群と比較し著しい高値を示し、また尿排泄も多量であった。

3. 生化学的及び血液学的変化

雌2.5%群のBUNにやや高値であったが他の濃度群では、投与濃度に相関する変化はなく、また統計学的な有意差はなかった。その他のいずれの検査項目についても投与濃度に依存する変動はみとめられなかった。

4. 臓器重量変化

腎及び肝の重量及び体重当りの比は、雌雄共に投与濃度に相関しわずかながらの重量増加がみられた。

5. 病理組織学的変化

光顕的観察で5%投与群の途中死した動物の腎では、腎皮質部全域にわたり尿細管上皮の脱落と萎縮した糸球体が認められた。2.5%群では近位尿細管上皮のごく一部に核濃縮を伴う変性の強い細胞と再生像を主とする限局性的変化がみられた。比較的よく保たれている尿細管では、上皮内に多数の硝子滴がみとめられた。

電顕的観察では、mitochondriaの変化が主でクリスルの消失と空胞化が著明であった。

要約と考察

Diethylene glycol投与によるラット腎組織変化は下記の通りであった。

1) DEGの投与は、腎を標的とし5%濃度では尿細管上皮細胞の壊死が著明で、皮質全域にみとめられ、2.5%群ではごく軽度の壊死及び再生を繰り返す変化で基底膜の剝離はみられず、またこれらの変化は限局性であった。

2) 5%群では著しく又2.5%群でも軽度の尿排泄量増加と尿細管内には多数の硝子滴の出現が、近位尿細管の再吸収の亢進が示唆された。

○長谷川良平、古川文夫、豊田和弘、佐藤秀隆、張子俊、高橋道人（国立衛試・病理）

毒性試験において腎乳頭部の石灰化は稀な病変ではないが、その発生要因については明らかにされている訳ではない。最近、ラットを用いた二つの発癌実験において2種類以上の化学物質の投与により腎乳頭部の石灰化病変の形成が促進される現象を認めたので報告する。

実験1では、7週令のウィスター系雄ラットを用い、イニシエーション処置として最初の8週間 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) を100mg/Lの濃度で飲料水に溶解して投与し、同時に10% NaCl 含有飼料を与えた。その後、1%エトキシキン混合飼料を32週間投与し（第1群）実験期間40週で動物を屠殺剖検した。腎乳頭部の石灰化病変は、19匹のラット全例にみられ腎盂内結石の形成や腎盂粘膜の過形成を伴っていた。石灰化は乳頭部先端にほぼ限局し、集合管基底膜や上皮の一部およびその周囲の間質に認められた。また、腎盂内結石は、分析の結果カルシウムとリンを多く含有していた。MNNGとNaClによるイニシエーション処置のみの群（第2群）、およびエトキシキン投与のみの群（第3群）では以上の様な石灰化病変はみられなかった。一方、乳頭部壊死および尿管上皮の色素沈着や間質の線維化を伴った皮質の限局性炎症性病変も、第1群で最も顕著に認められたが、第2群や第3群の多くの動物にも軽度で認められた。（以上、第75回日本病理学会にて報告）

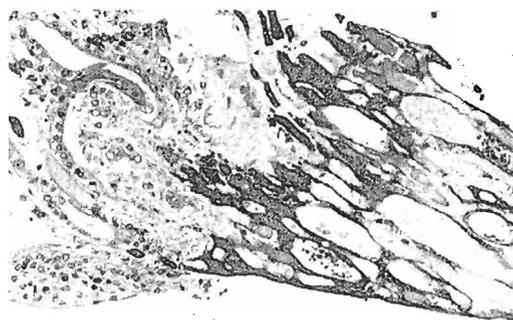
腎の石灰化病変が MNNG もしくは NaCl の何れにより誘導されたかを検討するため、追加実験を実施した。上記と同様の実験プロトコルを用い、最初の8週間に、第1群 MNNG + NaCl, 第2群 MNNG, 第3群 NaCl を投与し、第4群は無処置の後、1%エトキシキンを32週間投与した。腎乳頭部の石灰化病変は前実験と同様、第1群で最も顕著であったが、第2群、第3群および第4群でも中等度認められ、それらの群の間には有意な差は認められなかった。腎の毒性病変はエトキシキン投与群では何れの群にも認められたが、第1群で最も顕著であった。

以上の所見から、エトキシキンによる腎障害において乳頭部石灰化を促進する要因として MNNG と NaCl の同時投与の前処置が重要であり、どちらか一方だけではエトキシキンによる石灰化病変の形成を促進しないことが示された。

実験2では、5週令のF344雄ラットを用い抗酸化剤で

ある butylated hydroxyanisole (BHA) を2%の割合で食餌中に混合して投与し、同時に0.25%の酢酸レチノールを飲料水に混入して52週間投与した（第1群）。対照群として、BHAのみ（第2群）、酢酸レチノールのみ（第3群）の群を設けた。腎乳頭部の石灰化病変は、第1群の15匹中7匹に認められたが、第2群や第3群では認められなかった。酢酸レチノールの2年間投与試験においても軽度の乳頭部石灰化病変が認められていることから、今回の実験における乳頭部石灰化は酢酸レチノールにより生じたもので、同時に投与された BHA が促進的に作用したものと考えられた。また、この群では尿管の拡張や上皮の萎縮を伴った限局性間質性腎炎が強く認められており、酢酸レチノールは腎に対して障害作用をもつことが再確認された。

腎における石灰化病変は、皮髄境界にみられるもの、尿管壊死後に特に皮質にみられるもの、髓質乳頭部にほぼ限局してみられるもの、およびそれらが混合したものに大別できる。今回示した病変は乳頭部型に属するものである。石灰化の機転として、皮髄境界型では食餌中のカルシウムとリンの比率が重要であることが指摘されており、単に高カルシウム状態が腎の石灰化を促進する条件ではないとされている。その他の型では、尿管壊死を伴った慢性毒性障害が重要と思われる。今回紹介した二つの例では、2種類の化合物を投与することによりその一方の物質に起因すると思われる乳頭部壊死後の石灰化が促進されたものと考えられ、乳頭部石灰化の成因を究明する上で示唆に富む所見と考える。



MNNG および NaCl の前処置後、エトキシキンの投与により発生した腎乳頭部石灰化病変（実験1）

矢花真知子^{1,2}・池田弓子²・井上 達¹・蟹沢成好¹ (横浜市大・医・¹病理, 同・²2内)

[はじめに]

1912年、Ehrlichによりアクリジン系色素が抗トリパノゾーマ作用を有することが見出され、以後これらの誘導体の研究が行なわれた。その1つであるアクリノールは、1919年 Morgenrothらにより合成され、局方医薬品として永年使用されてきたが、副作用の報告は少ない。今回我々は、アクリノール塗布が原因として疑われる急性腎不全発症例を経験したので、その毒性を検討する目的でアクリノールのマウスへの投与を試み、腎に興味深い所見を得たので報告する。

[材料と方法]

アクリノールはFig.1に示す化学構造式を有する分子量361.40の黄色粉末結晶物で、熱湯に溶け易く、水、沸騰エタノールにやや溶けにくい。

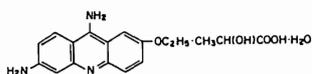


FIG 1 Chemical structure of 2-ethoxy-6,9-diaminoacridine lactate hydrate (acrinol)

動物はC57BL/6 NrsMsf雄マウス、8および12週齢計80匹を使用した。これらを4群に分け、I群8匹は対照群とし5%ブドウ糖溶液0.2 mlを、II~IV群各24匹には5%ブドウ糖溶液に溶解したアクリノールを、マウス kg 体重当たり20、25、および30 mgずつそれぞれ尾静脈より投与した。投与後1、3、6、12、24および48時間後に各群4匹ずつエーテル麻酔下に屠殺した。屠殺後両側腎臓を摘出し標本を作して顕微鏡・電顕的に観察を行なった。

[結果]

II群では、投与後1時間で近位尿管上皮細胞(PTC)にびまん性に核濃縮が目立ち、散在性に核の大小不同や消失が認められた。PTCの細胞質はしばしば不規則に管腔内へ突出した。管腔内には円形ないし不整形の好酸性物質が少量びまん性に認められた。またヘンレ係蹄から遠位尿管にかけて均質な好酸性円柱が少数存在した。投与後3時間では上述所見と共に、PTCの核がところどころ管腔内突出し、好酸性円柱は増加した。投与後6時間では加えて、PTCに菲薄化、核の消失が目立ち、管腔内に変

性剥脱する像も認められた。投与後12時間では変化はよりびまん性にやや高度となった。皮質および髓質外帯には均質な好酸性円柱がより一層増加した。投与後24時間では変化は最大となり、PTCの変性壊死はびまん性に顕著となった。均質な好酸性円柱もほぼびまん性に存在した。一方PTCには核の大小不同が目立ち再生像が出現した。投与後48時間では、PTCの変性所見はほとんど見られなくなり、再生像がびまん性に顕著となって分裂像が散見された。均質あるいは顆粒状好酸性円柱が髓質外帯の遠位尿管を中心に少数存在した。

III、IV群ではII群と同様の変化を経時的に認めたが、その程度はIII、IV群の順により強かった。なお各群を通じて糸球体、遠位尿管および集合管には明らかな変化は見られなかった。

[結論]

アクリノールは、静注によりマウス腎の近位尿管上皮細胞を特異的に障害することが判明した。障害は時間と共に強くなり、24時間でピークに達し、48時間で再生像がびまん性に出現した。障害の程度は、投与量の増加と共に強くなる傾向が認められた。実験中尿管基底膜の破壊は見られず、また近位尿管壊死像はすべてのネフロンに等しく分布するものと思われた。

Oliverらによると、尿管壊死像は腎毒性物質による場合と腎虚血による場合とは異なる。前者では、障害部位は近位尿管で、病変はすべてのネフロンに等しく分布する。ただし尿管基底膜の破壊はない。後者では障害は尿管のどの部位にも生じ、ランダムにネフロンがおかされ、尿管基底膜には断裂を生ずる。これに従うと、アクリノール投与によるマウス近位尿管壊死は腎毒性物質による障害とみなされる。アクリノールの腎障害の機序は現在のところ明らかではなく、今後その機序の解明を考えている。

○前田 博, 阿部敏男, 野村正治, 宮嶋宏彰(武田薬品・中研)

〔目的〕

ピューロマイシニアミノヌクレオシド(以下PAN)は、かつて抗生物質として開発された薬剤であるが、副作用として重篤な腎障害を惹起することが明らかになって以来、治療薬剤としては全く省みられなくなった。しかし、これによる腎障害の型が、微小変化型ネフローゼに類似していることから、この実験モデルとして長く使用されてきた。ネフローゼの原因については、糸球体毛細血管に分布する負電荷の消失によって、大部分負に荷電している血漿蛋白が漏出するという説と、糸球体基底膜の破綻によるという説があるが、いずれであるのかは未だに明らかでない。そこで今回は、光顕、透過電顕および走査電顕により、糸球体毛細血管の変化を検討し、正電荷のプロープであるリゾチームを用いて負電荷の変化を検討し、さらに基底膜の構成成分の一つである糖鎖の変化をレクチンを用いて検討した。

〔方法〕

Jcl : SD ラット(雄: 5週齢)を用い、生食に溶解したPANを16.7 mg/kg/day 10日間、背部皮下に投与した。対照群には、生食を投与した。尿蛋白は投与後0, 2, 4, 6, 8および10日目の尿を採取してクーマシーブリリアントブルーを用いて測定した。光顕、透過、電顕及び走査電顕による検索は投与後10日目の材料を用い、通常の方法にて行なった。負電荷の分布の検索には、腹部大動脈より、クレプス液を灌流後、8%リゾチームを灌流し、さらにカルノフスキー固定液を灌流して電顕的に観察した。レクチン結合能の検索には、腎臓を0.1%グルタルアルデヒド-4%ホルムアルデヒドで灌流固定して、パラフィン包埋した切片を脱パラ後、ビオチン化レクチンを反応させ、その後、アビジン結合ペルオキシダーゼを反応させ、ジアミノベンチジンで発色させた。今回は、代表的なレクチンであるUEAI, PNA, SBA, ConA, WGA, DBA, BPA, GSIを用いて光顕的に検討した。

〔結果〕

尿蛋白はPAN投与後6ないし8日で急激に上昇し、10日目には、対照群の30倍強になっていた。

光顕的には、糸球体上皮細胞の腫大、空胞化、尿細

管上皮の硝子滴、尿管柱が認められた。

透過電顕では、糸球体上皮細胞の空胞形成、ライソゾームの増加や、足突起の広範な融合が観察された。また、ライソゾームのポーマン腔への放出像が稀に観察された。足突起内には、飲み込み小胞の増加や、微細な雲状の線維の形成が観察された。内皮細胞は腫大している部分も見られたが、大部分は正常であった。メサングウムは概ね正常であった。

リゾチームによる負電荷の変化の検討では、対照群で、糸球体上皮細胞や内皮細胞表面に層状に、また、糸球体基底膜では、内および外透明層に一定の間隔で塊状にリゾチームの結合が観察された。PAN投与群では、これらの部位へのリゾチームの結合は極めて弱くなっていた。

レクチンによる糖鎖の変化の検討では、対照群で、糸球体毛細血管にBPAの弱い結合が見られ、PAN投与群では結合が著明に増加していた。その他、対照群で、糸球体毛細血管へのWGAの強い結合や、PNAおよびConAの弱い結合が見られたが、UEAI, SBA, およびDBAは結合が見られなかった。これらはPAN投与で変化が見られなかった。

〔要約と考察〕

光顕では糸球体の変化は微弱であった。透過電顕では、糸球体上皮細胞の変性や、足突起の融合は著明であったが、糸球体基底膜の断裂像は認められなかった。このことから、尿蛋白は、基底膜の断裂によるものではなく、透過性の変化によることが確認された。リゾチームによる負電荷の変化の検討では、糸球体上皮細胞、内皮細胞、及び糸球体基底膜における負電荷の消失が認められた。このことから、糸球体基底膜の透過性の変化には、負電荷の消失が関与していることが確認された。また、レクチンによる糖鎖の変化の検討では、糸球体毛細血管のBPAの結合の増加が認められた。BPAはN-アセチルガラクトサミンと結合することが知られている。このことから、ネフローゼ時に、糸球体上皮細胞による糖産生障害あるいは、糸球体基底膜の糖鎖の切断により、正常では分子内部に存在しているN-アセチルガラクトサミンが、露出している可能性が示唆された。

かび属の *Penicillium citrinicum* より分離結晶化された Citrinin は、腎障害物質としてのラット、マウスなどで長期あるいは短期の実験が行われている。発癌の分野でも、腎を標的とする化学発癌物質である DMN (Dimethyl nitrosamine) 投与後 citrinin 含有飼料でラットを飼育すると、腎芽腫よりも腎細胞癌を高率に発生させることが知られているが、最近、Citrinin 単独でも高濃度含有飼料で 40 週以上飼育すると腎腫瘍の発生することが報告された。

我々は、Citrinin の比較的大量をラットに 1 回投与し、腎の早期変化がどの領域にどの程度の影響をもたらすかについて経時的に検索した。

方法：7 週令 F-344 系雄ラット体重 160 g 前後 26 匹を使用した。Citrinin は、理科研、角田博士より提供された、純度 99.5% 以上のものを使用した。

Citrinin は、DMSO と 50% エタノール等量混合液に溶解し、50 mg/kg の割合に腹腔内へ 1 回投与し、その後 3、6、12、24、32、44 及び 72 時間目に 3 匹ずつ屠殺、腎を中心に主要臓器を、10% 緩衝ホルマリンで固定、パラフィン包埋、薄切後、H.E 染色を行い、また必要に応じて、PAS、コッサの鍍銀染色後、病理組織学的に観察をおこなった。

結果：3 時間後の腎組織では、尿細管の蛋白様物質の貯留による拡張、上皮細胞の変性、軽度の壊死の像がみられ、6 時間後には、硝子様変性も出現し、これらの変化は経時的により著明となった。32 時間目の腎表面の肉眼像は灰白色、斑点状をていし呈していた。この時期の組織像は、皮質域の尿細管にコロイドの出現と、石灰の沈着が見られた(コッ

サの鍍銀染色で確認(写真 1))。

この所見は 44、72 時間目では、より著明となり石灰沈着は髄質域にまで延長してみられた(写真 2))。

なお、糸球体は各時間とも著明な変化はみられなかった。

考察：従来より、Citrinin の急性変化は尿細管上皮の変性、壊死、蛋白様物質の貯溜などが報告されているが、今回、石灰沈着が著明にみられたことは、Citrinin の毒性は近位尿細管の細胞に影響を与えるだけでなく、経時的に石灰の蓄積が著明になり尿細管の閉塞がみられたことは、長期 Citrinin 投与による実験において、しばしば見られる特異な変化である尿細管の異常拡張の解明の基礎となる所見と思考する。

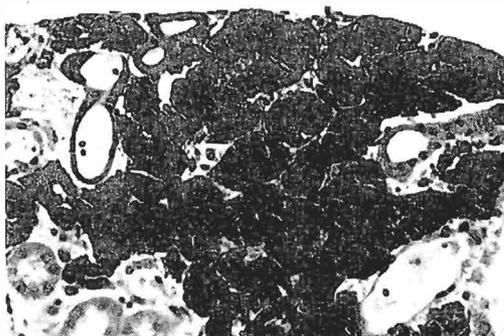


写真 1

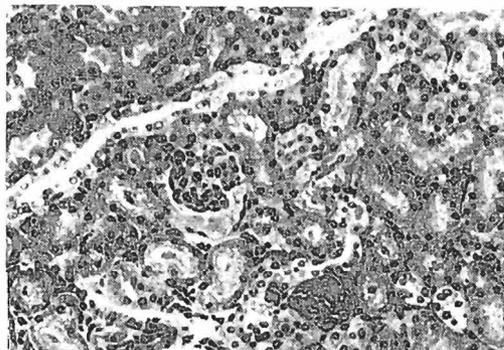


写真 2

ラットにおけるN-ethyl-N-hydroxyethyl nitrosamine(EHEN) による腎発癌に対する Diphenylの影響

○白岩和己, 浦 等, 堤 雅弘, 田村一利, 高橋精一, 小西陽一 (奈良医大・がんセ・腫瘍病理)

近年, 生活環境中に存在する化学物質の人体への暴露による生体に対する影響への関心は高まり, その安全性評価は, 疾病予防の観点から重要な課題となっている。Diphenylは, 主として防腐剤, 農薬の合成原料, ポリエステル線維の染色補助剤等として広く使用されており, 我々は, この物質をラットに高濃度に投与すると尿路系結石を形成することを見出した (Fig. 1, Table I)。

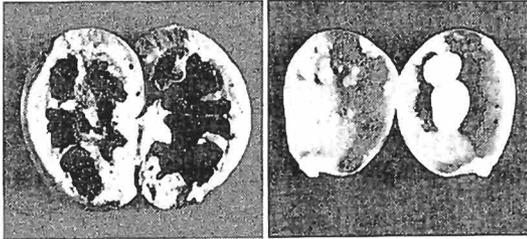


Fig. 1 Macroscopic appearance of the stones in the kidney (left) and urinary bladder (right) of the rat received the diet containing 0.5% diphenyl for 75 weeks

Table I. Incidences of Urolithiasis in Rats Treated with Diphenyl for 75 Weeks

Group	Treatment	Sex	Effective No. of rats ^{a)}	No. of rats with stone (%) in			
				Total	Kidney	Ureter	Urinary bladder
1	Control	F	43	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		H	44	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	0.25% Diphenyl	F	43	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	0 (0)
		H	46	6 (13.0)	6 (13.0)	0 (0)	0 (0)
3	0.5% Diphenyl	F	39	20 (51.3)	18 (46.2)	2 (5.1)	6 (15.4)
		H	47	19 (40.4)	15 (31.9)	2 (4.3)	13 (27.7)

a) Number of rats survived more than 16 weeks when the first stone was observed and based on the histological examination

今回我々は, N-ethyl-N-hydroxyethyl nitrosamine(EHEN) による腎発癌に対するDiphenylの影響を検索したので報告する。

動物は7週齢のSlc-Wistar系雄性ラット, 体重185 g前後を用い, 各群25匹とし, 以下の6群を設定した。第1, 2, 3群は基礎食を2週間投与後, 0, 0.125, 0.5 %Diphenyl含有食投与群とし, 第4, 5, 6群はEHENを0.1 %の濃度で2週間混餌投与後, 同様に, 0, 0.125, 0.5 %Diphenyl含有食投与群とした。実験開始後36週の時点で解剖し, 腎, 尿管, 膀胱について, 肉眼的, 組織学的に検索した。また, 腎の腫瘍性病変については, 顕微鏡下で病変の個数を計数し, 腎1cm当たりの個数を算出した。

その結果, 結石は腎, 尿管, 膀胱に, 0.5 %Diphenyl 投与群 (第3, 6群) においてのみに認められ, その発生頻度は, 第3群では腎16%, 尿管4%, 膀胱12%, 第6群では腎24%, 膀胱12%であった。腎における腫瘍性病変は, Dysplastic foci (DF)とRenal cell tumor (RCT)に分け (Fig. 2), その発生頻度は, DFは第4群100 %, 第5群95.4%, 第6群100 %で, RCT は第4群52%, 第5群54.5%, 第6群28%で, 第1, 2, 3群では両病変とも認められなかった。また, 腎1cm当たりのDFおよびRCTの平均個数は, DFは第4群 0.86 ± 0.34 , 第5群 0.67 ± 0.35 , 第6群 0.47 ± 0.29 で, RCT は第4群 0.15 ± 0.19 , 第5群 0.10 ± 0.12 , 第6群 0.04 ± 0.07 で, DF, RCTとも, 第6群で第4群と比べ有意に低値を示した (Table II)。組織学的に, DFおよびRCTの形態像は, 第4群と第5, 6群で差はみられなかった。

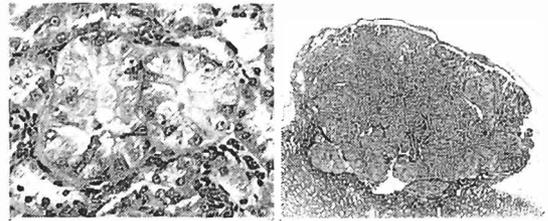


Fig.2 Dysplastic foci(left) and renal cell tumors(right) of the kidney in the rat received EHEN

Table II. Incidences of Kidney Lesions in Male Rats Treated with EHEN Followed by Diphenyl

Group	Treatment ^{a)}	Effective No. of rats	Kidney Lesions ^{b)}			
			No. of rats with DF (%)	Mean No. of DF/cm ² ± SD	No. of rats with RCT (%)	Mean No. of RCT/cm ² ± SD
1	BD+BD	25	0 (0)	0	0 (0)	0
2	BD+0.125% Diphenyl	25	0 (0)	0	0 (0)	0
3	BD+0.5% Diphenyl	25	0 (0)	0	0 (0)	0
4	EHEN+BD	25	25 (100.0)	0.86±0.34	13 (52.0)	0.15±0.19
5	EHEN+0.125% Diphenyl	22	21 (95.4)	0.67±0.35	12 (54.5)	0.10±0.12
6	EHEN+0.5% Diphenyl	25	25 (100.0)	0.47±0.29 ^{c)}	7 (28.0)	0.04±0.07 ^{d)}

a) BD:basal diet, EHEN:N-ethyl-N-hydroxyethyl nitrosamine

b) DF:dysplastic foci, RCT:renal cell tumors

c) Significantly different from group 4 at $p < 0.001$

d) Significantly different from group 4 at $p < 0.02$

以上より, Diphenylは, ラットにおけるEHENによる腎発癌に対し, 促進作用はなく, むしろ抑制的に働くことが示唆された。なお, Diphenylの癌原性試験結果も併せて報告する。

森 雅弘、内藤正志、青山秀行、渡辺敦光、伊藤明弘 (広島大学・原医研・癌)

(はじめに)

1975年、Gulline らにより、Methylnitrosourea (以下 MNU) によるラット乳癌が報告され、又誘発乳癌に H-ras-1 遺伝子の存在が確認された。本研究では、異なる系のラット及びその F₁ について、MNU 誘発腫瘍の発現率を分析しその遺伝子支配を推察した。また、特殊な発現形式の見られた腎腫瘍に関しては、特殊染色を行ない、組織型に関して検討を加えた。

(方法)

研究室で、系統維持を行なっている Long Evans (LE)、Wistar Furth (WF)、及び (LE × WF) F₁ の F₁ の雌各々 20~30 匹のラットを用い、生後 50 日目生食水に溶解した 50mg/kg b.w. の MNU (Sigma Chemical、Mo.) を 1 回静注し、6 ヵ月目に屠殺した。屠殺後、系統的に解剖し全ての発生腫瘍を調べ、腫瘍組織は HE 染色を行ない検索した。腎腫瘍に関しては、特殊染色を行ない検討を加えた。

(結果と考察)

誘発腫瘍は、大別して乳癌(MCA)、乳腺線維腫(FA)、腎腫瘍(KT)、白血病(L)であった。各系ラットにおける発生率は、

LE : MCA 22.7%、FA 4.5%、KT 0.0%

L 22.7%

WF : MCA 50.0%、FA 20.0%、KT 46.7%

L 20.0%

F₁A : MCA 28.6%、FA 10.7%、KT 0.0%

L 14.3%

であった。

MCA と KT の発現率は、WFN ではほぼ 50% と高率を示し、一方 LE、F₁A では、MCA は 23~29% に低下し、KT は 0% であった。

組織学的所見では、MCA は papillary または tubular の構造を持った adenocarcinoma であり、F₁A は、主として腺管構造を示さない fibroma であった。

腎腫瘍は、WF で 46.7% と高率に出現し、LE・F₁A では、0% と強い抵抗性を認め、腫瘍発現に関して dominant または、recessive な gene の関与が考えられる。

乳腺腫瘍(MCA)は、WF 50%、LE 22.7% に発現し、F₁A はその中間の発現率 28.6% を示した。

腫瘍発現に関して Wiklund らが提唱した複数の遺伝子座の関与が示唆される。

特異な発現形式を取った腎腫瘍は、肉眼的には、白色で腎被膜への浸潤が見られた。ミクロでは、紡錘形の腫瘍細胞が腎尿管周囲に浸潤しており、一部では、細網状のネットを持ち、これは、アザンマロリー染色で青色に染まり collagen と考えられた。また、mixoid 状の部分も見られる。しかし、nephron や系球体の再構築像を取らないことより、nephroblastoma と区別され、fibrosarcoma 様の組織像を持った mesenchymal tumor と考えられる。

系統差と共に本腎腫瘍発現について考察する。

〇谷口雄三 今井俊介 森本純司 清塚康彦 螺良義彦 (奈良医大第2病理)

(はじめに)

人の腎は発生学上後腎の成熟発展したものと考えられる。腎芽腫は、この腎の芽組織と最も類似した成分からなっている為、腎の芽組織由来と解釈されている。しかし、中腎由来とも考えられており、その発生由来については未詳な点が多い。

実験的には、鳥類、ゲツ菌類に、ウイルスまたは化学発癌物質によって、類似の腫瘍を作ることができる。しかし、実験動物のラットにおける腎芽腫の自然発生は、比較的稀であり、文献上過去69777例のラットにおいて28例にすぎない。最近、飯田らは、SDラットに起こった腎芽腫3例、また岡田らも、SLC-SDラットに起こった3例とFischer344ラット1例を報告している。しかしいずれも、その発生年令は20週-25週令及び6-15ヶ月令で、今回のように、24ヶ月令の1例を除いて10週令までの若年令のSDラットに発生した腎芽腫の報告は極めて稀である。

(材料と方法)

動物は静岡実験動物農協より購入した生後4週令のSprague-Dawley(S.D)ラットである。飼育は奈良医大第2病理の空調動物室(温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度40%)でアルミ製ケージ(35×17×20cm)に2匹ずつ収容して、飼料(オリエンタル酵母工業(株),NMF)と水道水を自由に摂取させ、2年間にわたって維持した。腫瘍組織は摘出後、ただちに10%磷酸緩衝ホルマリンにて固定し、上昇アルコール系列をへて、パラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン(H.E)染色をした。

(結果)

発生した腫瘍は6例で、5例は雄、1例は雌ラットの腎であった。4例までは10週令の雄に、1例は14週令の雌に、残りの1例は2年時の屠殺例において認められた。肉眼的には、腎の腫瘍は片側であり、孤立していた。全体に腎重量は増加したが、24ヶ月令のラットの場合5.0g以上で、ピンポン玉大の大きさであった。各々の腫瘍は被膜で境界され、比較的堅く割面はやや灰色がかった。一部は明らかな凝固した血液からなるcyst形成を認めた。さらに、腫瘍の一部は、腸間膜、小腸及び腹壁に癒着していた。組織学的には、この腎には発生した腫瘍の基本的構造はいずれも同じであった。すなわち、腫瘍はほとんど総

て腎の皮質及び髄質を占め、腎盂にまでおよぶ。腎実質とは線維性被膜で明らかに境されている。主として上皮成分は疎で薄い間質の間に分布するが、未分化から良く分化した管状構造まで種々の形態を示す。また一部に糸球体及び糸球体構造を示す部分も認められた。間質はやや多くの毛細血管を伴った線維細胞があり、時には紡錘型細胞の網状構造も認められた。また他に出血及び壊死病変も混在した。しかし他臓器への転移はみられなかった。以上よりこのSDラットに発生した6例の腫瘍は腎芽腫と診断した。

(考察)

ここで認められた腎芽腫は形態学的に人及び家畜でみられるそれとほぼ同じ構造を呈す。何よりも糸球体様構造の存在が腎芽腫と診断するのに役立った。今回の例では、上皮性成分が優勢であり、明らかに肉腫を思わせる成分はほとんどみられず、骨や筋肉の部分もみられなかった。

腎芽腫は人では大部分が子供に発生し、成人では稀である。一方、実験動物においては、間葉系腫瘍と同様12ヶ月令までの比較的若いラットに発生するが、今回のように特に生後10週令までの早期に発生した報告例は余りない。電子顕微鏡の結果を含めてより詳細な検討を行ないここに報告する。

○玉野静光, 倉田 靖, 柴田雅朗, 近藤 光, 福島昭治 (名市大・医・一病)

〈はじめに〉

転移を伴う実験的ラット膀胱癌の発生は稀である。しかし、マウスにおいては浸潤癌の発生がラットに比較して多いという点に着目して、膀胱発癌物質であるN-Ethyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (EHBN)をマウスに投与したところ、高率に転移・浸潤を伴う膀胱癌の発生を観察した。そこで、この膀胱癌の形態的特徴について、病理組織学的ならびに電顕的に検討を加えた。

〈実験方法〉

6週令の雄B6C3F₁マウス 155匹を用い、0.025% EHBNを混じた飲料水を36週、28週、20週、12週および4週間それぞれ投与し、各群の投与終了時および投与終了後、8週ごとに36週まで経時的に屠殺剖検し、膀胱に10%緩衝ホルマリン水溶液を注入し固定した。また一部の動物について、透過型電顕用にはMPBF固定液を、走査型電顕用には2%グルタルを用いて固定し、半割の後、常法に従ってそれぞれの観察用標本を作製した。

膀胱上皮の病変を病理組織学的に6つに分類した。すなわち、単純性過形成：膀胱上皮が4層以上に瀰漫性に増殖したもの。上皮異形成：異型上皮細胞が瀰漫性に増殖し、しばしば4層以上の細胞層をなす。乳頭状又は結節状過形成 (PN過形成)：異型上皮細胞が細い間質と毛細血管を伴って乳頭状又は結節状に増殖したもの。乳頭腫：血管、結合織を伴った腫瘍組織が樹枝状に膀胱内腔に突出したもの。上皮内癌：細胞異型の強い腫瘍細胞の増殖がみられるが、上皮内にとどまっているもの。および癌 (移行上皮癌, 扁平上皮癌および腺癌) である。さらに、癌については組織学的異型度と組織学的深達度を検討した。

〈結果〉

癌はEHBN12週以上投与の観察期間20週以上でみられ、大多数が非乳頭状浸潤癌で、投与期間の延長とともに癌の発生率は上昇し、かつ投与中止後においても経時的な上昇を示した。組織学的に移行上皮癌 (TCC)の発生は31%に対し、扁平上皮癌 (SCC)は68%と高率にみられ、腺癌 (AC)も1例発生した。また表1および表2に示すごとく、TCCと比較してSCCの組織学的異型度および深達度は高度であった。

周囲組織への浸潤および転移は浸潤癌の62例中23例 (37%) (SCC 22例, TCC 1例)にみられ、前立腺への連続浸潤23例、肺転移3例、播種性転移2例を観察した。

TCCとSCCとが共存する例は62例中19例 (31%)で、移行像も観察された。上皮内癌はEHBN12週以上投与にみられ投与期間の延長に伴い、出現頻度は上昇し、投与中止後も漸次、増加していた。また、しばしば浸潤癌と合併していた。また、上皮異形成はEHBN4週投与において既に観察され、12週以上投与群では上皮異形成が36週まで継続して出現し、かつ、20週以後上皮内癌と混在していた。乳頭腫はEHBN12および20週投与に数例観察されたのみであった。PN過形成は12週以上投与で観察され、投与期間の延長とともに頻度は増加した。単純性過形成は4週投与においてのみ観察された。

電顕的に上皮異形成の最表層上皮では、紡錘形空胞の減少、microvilliの形成がみられ、基底膜の上皮にはtonofibrilsを認めた。また癌においても上皮異形成とほぼ同様の所見が観察された。

〈結論〉

マウスでのEHBN膀胱癌はSCCが多く、高度の浸潤性発育を示し、さらに血行性ならびに播種性転移も出現した。また、その組織発生として上皮異形成から上皮内癌を経て浸潤癌に進展する可能性が明らかとなった。

表1 移行上皮癌の組織学的異型度と組織学的深達度*

組織学的異型度	症例数	組織学的深達度 (%)				
		粘膜	固有層	筋層	漿膜	前立腺その他
G 1	6	1 (17)	5 (83)	0	0	0
G 2	10	0	4 (40)	5 (50)	1 (10)	0
G 3	9	0	2 (22)	1 (11)	5 (56)	1 (11)

*CISを除く

表2 扁平上皮癌の組織学的異型度と組織学的深達度*

組織学的異型度	症例数	組織学的深達度 (%)				
		粘膜	固有層	筋層	漿膜	前立腺その他
G 1	0	0	0	0	0	0
G 2	10	0	0	7 (70)	2 (20)	1 (10)
G 3	45	0	0	0	24 (53)	21 (47)

*CISを除く

○田川義章, 白井智之, 朝元誠人, 山田真弓, 福島昭治 (名市大・医・一病)

ラットやマウスにおける膀胱結石と膀胱腫瘍との関連については、すでに多くの報告がある。例えば、Brown Norway系およびDA/Han系のラットは自然発生的に高頻度の膀胱腫瘍が発生するが、しばしば膀胱結石を伴うと報告されている。また、膀胱内にパラフィンベレットやチヨーク粉末などの異物を挿入することにより膀胱腫瘍発生が促進されることが知られている。これらの報告は膀胱結石や異物の物理的刺激によって腫瘍発生が促進されていることを示唆している。特に結石形成物質の投与による膀胱腫瘍では、その物質自身の発癌性によって腫瘍が発生したのか、あるいは結石形成の結果なのか常に問題となる。

一方、我々はラットに3%ウラシル含有食を与えると全例に膀胱結石と高度な乳頭腫症が発生し、ウラシル投与を中止すると形成されていた結石や上皮の乳頭腫症が可逆性に消失することを報告した。またこれらの結石形成はウラシル投与の早期から認められ、ウラシル投与中止後速やかに結石の消失がおこることが確認されている。なお、この結石は赤外線吸収度分析からウラシル自体であることが判明している。

本研究ではN-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) でイニシエーションを行う膀胱二段階発癌モデルを用いて、ラット膀胱発癌における可逆性ウラシル膀胱結石のプロモーション作用の有無について検討した。

方法：動物は6週令F344雄ラット86匹を用い、イニシエーターとして0.05% BBNを飲料水に混じて4週間与えた後、3%ウラシルを飼料に混じて8週間与え、その後は基礎食にて飼育した。対照群としてBBNのみ(第2群)、およびウラシルのみを与えた群(第3群)を設けた。各群とも実験開始後12週目(第1群、3群：ウラシル投与終了時)、20週目(第1群、3群：ウラシル投与終了後8週目)および28週目(第1群、3群：ウラシル投与終了後16週目)に屠殺剖検し、膀胱結石の有無と病理組織学的に膀胱粘膜病変の検索を行った。

結果：-膀胱結石の形成- BBN投与の有無に関係なく、ウラシルを8週投与終了時に屠殺した群では全例の膀胱内に黄白色の無数の結石が充満しており、ウラシルから基礎食に変換した群およびウラシルを投与していない群では結石形成は全く認められなかった。

-膀胱粘膜病変- BBN投与の有無にかかわらず、ウラシルを投与し膀胱結石が存在した状態(第1群、3群：12週目)では、全例に膀胱壁全体におよぶ粘膜の著明な肥厚がみられ、組織学的に膀胱上皮の乳頭状増殖、いわゆる乳頭腫症を呈していた。BBNであらかじめイニシエーションを行った第1群では10例全例に、細胞異型の少ない乳頭腫症の病変内に細胞異型を伴った上皮からなる乳頭状発育や結節状の発育が、様々の大きさで認められた。さらに、細胞異型が高度で細胞分裂も多く構造異型を伴った移行上皮癌と診断しうる病変も10例中4例に認められた。また4例に乳頭腫症の上皮の一部に扁平上皮化生を認めた。BBNによるイニシエーションを行わずウラシルを投与し、その後基礎食で飼育した第3群(20週目、28週目屠殺)では膀胱粘膜の肥厚は消失しており、組織学的にも乳頭腫症は認められず、わずかに単純性過形成や乳頭状結節状過形成が散見されたにすぎなかった。しかし、BBNでイニシエーションを行ってウラシルを投与した第1群では、同様に粘膜の瀰漫性肥厚は消失しているものの、大小様々の孤立性の腫瘍が膀胱粘膜面に認められた。それらは組織学的に乳頭腫と移行上皮癌であり、20週目ではそれぞれ2/5(40%)および4/5(80%)、28週目ではそれぞれ8/11(73%)および10/11(91%)と高率に認められ、ウラシルを投与終了しているにもかかわらず、それらの頻度は経時的に増加した。一方、BBNのみの第2群では28週目に乳頭腫および移行上皮癌が異なった動物に各々1例認められたほかには、単純性過形成や乳頭状結節状過形成が散見されたのみで乳頭腫症や異型上皮癌および扁平上皮化生は全く認められなかった。

要約と考察：BBNでイニシエーション後、一定期間ウラシルを与えると極めて高頻度に膀胱乳頭腫や移行上皮癌が発生し、ウラシル投与による結石形成はBBN膀胱発癌に対して強力なプロモーション作用を発揮することが示された。さらにウラシル投与中にみられた乳頭腫症はウラシル投与中止によって消失するものの、乳頭腫症内に混在した異型上皮癌はそのまま存続して増殖するなど、BBN投与による変化を受けた上皮細胞には不可逆生に増殖するものと可逆生のもとの混在することが示唆された。

小野寺博志、前川昭彦（国立衛試・病理）

ラットの自然発生腫瘍性及び非腫瘍性病変は系統により病変の種類やその発生頻度に違いがあることはよく知られている。又系統差—遺伝的因子の他、飼料因子、環境因子、微生物因子やホルモン因子等もこれら病変の発生に大きな影響を与えることが指摘されている。これら諸因子に加え、動物の観察期間や病理学者の診断基準も又大きな要因となる。今回我々は同一診断基準のもと、我が国で繁殖されている ACI, F344, Wistar, 及び Donryu系各ラットの自然発生腫瘍性及び非腫瘍性病変を比較・検討したので報告する。

観察動物はACI/N(雄55, 雌209)、F344/DuCrj(雄296, 雌297)、Slc:Wistar(雄98, 雌100)、及びNRC:Donryu(雄95, 雌96)で、最終寿命まで観察したACIラットを除き、他の三系統のラットについては120～130週齢まで観察した。尚ACIラットはconventional、他の三系統のラットはbarrier-systemの動物室で飼育した。観察期間中、飼料はACIとDonryuラットにはCE-2を、F344とWistarラットにはCRF-1を、又飲料水としては水道水を自由に摂取させた。

腫瘍性病変： 系統により種類や発生頻度に違いはあるが、いずれの系統においても腫瘍は内分泌臓器及び乳腺、生殖器に最も多く見られた。良性、悪性を含めた全ての腫瘍発生頻度はACIラットでや、低い(52～56%)他は、他の三系統のラットではいずれも70%以上であり、特に雄F344及びWistarラットのそれはほぼ100%であった。又Donryuラットを除く他の三系統ではいずれも雄のほうが高い発生率を示した。

下垂体腫瘍はいずれのラットにおいても最も好発する腫瘍の一つであり、Donryuラットを除き一般に雄より雌に好発した。組織学的には大部分が下垂体前葉より発生した腺腫であった。甲状腺腫瘍はF344, Wistarで多くそのほとんどはC-細胞腺腫であった。副腎腫瘍はF344, Wistar 及びACIではほとんどが髄質より発生した褐色細胞腫であったが、Donryuラットではこれに加え皮質腺腫の発生もかなり見られた。膵ラ氏島腺腫はACIを除く全ての系で好発した。辜丸腫瘍は全て間細胞腫(Leydig細胞腫)で、Donryu以外の三系統のラットでその発生が高く、F344及びWistarラットではほぼ100%近くであった。又F344ラットでは間細胞腫中

に腺様構造を伴う例がかなり見られた。子宮腫瘍は全ての系統で好発したが、F344及びWistarでは子宮内膜ポリープが大部分を占めたのに対し、Donryu 及びACIでは腺癌が主体で、又その多くは肺などへの遠隔転移を伴っていた。乳腺腫瘍も全ての系統で高率に見られ、組織学的には大部分が線維腺腫であったが、F344及びWistarラットの雄のそれは線維腫ともいふべき像を呈していた。白血病の発生はF344及びWistarでは高率であったが、他の二系統では低かった。

このほか、F344及びWistarには腹膜中皮腫、包皮/陰核腺腫瘍や肺胞/細気管支腺腫がかなり見られたが、ACIやDonryuではそれらの発生は極めて希であった。これに対し、ACIでは膀胱腫瘍の発生が多く、その半数に結石を伴っていた。又Donryuラットでは脳の顆粒細胞腫及び骨髄原発と考えられる悪性組織球腫の発生がみられた。その他F344, Wistar 及びDonryuラットには肝に腫瘍性結節の発生が認められたが、胃をはじめとする消化管、膵外分泌腺、神経系、腎、卵巣、前立腺、循環器系や皮膚、運動器系の腫瘍はいずれの系統においてもその発生は希であった。

非腫瘍性病変： 炎症性病変を除く主要な病変としては、程度の違いはあるが、慢性腎症、心筋線維症や肝胆管増生などいずれの系統のラットにもその発生が認められた。ACIラットにおいては片側腎、子宮又は辜丸の発育不全及び欠損を伴う奇形が高率にみられたほか、かなりの例に膀胱結石がみられ、膀胱粘膜の肥厚、あるいは腫瘍を伴う例が多かった。又Donryuラットには両下肢の麻痺を主症状とする特徴的な病変がみられ、組織学的には脊髄神経根、末梢神経の変性を特徴とするradiculoneuropathyであった。

○廣内康彦、岩田 聖、小池嘉秀、榎本 真（安評センター）

マウス肝の自然発生腫瘍には肝細胞由来のほか、血管由来のものも時に観察される。肝では血管内皮は洞内皮として肝細胞と密接な関係を示し、腫瘍化に際してもそれぞれ他成分の混在する場合があります、診断の困難な事が少なくない。我々は今回、肝細胞性および血管性腫瘍の発生を比較的多く観察するBDF₁系マウスにおいて検索し、特に肺への転移と原発腫瘍の相関性から、各々の腫瘍の診断基準に手がかりを求めた。その結果について報告し考察を加えたい。

（方法）

BDF₁系を用いた104週の発癌試験で、結果的に肝腫瘍発生に被験物質の影響の認められなかった事例において、使用動物(BDF₁-C57BL/6NCrj×DBA/2NCrj-マウス)雌雄各200匹を観察対象とした。病理組織学標本の種類は農薬のガイドラインに沿った。肝については通常、主・副4葉より切片を作製し、肺転移の認められた場合には更に追加切片を加えた。H.E.染色後光顕観察したが、診断は「ラット、マウス、HMスタ-肝腫瘍分類基準」に則った。

（結果）

雄では肝細胞癌は22例(11.0%)、血管内皮腫23例(11.5%)、雌では肝血管内皮腫8例(4.0%)であった。雄では肝細胞癌中、血管内皮腫を伴わない16例中7例に肺への転移が認められた(A群)。その7例中6例の肝では一部類洞の拡張や血栓の形成が認められた。雄の肝細胞癌中、血管内皮腫を伴った6例では肺転移が4例に認められた(B群)。その4例中3例の肝では類洞の拡張、血栓の形成があった。

雄では肝血管内皮腫のみの発生例は17例で、6例に肝細胞腫瘍塞栓的な小さな転移像が観察された(C群)。これら6例の肝には血栓の形成が認められた。雌の肝血管内皮腫8例中1例の肺にも同様な転移像が観察された。なお他の4例にも肝内に血栓を認めたが、肺への転移像はなかった。一般に肝血管内皮腫中の血栓は肝細胞癌中の血栓に比べて大きなものが多かった。なお肝と肺の他に、血管内皮腫は雄では脾に5例、骨髄に1例認められた。雌では肝、肺以外には観察されなかった。

以上、肺中の転移は肝細胞腫瘍様の像を全ての例で示したが、内皮細胞は一層性に肝細胞と付着し、腫瘍様の像を呈するものは認められなかった。肺転移率は1例について1ないし30個観察された。肝細胞癌を伴わない肝血管

内皮腫で肺に上記の転移を示した例では、肝中に血管内皮で囲まれた肝細胞を認める部分はあったが、いずれも肝細胞塊としての大きさは小さく、分化した像を示した。(考察と結論)

検索結果を下に図示したが、肺転移率はB6C3F₁系肝細胞癌の転移率と比較しても高いこと、肝血管内皮腫のみの例で肝細胞腫瘍様の塞栓的な転移の認められたこと(C群)が目される。

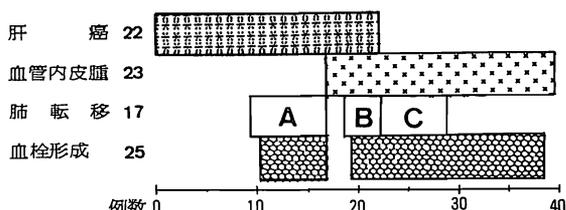
肝細胞癌の肺転移像では明らかに癌細胞の転移と考えられる像が多く例で観察されたが、時には分化がよく、肝細胞腺腫様の転移果も含まれていた(A,B群)。肝血管内皮腫のみの肺転移像も分化した肝細胞から形成されていた(C群)ことから、肝細胞腺腫も潜在し、類洞拡張、血栓の形成から肝内梗塞的な壊死・剥離などを機転に腫瘍塞栓として肺に転移したものも含まれると考えられる。従って血管内皮腫にも肝細胞の良性腫瘍的性状を伴う部が含まれる可能性はある。また一方内皮細胞の過形成血管の拡張などを示しても血管内皮腫との診断は控えた方がよい例もあると考えられる。血栓や肝内梗塞に伴う壊死・剥離などを機転に非腫瘍性の肝細胞が内皮と共に塞栓として転移様像をしめす可能性については結論が得られなかった。

以上肝腫瘍の肺転移を示すものには悪性腫瘍と断定できない事例があり、その発生要因には血栓形成や肝肺循環系の特殊性も関連すると考えられた。

本研究の一部は(財)環境科学総合研究所(満田久輝所長)の研究費による。

研究協力者：萩 原孝、鈴木康予、赤堀陸美、織部早苗、山本利男、井上博之

BDF₁ 雄



○湊 良雄、山村高章、高田 博、今泉和則、和田 功、武下政一、岡庭 梓（田辺製薬・安全研）

腫瘍の性格を明らかにする上で微細構造の検索は有用な手段と考えられる。この報告ではラットの自然発生性の横紋筋肉腫、脂肪肉腫および骨外性骨肉腫の光顕および電顕所見を対比して述べる。

（症例 1. 横紋筋肉腫）

病理解剖所見：5週齢のSlc：Wistar系雄ラット（体重125g）の左腋窩部皮下に薄い被膜に被われた腫瘍（5×5×2.5cm，20g）が認められた。外観は表面平滑で硬度をもち周囲の皮下組織から容易に分離された。また、横隔膜筋部に転移巣と思われる直径4mmの球形の腫瘍を認めた。

病理組織所見：腫瘍は3種の異った特徴をもつ細胞から構成されていた。最も目立つ細胞は紡錘形で弱好酸性の胞体と細胞の中央に位置する楕円形の核を有し筋芽細胞に類似する細胞であった。ついで好酸性で胞体に富み2～10個の明調で大きな核をもつ大型の多角形あるいは細長い形態を示す細胞が認められた。これら多核の巨細胞のうち、多角形のものには明瞭な横紋が認められ、細長い細胞はmyotubeに類似した核の配列を示した。上述の2種の細胞に加えて、胞体に乏しく核も小さい小型の細胞が認められた。

電顕所見：腫瘍細胞の胞体は細線維束を含んでおり、その細線維束は一定の間隔をおいて電子密度の高いZ線様の構造を示した。横断面には骨格筋原線維の特徴であるアクチン線維とミオシン線維の規則的配列が認められた。この筋原線維は腫瘍細胞の分化の程度に対応した発達を示していた（Jpn. J. Vet. Sci. 45(6)：837-842, 1983に報告）。

（症例 2. 多形性脂肪肉腫）

病理解剖所見：生存時に腹部の膨満を示した68週齢のKBL：Wistar系雄ラット（体重664g）に直径約5mmの充実性に弾性を有する黄白色半透明の結節が大網では塊状に、腸間膜では播種性に認められた。さらに脾臓の門部に2カ所、肝臓の横隔面に1カ所、浸潤あるいは転移巣と思われる直径約3mmの黄白色半透明の結節を認めた。

病理組織所見：腫瘍を構成する細胞には長楕円形の核をもつ紡錘形の線維芽細胞様の細胞と大きな核

と豊富な細胞質をもつ類円形の細胞とがあり、前者は豊富な結合組織線維を伴っていた。これら2種類の腫瘍細胞の比率は部位により異っているが、いずれの部位でも分裂像が目立った。類円形および紡錘形の細胞は脂肪染色陽性の微細顆粒を多数含んでいた。印環型の成熟脂肪細胞も認められた。

電顕所見：円形および紡錘形の細胞の胞体には限界膜に包まれていない脂肪滴が多数認められた。また、類円形の細胞の粗面小胞体腔に電子密度の高い円形構造物が散見され、脂肪合成を示唆する像が認められた。（Jpn. J. Vet. Sci. 48(2)：429-432, 1986に報告）。

（症例 3. 骨外性骨肉腫）

病理解剖所見：88週齢のSD系雄ラット（体重460g）の心嚢から横隔膜にかけて灰白色顆粒状で硬い充実性の腫瘍が塊状に認められた。心嚢には暗赤色不透明な心嚢液の増量が認められた。肺および心臓には小さな灰白色腫瘍が少数認められた。全身の骨格に異常はなかった。

病理組織所見：腫瘍は類円形あるいは紡錘形の細胞および類骨から構成されていた。類円形の細胞は淡明な核に1～2個の明瞭な核小体を持ち、細胞質は弱好塩基性を呈していた。紡錘形の細胞は類円形の細胞に混在して認められた。腫瘍細胞間には様々な量のコラーゲン線維が認められた。腫瘍の大部分は類骨組織によって占められており、部位により軟骨性あるいは線維性化骨様の像が認められた。

電顕所見：類円形の細胞の胞体には細線維および著しく発達した粗面小胞体が認められた。また、一部の類円形の細胞では軽度に拡張した粗面小胞体に高電子密度の不定形物質を含み、骨芽細胞に類似した構造を呈していた。紡錘形の細胞は細胞質内小器官に乏しく、わずかに細線維が認められた。間質のコラーゲン線維には種々の程度にアパタイト結晶の沈着が認められた。なお、電顕的検索は現在継続中である。

○堤 雅弘・白岩和巳・三井宜夫・宮内義純・小西陽一(奈良医大・がんせ・腫瘍病理)

実験的骨肉腫は既に優れた動物モデルが確立されているが、ラットでは皮下に継代移植することのできる骨肉腫の固定株は少ない。今回、我々は、Fischer系ラットに自然発生した骨肉腫と4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide(4-HAQO)を投与して発生した骨肉腫の同系ラットへの継代移植に成功し、両者の移植株の増殖能に特異性を見いだしたので報告する。

動物は、Fischer 344系雄ラットを用いた。腫瘍はdiphenylの経口投与による発癌性試験中に左足根骨に自然発生した骨肉腫(J.H.1.-OS)と4-HAQO 4mg/bodyを膝関節内に投与して41週後に発生した骨肉腫(J.H.2.-OS)を用いた。継代移植は、無菌的に腫瘍を摘出しLagle MEM液中にて約2mm角に細切し、移植針にて背部皮下の2ヶ所に移植した。

自然発生骨肉腫移植株(J.H.1.-OS)は現在第12代まで移植を行っており、各世代毎の移植率、腫瘍容積倍加時間は右表に示す通りである。腫瘍は継代を重ねるごとに成長が早くなっていく傾向がみられる。また移植率は初代41.7%と低率であるが第5代以降は高い移植率を示した。腫瘍は肉眼的に、原発腫瘍では中心部に出血を伴う赤褐色調の部分とその周囲に骨様の部分とがみられた。継代初期ではcysticな腫瘍でcyst周辺に殻状の骨部分がみられ、継代とともに中心部に骨形成が局限し周辺に厚い淡黄白色調の線維性組織の増殖がみられた。組織像は、原発腫瘍は、異型性の強い腫瘍細胞に縁どられた類骨の形成が豊富にみられ、mitosisも散見された。また部分的に軟骨形成もみられた。継代が進むにつれてfibrousな組織像を呈する部位が増加し、類骨形成は減少してきた。電顕的には、原発腫瘍細胞は、拡張したR-ERが発達しており、その中に基質前駆物質がみられるosteoblast様の形態であった。第4代ではfree ribosomeの増加、核クロマチンが粗ぞう化がみられ、より活動性の高い未分化なosteoblastの形態を示していた。

4-HAQO誘発骨肉腫移植株(J.H.2.-OS)は現在第9代まで移植を行っており、各世代毎の移植率、腫瘍容積倍加時間は右表に示す通りである。移植率は初代75%第2代以降90%以上と高率であり、腫瘍容積倍加時間も第2代以降約3日と安定している。腫瘍の肉眼像は

、原発腫瘍では、小結節状黄白色の脆い腫瘍であり継代腫瘍もやはり小結節を呈していた。組織像は、原発腫瘍は、異型性に富む腫瘍細胞に縁どられた類骨が豊富にみられ、mitosisや巨細胞も散見された。継代を重ねても類骨形成能はよく保持されていた。電顕的には、原発腫瘍では、よく拡張したR-ERの発達したosteoblast様細胞がみられた。継代腫瘍においてもほぼ同様の細胞が観察された。また、第7代、第8代皮下移植腫瘍担癌ラットの肺に転移巣がみられ、本腫瘍に自然転移能があることが明らかとなった。組織像では、転移巣はより豊富な類骨形成が観察された。

以上の結果、自然発生骨肉腫は継代を重ねるにつれ、増殖能は高くなるが、骨形成能は低下する。一方4-HAQO誘発骨肉腫は継代を重ねても骨形成能は維持されていることが示された。

Observation Period, Transplantability and Doubling Time of Spontaneous Osteosarcoma(J.H.1-OS) in Each Generation in Fischer 344 Rats

Generation	Observation Period(weeks)*	Transplantability (%)**	Doubling Time(days)
1	6	5/12 (41.7)	12.3
2	8	12/16 (75)	5.5
3	10	14/18 (77.8)	4.2
4	7	13/18 (72.2)	4.2
5	8	12/12 (100)	5.0
6	8	10/10 (100)	3.6
7	8	10/10 (100)	4.0
8	6	10/10 (100)	3.0
9	5	7/8 (85)	2.4
10	5	12/12 (100)	2.8

*The period from the time transplanted to the time transplanted serially.

**Expressed number of tumor taken per number of tumor attempted.

Observation Period, Transplantability and Doubling Time of Chemical Induced Osteosarcoma(J.H.2-OS) in Each Generation in Fischer 344 Rats

Generation	Observation Period(weeks)*	Transplantability (%)**	Doubling Time(days)
1	7	9/12 (75)	6.9
2	5	10/10(100)	3.3
3	6	12/12(100)	2.7
4	5	10/10(100)	3.6
5	5	8/8(100)	2.5
6	6	9/10(90)	3.0
7	5	9/10(90)	2.6

*The period from the time transplanted to the time transplanted serially.

**Expressed number of tumor taken per number of tumor attempted.

○岩田 聖、廣内康彦、小池嘉秀、榎本 真（安評センター）

マウスの肥満細胞腫瘍については、可移植系として維持されているものや、薬物誘発の報告はあるが、自然発生の肥満細胞腫瘍は極めて稀である。すなわち、Deeringerら(1947)、Dunn(1969)、Frithら(1976)、Lewisら(1984)の報告はあるが、本邦での報告には接していない。今回我々は、慢性毒性、発癌性試験に供したマウスに9例の肥満細胞腫瘍を認めたのでその概要を報告する。

（材料と方法）

材料は農医薬品の慢性毒性、発癌性試験に供された雄2,000頭、雌2,000頭、計4,000頭の中に認められた肥満細胞腫瘍で、8例がB6C3F₁；(C57BL/6CrSlc×C3H/HeSlc) 1例がBDF₁；(C57BL/6NCrj×DBA/2Ncrj)で52週から104週間に計画屠殺或は切迫屠殺された。飼育はSPF環境下個別飼育、飼料は水道水と共に自由摂取させた。一般血液学検査、白血球百分比、血液生化学的検査、尿検査については、9例中2例について実施した。材料は通常の如く10%ホルマリン固定、パラフィン包埋し、H.E.染色の他、肥満細胞証明法としてToluidine blue法を行った。その他、Luna法、Alcian-blue法、Orcein-water blue法、PAS法、AFG法等の特殊染色を実施し細胞内顆粒を観察した。また、一部の例で10%ホルマリンから電子顕微鏡学的検索を試みた。

（結果）

肥満細胞腫瘍は、4,000例中の9例(0.23%)に発生したが、その内訳は雄が2,000例中8例(0.40%)、雌が2,000例中1例(0.05%)と雄の方にその高い発生がみられた。

臨床的事項としては、一部の例で体重増加抑制や活動性の低下が認められた以外には特異的な症状はなかった。また、2例についての一般臨床検査の結果は、何れもほぼ正常範囲内の値であった。

肉眼所見としては、胸腺の萎縮、肝や肺の結節、脾の肥大等の自然発生的病変の他に、肥満細胞の増殖巣に一致する病変として脾臓の5mm結節性腫瘍が1例に、腎臓の2mm白色斑点が1例に認められた。

組織学的には、7例がmalignant mastocytosis(systemic mastocytosis)、2例がmastocytomaと診断されるものであった。malignant mastocytosisと診断された7例では、脾臓の赤脾髄洞、肝臓類洞、骨髄に肥満細胞の増

殖像の見られる例が最も多く、次いで腎臓の皮質間質や一部糸球体、胃の粘膜上皮、皮膚の真皮或は皮下組織、リンパ節のリンパ洞、肺の肺胞壁毛細血管に見られ、その他十二指腸粘膜、脾臓、精巣にも観察された。これら増殖巣では肥満細胞は塊状に多数或は2~3個の小塊として集簇して観察されたり、瀰漫性に多数観察された。これらの細胞は、細胞質・核ともに形態・大きさがほぼ均一で、胞体は大きく円形~多形を示し、H.E.染色では弱好塩基性であった。核は中央位で淡明、核小体は1~数个明瞭に見られた。核分裂像は極稀に見られる程度であった。細胞はToluidine blue染色でメタクロマジー強陽性を示し、胞体には細かい顆粒が豊富に認められた。また、mastocytomaと診断された2例では1例が縦隔内(胸膜)に、1例が皮膚真皮内にそれぞれ限局して、上記例の肥満細胞とほぼ同様の細胞よりなる塊状の集簇巣を形成していた。電子顕微鏡学的にこれらの肥満細胞の顆粒には人の肥満細胞に見られる“渦巻状の構造”は認められず、微細な粒子構造を呈していた。

肥満細胞腫瘍以外の組織所見として様々な自然発生病変が認められたが、肥満細胞腫瘍に関連する病変としては、胃や皮膚の潰瘍が少数例に認められた。また、薬物投与群の動物に発生したのもでも、薬物による特異的な病変は観察されなかった。

（考察および結論）

マウス9例に認められた肥満細胞腫瘍は7例がmalignant mastocytosisで2例がmastocytomaであった。これら腫瘍化した肥満細胞は、正常肥満細胞に比べ胞体が大きく、核が淡明で明瞭に見られる細胞であるが、胞体の顆粒は正常肥満細胞同様細顆粒状を呈しており、比較的分化のよい細胞と考えられた。また、他動物の肥満細胞腫瘍に比べると、好酸球浸潤がない点、膠原線維の増生、浮腫などの間質系の反応が少ない点が特徴と考えられた。

本研究は一部、(財)環境科学総合研究所(満田久輝所長)の研究費による。研究協力者：萩原 孝、鈴木康子、赤堀睦美、織部早苗、山本利男、井上博之

フェニトイン（5,5-diphenylhydantoin）は、主に癲癇の治療薬として広く用いられている抗けいれん剤であるが、その性格上長期にわたって投与される場合が多く、癌原性試験も含めた長期毒性の情報が必要である。臨床的には、現在までに悪性リンパ腫誘発の可能性が報告されている。実験的に、マウスにおいて自然発生的に現れる白血病もしくは悪性リンパ腫の発生を増加することが報告されているが、ラットにおいては十分な癌原性試験は行われていない。そこで、我々はラットを用いてフェニトインの癌原性試験を実施したのでその詳細について報告する。

<実験方法>

5週令のF344ラット雌雄を用い、フェニトイン（Aldrich Chemical Co.）を粉末飼料に混じて自由に摂取させた。13週間の亜急性毒性試験（0, 0.012, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2%）のデータからMTDを求め、癌原性試験におけるフェニトインの飼料中濃度は、雌雄とも0.025%および0.05%に決定した。

癌原性試験では、雌雄それぞれ50匹ずつの3群に分け、104週間フェニトインを投与した。その後、通常飼料に換え、112週時点で全ての生存動物を屠殺剖検した。全臓器および全ての肉眼的病変を摘出し10%緩衝ホルマリンにて固定後、通常の方法で光顕標本を作製した。

<結果>

雌において用量に相関した体重増加の抑制がみられたが、雄においてははっきりした体重増加抑制はみられなかった。肝の重量は、雄の高濃度群で有意な増加が認められたが、組織学的には著変は認められなかった。生存曲線は雌雄とも群間に有意な差は認められなかった。フェニトインの総摂取量（g/kg b.w./104w）は、高濃度群、低濃度群においてそれぞれ雄で15.8, 7.6, 雌で18.0, 9.0であった。52週以上生存した動物を有効匹数とみなした。

腫瘍の発生は、全ての群に同じ様な発生率で認められたが、発生頻度の高かった腫瘍はいずれもF344においてよくみられる自然発生腫瘍であった。雄においては精巣、造血臓器、乳腺、甲状腺、下垂体、副腎、脾ラ氏島、雌では子宮、造血臓器、下垂体、乳腺、甲

状腺の腫瘍の順であり、何れの腫瘍についても各群間に有意な差を認めなかった。しかし、雄では白血病と消化管の腺癌が、雌では子宮の腺癌と間質肉腫の発生頻度がフェニトイン投与群でやや高い傾向を示したが、何れも有意差がなかった。以上の結果より、フェニトインはF344ラットに対して癌原性を示さないものと考えられた。

一方、非腫瘍性病変においても、肝内の胆管増生などF344ラットによくみられる病変がほとんどであり、フェニトイン投与に起因すると思われる病変は認められなかった。

<考察>

フェニトインは、マウスにおいて経口および腹腔内投与により悪性リンパ腫もしくは白血病の発生率を高めることが報告されているが、系統間に発生頻度のバラツキがみられるなど十分に評価できるデータとはいえない。ラットについては、SD系を用いて6-13週の経口投与実験、およびHoltzman系ラットを用いての60週の実験があり、ともに発癌性は認められていないが、十分なデータとはいえない。今回の結果では、マウスで報告のあるような白血病もしくは悪性リンパ腫の発生を含め諸臓器に癌原性を示さなかった。また、多くの短期試験において変異原性は認められていない。一方、フェニトインには、マウスにおいて催奇形性があるという報告やヒトでの経胎盤的発癌を疑わせる報告もあることから、動物における経胎盤的発癌性試験の情報が必要となろう。

○奥村正直, 山田靖治, 伊藤正夫 (愛知衛研)

【目的】

プロピレングリコール (PG) は、わが国において医薬品や食品に広く使用されている。殊に食品添加物としては、その保湿性あるいは湿潤性に注目されてその使用量が年々増大したため昭和56年に法的な規制が加えられた。また、PGはすでにFAO/WHO 合同食品添加物委員会において安全性評価がなされ許容摂取量も定められている。しかし、変異原性試験の一部で陽性の報告もあることから、ラットに長期投与してその影響を調べる目的で実験を行った。

【方法】

6週齢のラット (F344/DuCrj, 日本チャールスリバー) の雌雄各150匹を1群50匹ずつの3群に分け、その内2群はPG (試薬特級, 和光純薬) を粉末飼料 (CRF-1, 日本チャールスリバー) に5%及び2.5%の割合で混じ、残りの1群はPG無添加対照群とした。

実験期間はPG投与を107週間行い、3週間の無処置回復期間を加えた110週間とした。実験期間中、飼料及び水は自由に摂取させ、その摂取量と体重とを経時的に計測した。

実験終了時、生存した全例を屠殺し全身諸臓器について病理組織学的に検索するとともに、血液及び血清生化学的検査も併せて行った。

【結果及び考察】

実験期間中、雌雄ともに体重増加は良好で、表に示

すように雄で407.6~426.2g、雌では229.1~250.1gとほぼ一定でありむしろ若干ではあるが5%群で高い値が認められた。飲水量では、雄でほぼ同一の値を示したが、雌では低い用量相関を示した。また、生存率は雄の対照群の82%に対し2.5%及び5%群ともに78%であり、雌では対照群の78%に対しそれぞれ76%及び84%と、いずれもかなり良好な結果が得られた。

血液学的検査においては、雄の赤血球及び白血球数が対照群に比べPG用量群で有意に増加したが、いずれもほぼ正常範囲内での変動であった。

血清生化学的検査においては、雄のLDHで有意な用量相関を認めたが総じてほぼ一定の値であり、雌ではより少ない変動であった。

病理学的検索では、各臓器とも毒性変化は認められず、その重量もほぼ同一の値を示し実験群と対照群間での差は認められなかった。腫瘍発生好発部位は、下垂体、甲状腺、副腎あるいは乳腺などが雌雄共通であり、雄のみでは睪、精巣、雌では子宮であった。しかし、それら腫瘍発生率は、雌雄とも対照群と実験群との間に有意な差は認められなかった。

以上の結果より、PGはF344ラットに対し毒性あるいは発癌性を示さないことが明らかとなった。

Tab. Terminal Body Weights and Diet, Water and PG Intakes

Sex	PG dose	T / I No. (%)	Body weight (g)	Diet intake (g/day/rat)	PG intake (mg/day/rat)	Total PG intake (g/rat)	Water intake (ml/day/rat)
MALE	0 %	41/50 (82)	409.9 ± 35.66	14.4 ± 2.14	0	0	21.5 ± 2.83
	2.5 %	39/50 (78)	407.6 ± 34.50	14.3 ± 1.32	300.3 ± 27.7	231.3	21.4 ± 2.93
	5 %	39/50 (78)	426.2 ± 48.89	14.3 ± 1.59	629.2 ± 35.0	484.1	21.6 ± 3.23
FEMALE	0 %	39/50 (78)	239.5 ± 37.02	9.7 ± 1.73	0	0	13.4 ± 2.26
	2.5 %	38/50 (76)	229.9 ± 25.03	9.6 ± 1.16	201.6 ± 24.4	150.3	14.7 ± 2.79
	5 %	42/50 (84)	250.1 ± 24.86	9.6 ± 1.44	422.4 ± 31.7	314.4	15.0 ± 2.58*

Mean ± S.D., Significance was compared with 0% dose : * - p < 0.05
T/I - Terminal/Initial, Figures in parentheses mean survival rate.
Amount of PG intake was calculated from actual diet consumption.

○小林和雄、高田幸一、内藤克司、内田雄幸、安原加寿雄、戸部満寿夫（国立衛試・毒性）

（目的）

Bis-(2,3-dibromopropyl)phosphate magnesium（以下Bis-BP・Mg）は、リン酸系難燃剤の一つとして絨毯やカーテンなどの家庭用品に広く使用されていた。その毒性については、中村ら¹⁾によって突然変異原性のあることが報告されているが、長期毒性についての報告は見当たらない。今回我々は、ラットを用いBis-BP・Mgの長期毒性試験を行ったので、その病理学的検査結果について報告する。

（実験材料及び方法）

ラット：5週齢のSlc;Wistarラット、雄及び雌

飼料：F-2（船橋農場製）

検体：Bis-BP・Mg（工業品、丸菱油化製）

純度 90%

内訳、Bis 体 62%、Mono体 38%

実験方法：雄、雌それぞれ1群40匹からなる4群を設け、3群にBis-BP・Mgを80、400及び2000ppmを含む飼料を24か月間投与した。残る1群は対照群として検体無添加飼料を投与した。実験期間中は餌及び水は自由に摂取させた。なお、各群とも実験開始後6、12及び18か月目に雄、雌それぞれ8匹ずつ殺処分し、また24か月を経過した全動物を屠殺し、実験を終了した。

（結果）

体重：雄及び雌ともに2000ppm群で、投与初期より増加抑制がみられた。動物の死亡は、2000ppm群の雄は8か月目から、雌では12か月目からみ

られ、漸次増加し雄では16か月目に、雌では20か月目に全例死亡した。

剖検所見：6か月目には、雄の2000ppm群で腎臓の腫大及び退色が認められた。12か月目以降は、腎臓の変化とともに食道、胃及び肝臓などの消化器系に腫瘍の発生がみられ、また18か月目ころから雄の400ppm群、雌の2000ppm群で腎臓に腫瘍の発生がみられた。

組織学的所見：各時期で2000ppm群の雄及び雌の腎臓で近位尿細管の拡張、上皮細胞の膨化及び剝離脱落などが認められ、膨化した上皮細胞は円形あるいは星状を呈し、原形質に比べ核が大きく、大型円形、多核あるいは馬蹄形など不定型で、いわゆるLarge bizarre nucleiの像を呈した。また、12か月目以降にみられた消化器系の腫瘍は、その殆んどがpapilloma、squamous cell carcinoma、neoplastic noduleあるいはhepatocellular carcinomaに分類された。腎臓の腫瘍は、上皮由来のrenal adenomaあるいはrenal adenocarcinomaの像を示すものであった。

なお、消化器系及び泌尿器系の発生率は表に示すとおりである。

（結論）

Bis-BP・Mgをラットに投与すると、初期には腎臓の尿細管の障害を、また長期間投与によって舌、食道、胃、腸及び肝臓などの消化器系と腎臓の腫瘍を発現する物質であることが判明した。

文献 1) A.Nakamura et al: Mutation Res., 66, 373 (1979)

		対照群	80ppm	400ppm	2000ppm
消化器系	舌、食道、胃など	雄 2.5%	0.0%	35.0%	65.0%
		雌 2.5	0.0	15.0	60.0
肝臓	雄	22.5	12.5	22.5	10.0
	雌	2.5	7.5	32.5	72.5
泌尿器系	腎臓	雄 0.0	0.0	15.0	2.5
		雌 0.0	0.0	0.0	5.0

○細川 暁, 中野渡純一, 青木豊彦, 本岡 寛, 瀧 豊彦, 築館一男, 大郷利治
(エーザイ安全研)

抗脂血症剤などのperoxisome proliferator はラットにおいて肝の癌原性を有することが報告されている。今回、ラット肝の前癌病変であるglutathione S-transferase P型陽性細胞巢 (GST-P⁺) の発生を指標とした発癌・発癌修飾物質の中期検索法を応用し、Clofibrate をラットに長期間投与した際のGST-P⁺の推移について検討したので報告する。

方法：7週齢のF344雄ラットを用い、イニシエーターとしてDEN 200mg/kgを1回腹腔内投与し、その2週後より0.3% Clofibrate を基礎飼料に混じて30週間投与した。対照群としてDEN単独およびClofibrate単独の群を設定した。全群ともDEN投与後3週目に肝の2/3部分切除を行い、DEN投与後8週、20週および32週目に屠殺剖検した(図1)。肝のGST-P⁺は免疫組織化学的に染色(ABC法)し、その単位面積あたりの数と面積について定量測定した。

結果：DEN投与後8週目のGST-P⁺の数と面積はDEN単独群で5.80個/cm²と0.46mm²/cm²に対し、DEN→Clofibrate群では4.12個と0.30mm²であり、肝の肥大に相関した有意なGST-P⁺の数および面積の減少が認められた。DEN投与後13週目ではDEN単独群で7.71個/cm²と1.35mm²/cm²に対し6.25個と1.05mm²であり、両群とも8週目に比較しGST-P⁺の数および面積の増加は認められるものの両群間に有意な差は認められなかった。Clofibrate単独群では、8週および20週のいずれにおいてもGST-P⁺は全く認められなかった(表1)。

以上、GST-P⁺の発生を指標とした場合にはClofibrateのプロモーション効果は認められなかった。

Clofibrateにより形成される過形成結節および肝癌ではγ-glutamyltranspeptidase (γ-GT)などのpositive markerは発現しないことが報告されており、Clofibrate等のperoxisome proliferatorのプロモーション効果を検索するためには、他のnegative markerを用いた検索が必要であるものと考えられる。

今回は、DEN投与後32週の時点においてGST-Pを含めたその他のpositive marker

やnegative marker等の有用性についてもあわせて検討する。

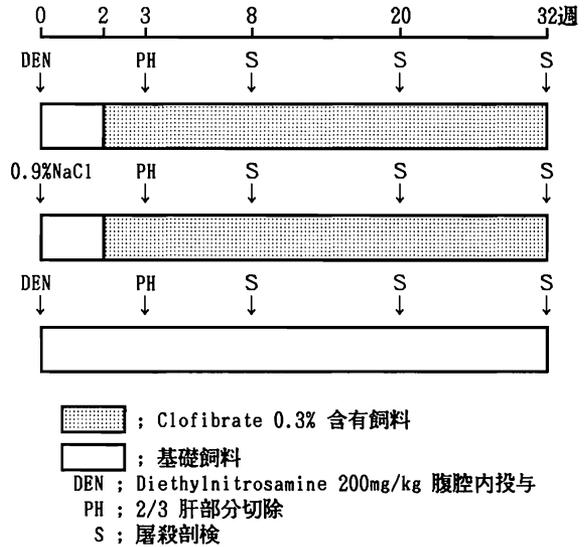


図1 実験方法

表1 Clofibrateによる肝GST-P陽性細胞巢の個数および面積

実験群	動物数	DEN投与後の経過週	肝GST-P陽性細胞巢 ^{a)}	
			個/cm ²	面積mm ² /cm ²
DEN	27	8	5.80±2.49	0.46±0.24
	6	20	7.71±2.11	1.35±0.55
DEN→Clofibrate	22	8	4.12±1.62**	0.30±0.15**
	7	20	6.26±2.78	1.05±0.51
Clofibrate	17	8	0	0
	10	20	0	0

^{a)}; Mean±S.D., ** ; P<0.01 (対DEN単独群)

○今井田克己, 津田洋幸, 小木曾 正, 立松正衛, 伊東信行 (名古屋市・医・一病)

化学物質の発癌性の判定については種々の方法が用いられているが、最終的にはラット等の実験動物を用いた長期間の発癌性試験によらねばならない。また、変異原性試験等の *in vitro* 短期検査法が開発されているが、結果は長期の発癌性試験と必ずしも一致せず、改良が必要である。我々はラットの肝の前癌病変を指標とした全経過 8 週の発癌物質の bioassay 法の開発を行ってきた。指標とする肝の前癌病変として γ -glutamyl transpeptidase の陽性細胞巣を用いてきたが、BHA 等の化学物質を投与した場合、特に門脈域の肝細胞に非特異的な陽性反応が見出されることが経験された。そこであらたに胎盤型 glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巣を指標とすると前癌病変のみ陽性所見を示し、より正確な結果の判定が得られるようになった。今回は、その方法を用いて 102 種の環境化学物質の検索を行ったのでその結果の概要を報告する。

実験には約 160g の P344 雄ラットを用い、それを 3 群に分けた。第 1 群は Diethyl nitrosamine (DEN) を 200mg/kg b.w. i.p. し、その後 2 週目より被検物質を粉末飼料中あるいは飲料水中に混じて経口投与するか、週 1 回の i.p. あるいは i.v. 投与した。実験 3 週目には肝細胞を増殖させる目的で 2/3 肝部分切除 (PH) を行った。第 2 群は DEN 投与と第 3 週での PH を行い、被検物質を投与しない対照群とした。第 3 群は DEN を投与せず、生理食塩水を i.p. 後、第 1 群と同様の方法で被検物質を投与した。いずれも実験期間は 8 週間で屠殺剖検し、肝を 2~3 mm に 4 切片切出し、冷アセトン固定後パラフィン包埋し、免疫酵素組織化学的に GST-P 染色を行った。画像処理装置を用いて GST-P 陽性細胞巣の単位面積あたりの個数および面積を計測算出し、対照群と統計学的に比較した。さらに、得られた結果を既知の Ames 法による変異原性試験および長期の発癌性試験の結果と比較対比した。

その結果、本法により陽性を示した化合物を表 1 に示した。2-Acetylamino-fluorene, 3'-Me-DAB や Aflatoxin B₁ 等の肝発癌物質のうち変異原性が陽性である 11 種の化合物のうち 10 種 (90.9%) が本法で陽性となった。さらに、barbital, thioacetamide, 女性ホルモン等の変異原性が陰性である肝発癌物質 13 種のうち 11 種 (84.6%) が陽性となり、あわせて 24 の肝発癌物質のうち 21 種 (87.5%) が本法でも陽性となった (表 2)。

表 1. 本法で陽性を示した化合物と変異原性および発癌性結果との比較

化合物	M	C	L
2-Acetylamino-fluorene (2-AAP)	+	+	+
Aflatoxin B ₁	+	+	+
2-Amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline (IQ)	+	+	+
Benzo(a)pyrene	+	+	-
Captafol	+	+	+
Carbazole	+	+	+
Diethylnitrosamine (DEN)	+	+	+
Dimethylnitrosamine (DMN)	+	+	+
3'-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'-Me-DAB)	+	+	+
Safrole	+	+	+
Sterigmatocystin	+	+	+
Tetramethylthiourea disulfide (Thiram)	+		
Disulfiram			
Monooaldehyde bis(diethylacetate) (MABD)			
Taurine			
Barbital	-	+	+
Chlordane	-	+	+
Diethylstilbestrol	-	+	-
Dieldrin	-	+	+
Dipyrene (Sulpyrine)	-	+	+
Ethenzamide	-	+	+
17- α -Ethinyl estradiol	-	+	+
D,L-Ethionine	-	+	+
α -Hexachlorocyclohexane (α -HCH)	-	+	+
Phenobarbital	-	+	+
Thioacetamide	-	+	+
Urethane	-	+	+
Orotic acid	-		
Cholic acid	-		
Malonic acid	-		

M, 変異原性
C, 発癌性
L, 肝発癌性

表 2. 化合物の本法における陽性率 (%)

被検物質	変異原性陽性物質	変異原性陰性物質	変異原性不明の化合物	合計
肝発癌物質	10/11 (90.9)	11/13 (84.6)	0/0	21/24 (87.5)
肝以外に標的性を示す発癌物質	1/8 (12.5)	1/6 (16.7)	0/0	2/14 (14.3)
非発癌物質	0/5 (0)	0/16 (0)	0/1 (0)	0/22 (0)
発癌性不明の化合物	1/5 (20)	3/21 (14.3)	3/16 (18.8)	7/42 (16.7)

一方、肝以外に標的性を示す発癌物質では変異原物質および非変異原物質あわせて 14 種のうち各々 1 種 (B(a)P と DES) (14.3%) が陽性であった。さらに注目すべき点は発癌性のない 22 の化合物はいずれも本法では陽性を示さず、偽陽性を判定される危険性が全くみられなかったことである。これは発癌物質の検索法として信頼をおくうえで極めて重要な特性であると考えられる。また、本法は発癌物質だけでなく、発癌抑制物質の検索法としても有用であり、今回の結果では酸化防止剤を中心に 21 の化合物にその抑制作用が見出された。

以上より、本法は環境化学発癌物質の短期の検索に極めて有用であり、さらに、抑制物質の検索法としても実際面で有用な bioassay 法であると考えられる。

○細田勝彦, 広瀬清信

(日本化薬 上尾研究所)

Phenobarbital (PB)はラット肝発がんのプロモーターであることは良く知られている。今回、PBのプロモーション作用がイニシエーターの違いによってどう変化するかを3種類の肝発がん物質 diethylnitrosamine (DEN), N-hydroxy-2-acetylaminofluorene (N-OH-AAF), 及び aflatoxin B₁ (AFB₁) をイニシエーターとして用いて検討した。また、それに関連して DEN のイニシエーション用量とそれに対する PB のプロモーション作用の関係も検討した。

実験方法: 6週令のF344雄ラットを用いた試験期間8週間の肝発がん物質 *in vivo* 短期検索法で行った。

実験 I: 肝発がんイニシエーターとして DEN を 200mg/kg, N-OH-AAF を 30mg/kg, AFB₁ を 1.0 または 0.5mg/kg それぞれ腹腔内に1回投与し, その2週後より 0.05% PB 飼料, または, 肝発がん物質である 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'-Me-DAB) の 0.06% 飼料を6週間投与した。すべての動物は発がん過程を促進する目的で肝の 2/3 を切除する肝部分切除術をおこなった。試験8週で解剖し肝について病理組織学的検索を行った。冷アセトンで固定した肝組織より切片標本を作製し, 肝の前がん病変指標酵素として古くから知られている γ -glutamyl-transpeptidase (γ -GT) 組織化学染色と, 新しく見いだされた glutathione S-transferase の胎盤型 (GST-P) 免疫組織化学染色を行い, それぞれの酵素陽性巣を画像解析装置を用いて定量的に測定した。それらの結果を肝切片の単位面積当りに算出し評価した。

実験 II: DEN を 6, 12, 25, 50, 100 及び 200 mg/kg の6段階をそれぞれ腹腔内に1回投与し, その2週後より 0.05% PB 飼料, または, 0.06% 3'-Me-DAB 飼料を投与し, 実験 I と同様に肝部分切除術を行い肝変化を検討した。

結果:

実験 I: イニシエーターなしに PB のみを投与すると γ -GT 陽性細胞巣 (γ -GT+) の数と面積は

0.1~0.5個/cm²; 0.01mm²/cm² であり, GST-P 陽性細胞巣 (GST-P+) は見られなかった。DEN 200mg/kg イニシエーションのみの場合の数と面積は γ -GT+ で 5.7個/cm²; 0.22mm²/cm², GST-P+ で 3.0; 0.22 であり, それに PB を追投与すると γ -GT+ では 16.3; 0.69, GST-P+ では 7.7; 0.54 と有意に増加した。しかし, N-OH-AAF 及び AFB₁ でイニシエーションを行った場合は, γ -GT+ と GST-P+ の数と面積のいずれも PB の追投与による有意な増加は認めなかった。次に 3'-Me-DAB でプロモーションした場合は, いずれのイニシエーションにおいても, γ -GT+ 及び GST-P+ の数と面積はそれぞれの単独投与の場合に比して有意に増加し N-OH-AAF と AFB₁ によるイニシエーションは十分に完了していたと考えられる。

実験 II: DEN の用量を 200mg/kg ~ 6mg/kg までの6段階に減少させることによってイニシエーション作用を下げ, それに対する PB のプロモーション効果の有無とその程度を見たところいずれの DEN 用量においても γ -GT+ の数と面積は有意に増加した。DEN 200mg/kg イニシエーションのみの場合の γ -GT+ の数は 8.8個/cm² で, それに PB を追投与すると 22.9個/cm² と増加したが, 6mg/kg イニシエーションのみの場合の 0.1個/cm² の γ -GT+ が PB 投与で 0.7個/cm² と大きく増加し, DEN のイニシエーション用量が少量であるほど PB のプロモーション効果が大きくなった。

結論: イニシエーターとして DEN を投与し PB でプロモーションを行うと γ -GT+ と GST-P+ はいずれも有意に増加した。しかし, N-OH-AAF 及び, AFB₁ でイニシエーションした後では PB を追投与しても γ -GT+ と GST-P+ は増加しなかった。しかも, DEN のイニシエーションの場合にはその用量が少量であっても, はっきりと PB のプロモーション効果が認められ PB のプロモーション作用にはイニシエーター依存性があることが示唆された。

○二井愛介, 井上 智, 中山裕之, 藤原公策 (東大 * 農 * 家畜病理)

Tyzzer 病は肝の多発性巣状壊死と, 原因菌 "Bacillus piliformis" の肝細胞内偏性寄生性を特徴とするラット, マウスその他多くの動物の感染症である。接種後に絶食させるか低蛋白飼料投与によって肝病変の形成が阻止される一方, 肝部分切除あるいは CCl_4 投与後の再生肝において病変は増悪されることから, 肝細胞代謝の活性化と菌増殖の相関が示唆されている。そこで, 発癌剤ジエチルニトロサミン (DEN) により誘発された, いわゆる altered hepatocytes における Tyzzer 菌増殖の可能性について観察した。

[材料と方法]

5週齢雄 ICR マウスを図に示すように A~E 群に分け, A, B, C 群には DEN (50ppm) を含む飲料水を4週間投与し, B 群では DEN 投与開始日に肝 2/3 切除を行った。以後, DEN を含まない水を与えて15週あるいは19週飼育した。対照として DEN 無処置の D, E 群をおいた。実験開始後19あるいは23週で全群のマウスの腰部皮下に鉄デキストラン (FeD) (0.1ml/40g) を2~3日間隔で計 6回投与した。最終投与の2日後, Tyzzer 菌 MSK株 $5 \sim 7 \times 10^6$ を静注し, 接種後2~4日後に屠殺, 接種後3日に Tyzzer 菌非接種の C および D 群は屠殺した。常法に従い肝, 脾, 肺の $2\mu\text{m}$ のパラフィン切片を作製, HE, PAS, Prussian blue 染色を施し観察した。

[成績]

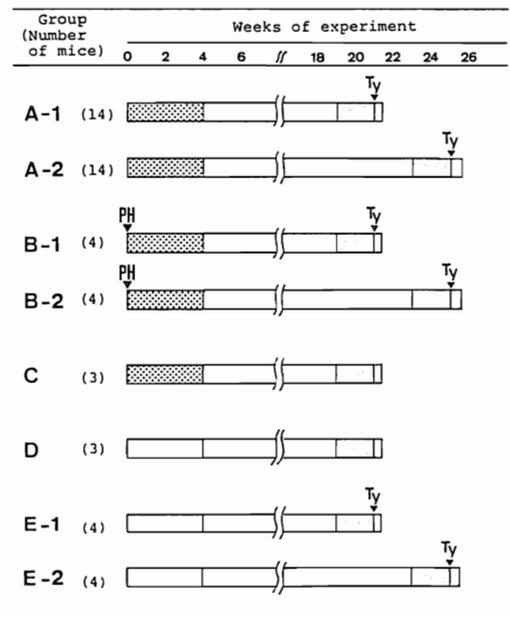
FeD を負荷, 菌を接種しなかった D 群では, 肝は肉眼的に茶褐色を呈し, 組織学的に Kupffer 細胞および肝細胞に鉄顆粒の取り込みがみられた。DEN 投与後に FeD を負荷した C 群では, 全例に clear cell foci, eosinophilic foci, または mixed foci が形成され, これらの foci を構成する altered hepatocytes は鉄陰性で, Prussian blue 染色によって鉄陽性の正常肝細胞領域と明瞭に区別された。Basophilic foci は稀で, 胆管シストが多数みられた。

FeD 負荷後に菌を接種した E 群の肝では, Tyzzer 病に特徴的な巣状壊死巣の周囲に担鉄マクロファージが多数みられた。DEN 投与後に FeD を負荷, Tyzzer 菌を接種した A, B 群では altered foci の他に neoplastic nodules (A 群: 6/28例 B 群: 4/8例) がみられ, altered foci 同様に鉄陰性を示した。Tyzzer 菌による壊死巣の多くは

鉄陽性の正常肝細胞領域に存在したが, 一部では壊死巣が鉄陰性の altered foci あるいは neoplastic nodules と重なっていた。またごく稀に, 壊死巣が neoplastic nodules 中に完全に含まれており, altered foci 内の鉄陰性肝細胞内にも菌増殖像が観察された。DEN 投与例 (A, B, C 群) の肺では, ほぼ全例に adenoma がみられた。

[考察]

今回の DEN 投与による altered foci あるいは neoplastic nodules の形成と FeD 負荷の結果は, Hirota & Williams (1979) が N-2-fluorenylacetylamide 投与ラットで観察したものとほぼ同様であった。鉄負荷抵抗性の altered hepatocytes 領域では Tyzzer 菌による壊死巣形成が稀であったことから, DEN により変化した肝細胞内では正常肝細胞とくらべて菌増殖の条件がよくないこと, また肝細胞の正常代謝活性が菌増殖には必要であろうことが示唆された。しかし, Tyzzer 菌は前腫瘍段階の肝細胞に侵入, 増殖することが可能ではあることも示された。このような所見は, 培養不能な Tyzzer 菌の肝細胞内増殖の本態を解明する一助となろう。



Ty: Tyzzer 菌 MSK 株接種, PH: 2/3 肝部分切除

[Dotted]: 50 ppm DEN 水投与, [Dotted]: 鉄負荷

○森 聖, 武内康義, 外山素子, 牧野 進, 大原忠雄, 広田良二, 中井幸子(シオノギ・油日ラボ)

化学発癌において動物の種族や系統により感受性の差がある事は良く知られた事実であり、その原因の一つを免疫能との関係に求めることができる。最近、NODマウスに細胞性免疫の異常があることが報告されている。また、農業として以前に用いられていたAmitroleをマウスに長期経口投与すると、肝細胞癌が発生する。

そこで、NODマウスがAmitroleによる肝病変発生に対してどの様な感受性を示すかを他の系統との比較において検討した。また、同時に甲状腺に対する感受性をも検索した。

実験方法

[I] NOD、DSおよびICR系雄性マウス(6週齢)を用いた。マウスに1%(w/v)Amitrole水溶液を飲料水として与え、3および6ヶ月間投与後、動物を屠殺し、肝を病理組織学的に検索した。

[II] NOD、NON、DS、ICRおよびB6C3F₁系雄性マウス(6週齢)に、0、0.2および1%(w/v)Amitrole水溶液を飲料水として3ヶ月間投与後、血液生化学的検査(GOT、GPT、T-CHO、F-CHOなどの16項目)と肝および甲状腺の重量を測定した。

結果

[I] 3ヶ月投与：NODマウスの肝表面は顆粒状で灰白色の小結節が散在性にみられたのに反し、DSやICRでは肝表面は平滑であった。組織学的にNODでは著しい繊維の増加が見られ、肝硬変様変化を呈していた。さらに、小型の過形成結節の発生が79%(15/19)に認められた。一方、DSマウスでは繊維増加は軽度であり、ICRマウスでは著変は認められなかった。

6ヶ月投与：肉眼的にNODマウスの肝表面には粗大結節が多数みられ、DSマウスではその程度がやや軽く、ICRマウスでは結節が散在して認められた。

組織学的に過形成の発生は、NODマウスでは3ヶ月に比して著しく増加し、さらに大きな結節が多数みられた。DSおよびICRマウスでもその発生が認められたが、NODマウスに比較して軽度であった。さらに、肝細胞癌の発生がNODマウスの19例中1例に認められた。

[II] 3ヶ月投与：肝の相対重量においてNODマウスは投与濃度に比例して増加し、さらに高濃度群で最大値を示した。DS、NONおよびICRマウスでも投与群に肝の相対重量の増加が見られたが、B6C3F₁マウスでは肝重量の増加はなく、むしろ抑制傾向を示した。甲状腺の相対重量においては、NODマウスは他の系統に比して0.2%と1.0%群のいずれも最小値を示し重量増加の著しい抑制がみられた。これに対して、NONマウスでの相対重量はいずれの投与群でも最大値を示した。

血液生化学的検査成績では、GOT、GPT、LDH、ALPの上昇がいずれの系統でも認められた。特に、NODマウスでは他の系統に比してGOTが最も高い値を示し、GPTは低値を示した。一方、NONマウスはいずれの濃度においてもGOT、GPTともに最小値であった。また、F-CHOとBILの上昇がNODマウスでのみ認められた。

以上の生化学的検査16項目の成績を多変量解析した結果、NODマウスはAmitroleに対して他の系統と全く異なった反応を示す事が確かめられた。

結論

NODマウスの雄はAmitroleに対して他の系統と比較して、肝では高感受性を、甲状腺では低感受性を示すなど、特異な生物反応を示した。さらに、血液生化学的検査成績の解析により、NODマウスのAmitroleに対する反応様式が他の系統のマウスと異なる特性を有する事も明らかになった。

田中寿子*, 石川栄世** (慈大・付属研*, 病理**)

肝ミクロゾームの薬物代謝酵素チトクローム P 450 については薬理学, 毒性学の分野で広く研究が積み重ねられ, 各種組織内, 細胞内分布, その分子の多様性, 反応機作などに関する研究は長足の進歩を遂げつゝある。さらにこの酵素系は内在性物質の代謝にも重要な役割を果しており, 肝ではビリルビン抱合とコレステロールから胆汁酸合成過程に関与している。しかしその多くの知見は実験動物より得られたもので, ヒトに関する研究はきわめて乏しく, さらに組織化学的研究はわずかに行われているに過ぎない。

今回ヒト肝を用い薬物代謝酵素の1種である aniline hydroxylase (以下AH) の組織化学的検索を抗腫瘍剤投与例, 胆汁うづ滞例を中心に試みたので報告する。

材料および方法

検索には死後5時間以内の剖検肝および生検肝組織を用いた。検索症例は抗腫瘍剤(代謝拮抗剤アルキル化剤, 抗生物質の併用)投与例として胃癌, 膵臓癌, 前立腺癌の12例である。対照としては抗腫瘍剤非投与例(先天性心疾患, 心筋梗塞)の10例を用いた。胆汁うづ滞例としては生検肝7例(慢性肝疾患5例, 閉塞性黄疸2例)である。ヒトで正常肝を得ることは困難なため無処置ラット肝を参考とした。

肝組織の1部は新鮮凍結切片, 1部は4℃アセトン固定, 低触点パラフィン包埋試料とし酵素組織化学的検索に用いた。その他は通常の方法に従いパラフィン切片とし形態学的検索に用いた。組織化学的方法はAHに関してはGangolli and Wright法に従い, 胆道系酵素としては γ -GTP, アルカリ性フォスファターゼ, LAPについて検索を行った。

結果

1) 抗腫瘍剤投与例と非投与例のAH活性

参考とした正常ラット肝のAH活性は肝細胞質内にほぼびまん性に, そして肝小葉内分布差では門脈域周囲にやゝ活性が強い傾向を示した。この活性のあり方は多量の薬剤使用の既往のない心疾

患例の肝組織でもほぼ同様であった。抗腫瘍剤非投与例の肝組織像は症例毎に異なったが, いずれの症例にも著変は認められなかった。AH活性は肝細胞質内にびまん性にやゝ強く認められたが, 肝小葉内分布差はほとんどみられなかった。

一方抗腫瘍剤投与例では, 症例により肝組織に多少の傷害像が認められたが, 全般的に著変はみられなかった。そのAH活性は小葉全般にわたり低下しているものが多く, さらに多くの例で小葉中心域のみに活性がやゝ高い傾向が認められた。

2) 胆汁うづ滞例のAHおよび胆道系酵素活性

抗腫瘍剤投与例で肝内胆汁うづ滞を伴った症例例では胆汁うづ滞部位およびその周辺の肝細胞にAH活性が高く, 他の抗腫瘍剤投与例と異なる傾向が認められた。チトクロームP450がビリルビン抱合と胆汁酸合成に関与している事が知られているので, 薬剤と直接関連のない胆汁うづ滞例のAH活性を検索した。これらの例でも肝細胞質内にびまん性に中等度の反応がみられ, さらに胆汁うづ滞肝細胞およびその周囲肝細胞に特に強い傾向がみられた。これらの例では胆道系酵素活性が毛細胆管壁に顕著であった。

結語

薬物代謝酵素の1つであるAHについて組織化学的に検索し, ヒト肝における薬物代謝酵素動態の観察に有用か否かを検討した。

抗腫瘍剤投与例では形態学的高度の肝実質傷害は認められなかったが, AH活性の低下が目立ち, 肝細胞の薬物代謝機能異常が示唆されるとともに, 小葉中心域では活性上昇がみられ, 該部における酵素誘導の可能性も示唆された。一方胆汁うづ滞例ではAH活性の上昇が目立った。このように肝の病態の差異に伴い異なるAH活性が認められることから, 組織化学的AH活性の検出がヒト肝における機能解析の1手段となり得るものと考えられた。

中尾嘉孝、植木礼子、中尾康子（中尾医科学研究所）

はじめに：ある系統のマウスを長期に飼育しているとそれらの胆道系に類腫瘍性病変が自然発生する事が知られている。この病変は、間質の増生による管腔壁の強い肥厚と、腺腫様に増生した上皮細胞とからなる。この病変における上皮細胞の大部分には好酸性で均質な物質が貯留し、その為にそれら上皮細胞は強く腫脹しているかあるいは、アポクリン分泌形態を示している。管腔内には、しばしば、好酸性で長四辺形又は針状の結晶形成が認められる。演者らは、マウスに自然発生するこの病変を化学物質を用いて高率に誘発する事ができたので報告する。

実験方法：一群雌雄各50匹からなるCD-1系マウスの背部皮膚に0, 0.02, 0.2, 2又は10%の2, 4-dichloro-6-(3-trifluoromethylphenylamino)-s-triazine (PHAT)のアセトン溶液を5週にわたって週に2回ずつ塗布した。塗布終了後全動物を屠殺剖検し、上記病変を肉眼的および組織病理学的に検索した。

結果：目的とする類腫瘍的増殖性病変は、0, 0.02, 0.2, 2, 10%の各PHAT塗布群において、雌では2, 4, 12, 36および68%, 雄では0, 0, 4, 20および36%の率で誘発された。

胆道系に発生した間質および上皮の強い増殖を伴った腺様構造を示すこの病変部を構成する上皮細胞は、組織学的に以下の3種類に大別できた。

1. 腺様構造の表層部および頸部を形成する細胞で、光顕的に好酸性に富み、しばしばアポクリン様突起を形成し、電顕的には比較的小器管に乏しく、RER内に種々の電子密度の均質な物質を容れて腫大している（表層細胞）。
2. 腺様構造の底部に位置し、増生した間質内にdown-growthしてゆく性格を持つ粘液分泌細胞（粘液細胞）。
3. 主として、上記二者の間に存在して時折mitotic-figureを呈する中間細胞。

病変部の腺・管腔内に多数認められた好酸性の結晶は、表層細胞で形成分泌された物質由来であ

ることが判明した。

胆道系におけるこの増殖性病変が非常に強く認められたマウスでは、気管支にも上皮の好酸性腫脹と粘液過分泌および胆道系に認められたと同様の結晶形成が認められた。しかし、この場合の気管支上皮は胆道系上皮におけるほどの細胞増殖の傾向を示さなかった。

まとめ：化学物質を用いて、マウス胆道系に強い増殖性病変をdose responseをもって誘発することができた。

誘発された病変部の表層部を構成する細胞は、正常マウスには、いかなる組織にも存在していないものであるにもかかわらず、胆道系にも、肺・気管支にも出現した。このことは、同病変が胆道系の細胞増殖のメカニズムを解明する為だけでなく、異なる器官に適合してすでに分化し終っている上皮があらためて同質の細胞形質を表現してゆくメカニズムを研究する上で有用な課題を提供しているものと思われる。

○古川文夫、豊田和弘、長谷川良平、佐藤秀隆、張子俊、高橋道人（国立衛試・病理）

膵は内分泌・外分泌の両機能を備えた臓器であり、種々のホルモンや消化酵素を分泌している。膵島における内分泌細胞の分布、配列には動物種によって違いがあることが最近明らかとなり、ウマ、サルにみられるB細胞辺縁型とヒト、ウサギ、ラット等にみられるB細胞中心型がある。この様な内分泌細胞の分布の違いは、膵島内・外の血管構築などに関係があると言われている。また、内分泌ホルモンは外分泌機能に対し分泌促進的ないしは抑制的に作用するものと考えられている。今回、我々は、ハムスターの膵における各種内分泌細胞の膵島内・外における配列や分布など、その特性について免疫組織化学的に検討を行った。

実験は雌の Syrian golden hamster 30匹を用い、9、13、17、21、25、29週齢に5匹ずつ屠殺し、膵は摘出後10%中性緩衝ホルマリンにて固定し、通常の方法でパラフィン包埋した。免疫組織化学的検索には insulin, glucagon, somatostatin, pancreatic polypeptide の抗体を使用し検索した。ハムスターの膵は頭部、脾葉、胃葉、十二指腸葉の4つに分けることができるが、その中で膵島は胃葉、脾葉に多く分布し、円形ないし楕円形であった。

免疫組織化学的検索によると glucagon 陽性細胞は、膵島の辺縁部に環状に1~3層の細胞層として存在し、膵島の10~20%を占めていた。しかし、週齢が進むにつれて多層化する傾向を示した。また、膵管上皮、腺房細胞およびその間質組織内にも2~3個ぐらいの細胞単位で認められた。

insulin 陽性細胞は、膵島中心部に存在し円形から楕円形の集簇を成し、膵島のほぼ70~80%を占めていた。その陽性細胞数は週齢が進むにつれて減少し、その集簇は一様な形態をとらなかった。また insulin 陽性細胞は膵島外においても1~数個の細胞単位で出現し、膵管上皮、腺房細胞およびそれらの間質に見られ週齢が進むにつれて増加傾向を示した。この様な島外のinsulin 陽性細胞はアロキサン、ビタミンA投与マウスの膵においても増加するとされている。その出現については、島内・外内分泌細胞の移行説 (balancement theory)、細胞融合説などが提唱されているが現在のところ定説はない。

somatostatin 陽性細胞は膵島内では三角形ないし三ヶ月形の細胞として認められ、膵島の約10~20%を占めていた。その集簇は9~13週齢では膵島辺縁のやや内側に馬蹄型に存在したが、21~25週齢では細胞数が増加し島辺縁に環状に認められた。島外では血管周囲の結合織内と膵管上皮に認められた。

pancreatic polypeptide (PP) 陽性細胞は、ほぼ十二指腸葉の膵島に認められ、頭部、脾葉、胃葉ではほとんど認められなかった。PP陽性細胞の存在する膵島ではその10~20%を占めており辺縁から中心にかけて散在性に存在した。島外ではまれに膵管上皮、外分泌腺内に立方形の細胞群として存在していた。このPP陽性細胞はヒト膵では頭部の膵島に多く存在することが報告されており、ハムスターの十二指腸葉は比較解剖学的にヒトの膵における腹側原基由来と相当するものと考えられた。

今回の検索結果からハムスターは、ヒト、ウサギ、ラットと同様にB細胞が膵島の中心部に位置し、A細胞は辺縁部に、またD細胞はA、B両細胞層の間に存在していた。また、膵島の内分泌細胞の構成比はハムスターにおいては、約A:B:D=10:80:10であり、ヒトの構成比に類似していた。PP陽性細胞は十二指腸葉内の膵島に存在し、膵島外の膵管上皮や腺房細胞内に散在性に出現した。特に膵島外 insulin 陽性細胞は加齢とともに増加する傾向が認められた。

○加藤 道幸, 小野寺 威 (第一製薬・中研)

ナリジクス酸類縁の合成抗菌薬を大量投与した幼若動物の関節軟骨に水疱を形成することが知られている。今回、ラットにおける本病変の形成過程を組織学的に観察したので報告する。

実験材料および方法

実験には4週齢のCrj:CD系雄ラット15匹を用いた。薬物 (ofloxacin、3000mg/kg) 投与後5、8、24および48時間に3匹ずつをエーテル麻酔下で屠殺した。残りの3匹は対照例として用いた。上腕骨および大腿骨の遠位端を摘出し10%緩衝ホルマリンで固定し25%蟻酸緩衝液で脱灰した後に、パラフィン包埋切片を作製しヘマトキシリン-エオジン、アザンまたはサフラニン-O染色を施し光顕的に観察した。また一部の組織は2%パラホルムアルデハイド-2%グルタルアルデハイド固定、5%EDTA脱灰後、2%オスミウム酸で固定した。次いでエポキシ樹脂包埋組織から超薄切片を作製し酢酸ウラニル-クエン酸鉛染色を行い電顕的に観察した。

実験成績

1. 肉眼所見

関節表面から隆起した直径約1mmの円形水疱が上腕骨滑車の主に内側縁に、大腿骨内側顆の腹側面にそれぞれ認められた。なお前者では投与8時間後から、後者では24時間後から水疱が出現した。

2. 光顕所見

<上腕骨滑車>

5時間後：萎縮、濃染した紡錘形の軟骨細胞が関節軟骨中間層に多数認められた。同部位の軟骨基質の染色性はやや淡明化していた。

8時間後：変化はやや進展し、変性軟骨細胞を伴った基質の水腫性膨化領域が広範囲に、特に内側縁の中間層で顕著に認められた。この領域では膠原線維が露出し、関節表面とほぼ平行に走行する傾向がみられた。病変部から軟骨表層までの基質サフラニン-O染色性は低下していた。

24および48時間後：水腫性に膨化した病巣の中心部では軟骨組織の崩壊、液化により、関節表面と平行した偏平な空洞が形成された。その周囲の軟骨には壊死細胞が散在していた。空洞外壁を構成する軟骨は関節腔内に突出し細胞を含んでいなかった。

<大腿骨内側顆>

5および8時間後：変化は認められなかった。

24時間後：膠原線維の露出を伴った基質の水腫性膨化巣および空洞形成が認められた。

48時間後：空洞周囲に軟骨細胞の軽度の増数およびcluster形成がみられた。

3. 電顕所見-上腕骨滑車

5時間後：表層および中間層の軟骨細胞に中等度の電子密度を有する物質を含んだ粗面小胞体槽の拡張がみられ、特に中間層深部の細胞では変化が強く槽内物質の電子密度の軽度の低下および粗面小胞体の配列の乱れが認められた。さらに光顕的にみられた紡錘形細胞と一致すると思われる細胞が散見され、その細胞質は大型空胞を含み部分的に崩壊していた。なお基質には明らかな変化は認められなかった。

8時間後：変性軟骨細胞は周囲の基質から分離していた。

24時間後：光顕的にみられた水腫性膨化巣において崩壊軟骨細胞の周囲基質に膠原線維の凝集による小瘻痕が形成されていた。

まとめ

今回の関節軟骨水疱は、まず中間層深部の細胞が変性、壊死に陥り、次いで基質の変化を生じて空洞形成に至ることが示された。さらに、病変形成の初期において粗面小胞体に明らかな変化が認められ、空洞形成の一因となる可能性があるように思われる。

林昌利¹、奥村正直¹、津田洋幸¹、須知泰山² (¹名市大・医・1病理, ²愛知がんセ・臨検)

本病はウシにおける造血組織の腫瘍の内では最も頻度の高い全身性の腫瘍であり、一度発病すると死の転帰をとるのが通例であり、またその内の一部のタイプでは1969年にMILLERによってウイルス(BVL)の発見以来病因的にも著しい発展を遂げて現在に至っているが、その病理組織学的な分類については詳細な報告は少なく、特にNon-Hodgkinタイプのび慢性リンパ腫については病理組織学的に詳細な分類はなされていない。今回、我々は食肉用屠殺ウシに見出された15例の悪性リンパ腫について病理組織学的に分類を試みた。

方法：材料は名古屋市食肉衛生検査所で1976年1月から1986年3月までの約10年間に検査されたウシ、136859頭の内、15頭(0.01%)に見出された悪性リンパ腫病変について、肉眼的にそれらの腫瘍病変の観察された全ての組織から材料を採取し、主としてH-E染色標本によりその特徴について解析を加えた。

結果：15例の悪性リンパ腫はその腫瘍細胞の特徴によってTable 1に示すごとくBurkitt型2例、Lymphoblastic型3例、Medium-sized cell型6例、Mixed cell型4例に分類し得た。全例とも、Non-Hodgkinタイプのび慢性リンパ腫であり、その内Lymphoblastic型1例がT-cell型であり、残りの14例は全てB-cell型であった。性差による発生頻度では雄1例、雌12例、去勢雄2例と雌の発生率が去勢雄を含む雄の4倍(80%)を占めていた。一方、種差による発生頻度ではHolstein系が13例(87%)と高頻度であった。また原発巣はTable 2に示すごとく、肉眼的に肝、腎脾、心、リンパ節等複数の病巣が認められた臓器多発型が12例も観察されており、胸腺由来と考えられる縦隔型2例と比較して高頻度であり、有意差($P < 0.01$)が認められた。

要約と考察：食肉用屠殺ウシにおける全腫瘍の発生頻度は0.04%であり、そのうち悪性リンパ腫が約25%を占めていた。また発生率は我々が既に検索を試みたブタの悪性リンパ腫(0.003%)の約3倍以上にあたる事実は、viral infectionや遺伝的要因のほか動物種差や性差も考慮し、また飼料中の化学物質の影響やに地域差等の疫学的見地での検討が必要である。今後さ

らに症例を増やし、追求を加えて行くべきものと考ええる。

Table 1

Histological Classification of Malignant Lymphomas Found in Cattle

Histological type	Male	Female	Castrated male	Total
Burkitt	-	2	-	2
Lymphoblastic	1	1(a)	1	3
Medium-sized cell	-	5	1	6
Mixed cell	-	4(b)	-	4
	1	12	2	15

(a); T-cell type

(b); includes 2 cases of plasmacytic differentiation

Table 2

Organ Distribution of Histological types

Organ	No. of animals with				Total(%)
	Burkitt	Lympho- blastic	Medium- sized cell	Mixed cell	
Multi-organ(a)	2	2	5	4	13(87)*
Thymus	-	1	1	-	2(13)
Total	2	3	6	4	15(100)

(a); Liver, Kidney, Spleen, Heart, Lympho-nodes.

* ; $P < 0.01$

名倉 宏, 鷺見幸子 (名古屋大, 医, 病態研)

生体が体外環境と直接接している腸管や気道粘膜は、たえず多種かつ多量の微生物やその菌体毒素に曝露されているが、この体表面を被覆する上皮細胞下の疎性結合組織内にはリンパ装置が発育しており、またこの上皮細胞間にも多数のリンパ球等が分布していて、微生物抗原等の付着や侵入から生体を防御する機能を営んでいる。無菌動物はこれらの微生物とは一度も接触していないため、無菌動物にその一つ一つを monocontaminate させることにより、純粋にその微生物やその菌体毒素に対する生体の免疫反応および障害の機序を解明することが可能である。我々はすでに腸内菌叢を構成する個々の細菌に対する消化管リンパ装置の反応ならびに血清免疫グロブリンの動態に関する報告をし、また自然環境下に常在するカビである *A. versicolor* に長期間 monoassociate された無菌ラットの肺ならびに内分泌諸臓器に腫瘍の発生を観察し、またその分生子に曝露された肺組織における免疫担当細胞の変化を明らかにしてきた。今回は本菌に対する腸管粘膜の障害ならびに腸管粘膜附属リンパ装置 (GALT) の反応様式を明らかにする目的で、無菌ラットに *A. versicolor* を monoassociate させ、その腸管粘膜上皮および GALT を免疫病理学的に検索した。

〈材料と方法〉 無菌 plastic isolater 内に、サブロー培地に斜面培養した試験管を入れることにより monoassociation の環境を作った。3ヶ月以内に isolater 内部にコロニーを形成し、胞子が空気中を浮遊し、同時にとり込んだ飼料中にも満遍なく繁殖していた。このような環境下に4週令の Wistar 系無菌ラットをおくり込み、1ヶ月～6ヶ月で屠殺、腸管粘膜および腸間膜リンパ節を採取した。対照群として、同週令の無菌ラットを別の isolater 内で無菌飼育したもの (germfree rat-Gf)、および同週令同系のラットを同一飼料で自然環境下で飼育したものをを用いた (conventional rat-Cv)。採取した組織の一部は直ちに PLP 固定、凍結切片を作成し免疫組織化学的に観察するとともに、一部はホルマリン固定、パラフィン包埋した。

〈観察結果〉 Gf では、パイエル板の発育は極めて悪く、その胚中心の形成はほとんど観察されなかった。パイエル板被覆上皮細胞間に介在する T リンパ球および Ia 陽性樹状細胞は Cv の 1/2 以下であり、円蓋部のマク

ロファージもほとんど認められなかった。絨毛上皮細胞間にはごく少数の T 細胞のみが認められ、Ia 陽性細胞は検出されなかった。また Cv に比して絨毛上皮細胞の Ia 抗原の expression も弱く、粘膜固有層のリンパ球、IgA 形質細胞もごく少数散在性に分布しているのみであった。

A. vesicolor を monoassociate すると、パイエル板および腸間膜リンパ節に胚中心が出現し、tingible macrophage が多数認められた。被覆上皮細胞間の T 細胞および Ia 陽性樹状細胞も増量し、円蓋部が拡大していた。またそれらの postcapillary venule (PCV) の発育もよくなりその周囲に多数の Ia 陽性リンパ球が集簇していた。絨毛上皮細胞間 T リンパ球数も著しく増加したが、non-helper T 細胞が優位で、Ia 陽性リンパ球はみられなかった。絨毛上皮細胞の Ia 抗原の expression は増強し、また固有層の T 細胞および IgA 形質細胞も著しく増加し、Cv のそれに近似していた。上皮細胞の障害や増殖性変化は、monocontamination によつてはほとんど観察されず、肺で観察されたような肉芽腫の形成や漿膜の中皮細胞の増生は認められなかった。

〈考察〉 ヒトや動物の発癌や組織細胞障害に、自然界に常在するカビや細菌やその菌体毒素が重要な拘りを有している。しかし自然界では微生物間に拮抗、共生など複雑な生命の相互関係があり、単一の菌や毒素の生体への作用機構の解明を困難にしている。その意味で無菌動物とそれに monoassociate した実験動物モデルは極めて有用である。

A. versicolor は私達の日常生活環境にありふれたカビであつて、Sterigmatocystin の producer であり、Aflatoxin と同様ビスジヒドロフラン環を有し、前者の後者への生体内変換も報告されている。肺では進行性ならびに組織障害性病変を観察しているが、本研究では飼料にカビが繁殖しているにもかかわらず、消化管には腸内常在菌に対すると同様の免疫反応が観察されたにすぎない。この事から消化管では、高度に発達した局所免疫機構による外来抗原の排除機構が有効に機能しているものと想像された。

○ 奥野泰由, 加藤暉成, 宮本純之 (住友化学, 宝塚総研, 安全研)

合成ピレスロイド系殺虫剤である fenvalerate をラットやマウスに混餌投与した場合, 脾臓, 肝臓, リンパ節に肉芽腫性変化を起こす事が知られている。我々は先にこれらの肉芽腫性変化の誘発が fenvalerate の 4 光学異性体のうち〔2R, αS〕-isomer によって起こされる事を報告した。又, この fenvalerate 由来肉芽腫性病変の病理組織学的特徴が, バリウム, メチルセルロース等による異物性肉芽腫のそれに一致し, 住血吸虫, 結核菌等による免疫肉芽腫とは異なるものである事を報告した。今回、fenvalerate 由来肉芽腫性変化の発現における生体側の免疫反応の関与について追求する事を目的として, ヌードマウスに対し, 〔2R, αS〕-fenvalerate を摂食させ, 肉芽腫性変化の誘発の有無について検索を行った。

<実験材料及び方法>

各群 10 匹の雌性ヌードマウス (BALB/CA/nu/nu/JCL) 及びその野性型雌性マウス (BALB/CA/JCL) に対し, 〔2R, αS〕-fenvalerate の 125 或いは 1000ppm 混合飼料を 4 週間にわたって連続摂食させた。化合物混合飼料は毎週 1 回 Corn oil に溶解した化合物を, 粉末基礎飼料 CE-2 (日本クレア) に混合する事により調製した。Corn oil の最終濃度は 2% とし, 対照群飼料にも同量の Corn oil を混合した。試験期間を通じ毎日 1 回以上, 異常及び死亡の有無について観察し, 4 週後に生存していた全ての動物を屠殺し, 剖検を実施した。剖検後, 肝臓, 脾臓, 腸間膜リンパ節, 顎下リンパ節を摘出し常法に従って HE 染色切片を作製し, 光顕的観察を実施した。1000ppm 群の一部の肝臓及び腸間膜リンパ節については, グルタルアルデヒドで固定後, オスミウム酸で後固定し, エボン包埋の後薄切し, 二重染色を行い, 電顕的観察を実施した。

<実験結果及び考察>

観察期間中化合物に起因する臨床症状はまったく認められず, 死亡例も無かった。剖検所見においては, 腸間膜リンパ節の肥大をヌードマウス 1000ppm 群に多く観察した。

光学顕微鏡検索の結果, 1000ppm 群では, ヌードマウス及び野性型マウス共に, すべての動物

に巨細胞浸潤, 小肉芽腫より成る肉芽腫性変化を認めた。両マウス系統における個々の組織での肉芽腫性変化の発生を比較すると, 肝臓及び脾臓では発生率, 変化の強さ共に, 差異を認めなかったが, リンパ節では, 野性型マウスに較べて, ヌードマウスの方がより高頻度に或いはより強い変化を発現していた。一方 125ppm 群では, ヌードマウスの腸間膜リンパ節にのみ, 肉芽腫性変化が発生しており, 野性型マウスではいずれの組織においても, 同変化の発現をみなかった。以上のように変化の発現頻度, 程度には差異がみられたが, ヌードマウスにおける肉芽腫性変化の組織像は, 野性型マウスのそれと基本的には同一であった。これらの所見に加えて, リンパ組織における T 細胞領域のリンパ球数が, ヌードマウスでは明らかに少数であった。

電子顕微鏡検索では, fenvalerate 由来肉芽腫性変化の特徴である, 膜結合性の針状或いは棒状結晶様構造物を, 両マウスの肝及びリンパ節の肉芽腫構成細胞内に認めた。

免疫肉芽腫において, 肉芽腫を修飾している免疫現象は, 胸腺依存性の細胞性免疫反応によるものである事はよく知られている。今回胸腺欠損マウスであるヌードマウスに fenvalerate 由来肉芽腫性変化が発現したという事実は, 同変化の形成に, fenvalerate 或いは

fenvalerate 由来の物質に対する生体の免疫反応の成立が, 必須ではない事を意味している。すなわち, fenvalerate 由来肉芽腫性変化が, 異物性肉芽腫に属するものである事を強く示唆している。本質的には異物性肉芽腫であっても異物に対する免疫反応が加われば, 病巣は大きくなる事が知られている。本実験の結果において, 免疫機能の正常な野性型マウスの方が, むしろ肉芽腫性変化が弱くみられた事実は, これらの正常マウスにおける肉芽腫の発現に関連して, 異物に対する免疫反応がおこっていない事を示唆している。

以上の事から, fenvalerate 由来肉芽腫の発現において, 化合物或いはその関連物質に対する免疫反応は起こっていないと考察する。

○山田倫行, 奥野泰由, 加藤暉成, 宮本純之 (住友化学・宝塚総研・安全研)

Leptophos や Tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP) 等のある種の有機燐化合物に遅延性神経毒性があることは知られている。この毒性の特徴は、

(1) 臨床的に化合物曝露後、1～2週間の潜伏期を経て脚弱や脚麻痺を主徴とする症状が出現すること。

(2) 病理組織学的には、末梢神経や脊髄の軸索に変性が出現し、二次的に髄鞘にも変性が出現すること。

(3) げっ歯類ではこの毒性の感受性は低く、ヒト、ネコ、ニワトリで感受性が高いこと。

(4) ヒトとニワトリではこの毒性に関する臨床症状や病理像が極めて類似していること。などである。

従って、現在、有機燐化合物についてはニワトリを用いた遅延性神経毒性試験が義務付けられている。今回 O-ethyl S-isobutyl S-methyl phosphorotriithioate (PH7092) の遅延性神経毒性の有無を検討中、臨床症状と病理組織学的変化の関連性において興味ある知見が得られたので報告する。

材料および方法： 1群20例の11ヶ月齢白色レグホン雌成鶏に対し、コーンオイルに溶解希釈した PH7092 を 45 mg/kg の投与量でアトロピンやバムの解毒処置下、3週間間隔2回経口投与した。計6週間の観察期間中、臨床観察(毎日)、平面と斜面での強制歩行試験(週2回)、体重測定(週1回)を行った。最終屠殺例および瀕死期屠殺例については10%中性緩衝ホルマリンで全身灌流固定をし、脳・脊髄・末梢神経(坐骨～腓骨神経)を摘出し、常法に従って HE 染色、髄鞘染色、軸索染色を施し光学顕微鏡下で観察した。また、陽性対照として TOCP を 10例に対し 500 mg/kg の投与量にて経口投与し同様の検索をおこなった。

結果： PH7092 の1回目投与後9例が死亡したが生存11例には投与後1週間程度自発運動の減少が見られた以外なら異常は見られず、21日目に2回目の投与を実施し

た。2回目投与後にも同様の症状を認め3例が死亡した。しかしながら、2回目投与後20日目(1回目投与後41日目)より生存8例中2例に軽微な脚弱症状が出現し最終日まで継続した。強制歩行試験では1回目投与後35日目より斜面歩行試験にのみ上述の2例に“ふらつき”が観察された。病理組織学的には小脳、延髄、頸髄、胸髄において軸索崩壊・膨化や脱髄を認め多くは膠細胞の増殖(Gliosis)を伴っていた。末梢神経では対照群と同頻度・同程度の脱髄が認められたのみであり化合物による影響は認められなかった。一方 TOCP 群では投与後2週間頃よりほぼ全例に脚弱症状が出現し、その程度は種々であった。病理組織学的には小脳、脊髄等の中枢神経および末梢神経とも種々の程度の変化を認めた。

以上のように PH7092 は遅延性神経毒性陽性であると結論され、群としては臨床症状観察結果からも病理組織学的検査結果からも神経に対する毒性作用は明瞭であり、両検査結果は一致していた。

しかしながら、個々の動物毎に脚弱の発現と病理組織学的変化の発現を比較すると、PH7092 群では臨床症状で異常を認めなかった6例中4例に明瞭な中枢神経での病変が認められ、末梢神経の異常はほとんど認められなかった。一方 TOCP 群では臨床症状の強さと末梢神経での病変の発現には相関が認められ、臨床症状の弱い例の末梢神経の病変は軽度であった。

以上、今回の試験で臨床症状と病理像の関連性において、臨床観察や強制歩行試験から得られる臨床症状は末梢神経の病変の程度を表現する傾向にあり、中枢神経を犯す可能性のある化合物に対しては臨床症状だけではその毒性を看破することは出来ないことが示唆され、遅延性神経毒性試験における病理組織学的検査の重要性がさらに痛感された。

○相内聖峰, 小林賢一, 三井隆喜, 佐久間貞重 (アップジョン・総合研)

中枢神経の一部である視神経の発達異常は中枢奇形の発症に伴って発現することがしばしば報告されている。前回報告した N-methylnitrosourea (MNU) により誘発した奇形性水小頭症ラット脳ではグリア細胞を含めた脳細胞に異常が認められたが、この結果は乏突起膠細胞の発達に依存する視神経での発達異常の可能性を示唆した。本実験では、同奇形ラット視神経に対する MNU の影響について免疫組織化学的ならびに電顕的に検索を行ったので報告する。

〈材料と方法〉

奇形性水小頭症ラットは前回と同じく、妊娠 13 日目の Wistar ラットに MNU, 5 mg/kg の単回腹腔内投与により作成した。MNU 群として、5 匹の 12 週齢水小頭症雄 F₁ ラット、対照群として、3 匹の同週齢無処置雄ラットを用いた。3% グルタルアルデヒド-2.5% パラホルムアルデヒドにより灌流固定後採取した視交叉近位部の視神経を電顕的に観察した。免疫組織化学的検索にはホルマリン固定した同部位の凍結切片を作成し、glial fibrillary acidic protein (GFAP, rabbit anti-human GFAP, Ortho 社) と S-100 protein (rabbit anti-human S-100 protein, DAKO 社) の局在を P A P 法により検討した。

〈結果〉

MNU 群の視神経は肉眼的には対照群より細く、水腫様であり、トルイジンブルー染色標本では径の小さい多数の有髄線維

により構成されていた。免疫組織化学的には同群の視神経での GFAP および S-100 蛋白のグリア突起における局在は対照群と比較して明瞭に減少した。電顕的には、MNU 群では対照群よりも径の小さい不規則な輪郭をもつ多数の有髄線維より構成され [図 1, 2], 多くの髄鞘は薄く疎に配列し、髄鞘の split および vesicular 様の解離がしばしばみられた。乏突起膠細胞の inner loop は対照群よりも多数出現し、時折、髄鞘間に乏突起膠細胞の細胞質も観察された。髄鞘内には不規則に拡張した intraperiod line と不規則且つ不鮮明な major dense line が頻繁にみられ、時折、髄鞘内に高電子密度物質もまた認められた [図 3, 4]。殆どの軸索は膨化したミトコンドリアを有し、neurotubule および neurofilament はしばしば崩壊した。神経突起間には不規則な細胞輪郭を有する萎縮した星状膠細胞と乏突起膠細胞が介在したが、これらの細胞質の多くは、短管状の RER または拡張した Golgi sac を含んでいた。

〈考察〉

MNU 群の髄鞘は intraperiod line から split し易い不完全な層構築を示していた。この構築異常は生後、有髄化を司る乏突起膠細胞が MNU の影響を受けたことに起因すると考えられた。また、軸索の変化も MNU の直接作用または髄鞘の異常と関連して誘発されたように思われた。

図 1.
対照群
×5200

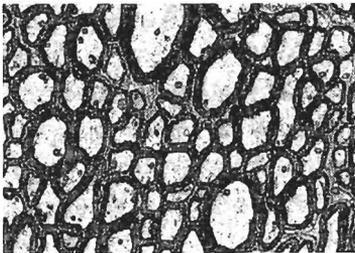


図 2.
MNU 群
×5200

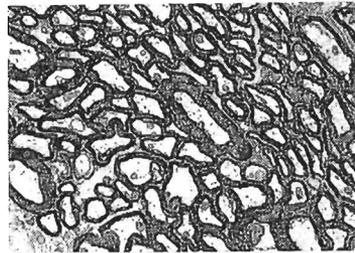


図 3.
対照群
×52000

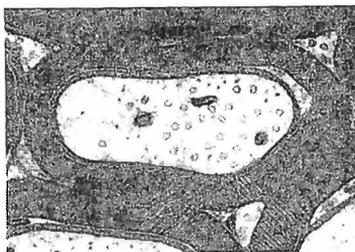


図 4.
MNU 群
×52000



35 マウスにおける乳癌発生とマウス 乳癌ウイルス検出の意義

森本純司、今井俊介、谷口雄三、清塚康彦、螺良義彦（奈良医大2病理）

近年種々の発癌性試験および慢性毒性試験に種々の実験動物が使用されている。統計によれば、日本における1年間の実験動物の使用数は1000万のマウス、15万のラット、15万のモルモット、3万のハムスター、18万のウサギ、6万のイヌ、1万3000のネコなどと圧倒的にマウスが多い。

マウスの自然発生癌としては乳癌、白血病、肺腺腫、肝腫、その他消化管や雌雄生殖器から起こる腫瘍がある。このうち乳癌と白血病は最も自然発生が多い。乳癌発生には、遺伝因子およびホルモン因子が複雑に関与しているが、特にマウス乳癌ウイルス（MuMTV）が大きく関与していることは、1936年Bittnerが乳汁因子を発見して以来明らかとなっている。乳癌高発系マウスではもちろんのこと、例えば乳癌低発系のBALB/c, C57BL系および野生マウスにおいてもその宿主DNA中にMuMTVがプロウィルスゲノムの状態で組み込まれている。そして1年を過ぎる頃から組み込まれた内因性MTVの働きにより乳癌発生する。

一方、各種の発癌性試験や慢性毒性試験の際に問題になるのは薬物投与により発生した腫瘍が組み込まれている内因性MTVによるものがあるいは薬物そのものに原因があるのかである。乳癌の発生時期においては両者では大きな差が認められず、その評価のしかたにはしばしば困難を伴う。しかし、現在のところ化学発癌物質で誘発した乳癌には、内因性MTVの関与はないとされており、ウイルス誘発癌を含むいわゆる自然発生乳癌とはその癌化過程において相違があると考えられる。それ故、発生した乳癌においてMTVの発現のあるなしによってある種の薬物が発癌性をもつかどうか推測することが出来よう。

この意味で我々は乳癌高発系及び低発系マウスを用いて、乳癌ウイルスの生体内分布を抗MTV抗体を用いた、酵素抗体法(PAP法)、Radioimmunoassay及び電顕観察で比較検討した。

乳癌高発系マウスGR, SHN, DD/Tbrマウスにおいては、乳腺、乳癌以外に唾液腺、雄の前立腺、精囊にも高率にMTVが分布していることがいずれの方法によっても確認された。しかし、乳癌低発系マウスBALB/c, Ddf, C57BLマウスではこれら臓器にもウイルスの分布は認められなかった。雄の生殖器におけるMTV抗原発現は、乳癌高発系間でも系統により異なり、スイス由来のGR, SHN

マウス(乳癌発生100%)では3-4ヶ月令より認められ、ドイツ由来のDD/Tbr(乳癌発生80%)及びKF(乳癌発生20%)といったDD系では8ヶ月令頃より発現が認められている。これら雄生殖器におけるMTV抗原発現の相違は系統の起源とよく相関している。さらに、乳癌ウイルスの構成蛋白である外被糖蛋白MTVgp52及び内部蛋白MTVp27各々の分布を酵素抗体二重染色法にて乳癌組織について検討したところ、MTVgp52抗原は乳癌組織の腺腔を形成する細胞質の内腔に面した部分及び腺腔内に、またMTVp27抗原は細胞質全体に、分布して認められた。ウイルスにより誘発されたと思われる乳癌高発系マウスにみられる乳癌は、ほとんどがDunnの分類によるtypeA, typeB腺癌であり、ウイルスの発現も著明である。しかし、乳癌低発のBALB/cマウスに自然発生した乳癌は乳頭状腺癌であり、酵素抗体法ではウイルスは検出されなかった。また、乳癌低発のDDfやBALB/cマウスに化学発癌物質のウレタンを投与することにより誘発された乳癌は角化傾向が著明な腺棘細胞腫であり、これらにおいてもウイルスの発現は認められなかった。

以上マウスに最も自然発生の多い乳腺腫瘍について、組織形態とウイルス抗原の発現を検討することにより、長期実験に際して発生した乳腺腫瘍が自然発生によるものか、誘発によるものかを判断する一助となるものと考えられる。

○前田尚之, 土井邦雄, 土居千代, 藤原公策, 光岡知足(東大・農)

β -stimulant の1つであるイソプロテレノールの大量投与によって, ラットに心臓および唾液腺病変が惹起されることがよく知られている。演者らは自然発生性心臓石灰沈着症を高率に発生する系統の1つであるDBA/2 マウスで, 比較的低用量のIso 投与により重度の心筋病変が発生することを観察した。この反応がマウスの種としての属性なのか, あるいはDBA/2 に特徴的なものなのかを明らかにする目的で, 数系統のマウスを用いて検討を行なった。

【材料・方法】以下の5系統の6週齢雄マウス各30匹を用いた: DBA/2NCrj(DBA), BALB/cANCrj(BALB), C57BL/6NCrj(C57BL), C3H/HeNCrj(C3H), Crj:CD-1(ICR)。

DBA および ICR を用いた予備実験成績を参考に, 各系統マウスを4群に分け, 0, 0.5, 5 または50mg/kg のDL-Isoproterenol hydrochloride (ISO) を1回皮下投与した。投与後2日目にマウスを屠殺し, 体重, 心, 肝, 腎, 脾および顎下腺の重量を測定後, 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定し, 常法に従ってパラフィン切片を作成して, ヘマトキシリン・エオジン染色, PAS 染色, トリクローム染色, あるいはvon Kossa 染色を施して鏡検した。心病変の強さは4段階に分けて評価し, マウス系統間の比較を試みた。また, 各個体から採取・分離した血清について, CPK, LDH, GOT, Ca, Mg 値を測定した。

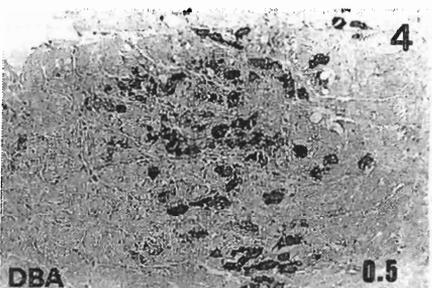
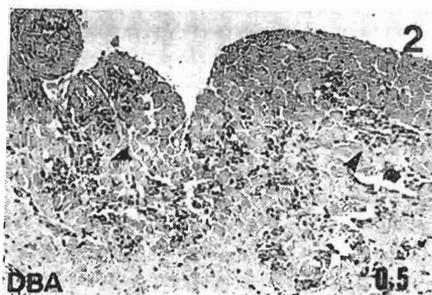
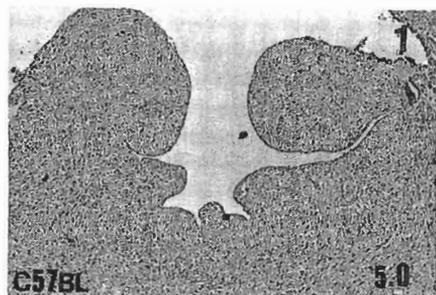
【成績】顎下腺/体重比はIso 投与群で増加の傾向を示し, とくにBALBでは対照群と投与群との間に有意差が認められたが, 組織学的な変化は明らかでなかった。他の臓器の重量については, いずれの系統においても, 対照群と投与群との間に差は認められなかった。また, 血清を用いた諸測定値には, どの系統においても対照群と投与群との間に有意差はなかった。

心病変の強さは, ほぼIso 投与量と比例しており, 同一投与量において各系統間の比較をすると, DBA > BALB > C3H > ICR > C57BL の順で(図1, 2), とくにDBA では0.5mg 投与群でも重度の心病変が認められた。

病変の分布は検索したすべての系統に共通しており, 左心室遊離壁および心室中隔壁の内膜側心筋層および左心室乳頭筋にみられ, 左室側で病変が強い傾向を示した。個々の病巣は, 少数個の心筋細胞から成るものから最大30個程度の心筋細胞から成るものまで, さまざまな拡がりを示し, 多くの場合好中球および単核細胞浸潤を伴っていた(図3)。DBA では, 他の系統と異なり, 病巣に強い石灰沈着がみられた(図4)。

【考察】今回の実験で, Iso の心臓毒性に関する明らかなマウス系統差が認められた。即ち, 心筋病変は DBAマウスで最も強く, C57BL マウスで最も弱かった。このことは, Iso 誘発心筋障害が心筋細胞のcalcium overloadによる(Fleckenstein, 1983)とされていることを勘案すると, DBAマウスにおける自然発生性心臓石灰沈着症の病理発生を考える上で重要な所見であると思われる。

化学物質の毒性が使用動物の系統によって大きく異なることは, これまでもクロロホルム(Hill et al, 1975), ストレプトゾトシン(Rossini et al, 1977), 四塩化炭素(Bhathal et al, 1983)等で報告されており, 今回のIso に関する実験成績とともに, 化学物質の安全性を評価する上で非常に重要なポイントの1つと考えられる。(本実験中, 血清生化学的検査については, Bozo Research Centerの御協力によった)。



小西 登, 北堀吉映, 日浅義雄(奈良医大・一病理)

2.4-Diaminoanisole sulfate (DAAS) は毛髪染料として使用されている。これは salmonella typhimurium を用いた変異原性試験では陽性を示し、マウス及びラットを用いた長期発癌試験で甲状腺、外耳道腺、包皮腺及び陰核腺に腫瘍を誘発させることが報告されている。

著者らは甲状腺癌プロモーターの短期検索法を考案し既に数種の発現機構の異なる物質について報告している。プロモーター検索法で陽性を示した DAAS は19週間の投与時で TSH がごく軽度上昇した。今回は、DAAS の短期投与での影響について甲状腺機能ホルモンの変動や電顕及び光顕的に検討した。

実験材料及び方法

1. 試薬

2.4-Diaminoanisole sulfate (MW: 220, 27) 東京化成工業株式会社から購入

2. 動物

静岡実験動物から購入した生後5週令のWister系雄ラット36匹を1週間の予備飼育の後実験に用いた。

3. 投与方法及び期間

DAAS は経口投与及び皮フ塗布の2つの投与方法を行った。投与濃度は、経口投与0.5%で皮フ塗布はその10倍濃度を用いた。実験期間は1, 3及び6週間で屠殺観察した。

4. 検索項目

1) 甲状腺機能ホルモンの測定: 採血はすべてウレタン麻酔下で、腹部大動脈から行い、血清中 TSH, T₄ 及び T₃ を RIA で測定した。

2) Autoradiography: 体重 ϕ 当たり 1 μ Ci ³H-thymidine を腹腔内投与し、2時間後屠殺し固定包埋後サクラ NR-M₂ 乳剤で3週間の感光後汙胞上皮細胞 5,000 個以上を count し labeling index を求めた。

3) 肉眼的及び病理学的検索: すべての動物から摘出した甲状腺及び肝は重量測定後、10%ホルマリンまたは2.5%グリタル固定を施し光顕、電顕的観察に用いた。

4) 汙胞上皮細胞内の色素沈着の同定: PAS, Fontana Masson,メラニン消化試験, Grimelius, Berlin blue, Giemsa 及び Toluidine blue を施し検索を行った。

結果

1. 甲状腺重量の変化

DAAS 経口投与群の甲状腺重量は、わずか1週間の投与で約2倍に増し以後3及び6週間では約2.5倍増を維持した。皮フ塗布群はいずれの時期においても対照群と比べ明らかな変化は認められなかった。

2. 甲状腺機能ホルモンの変動

血清 TSH は1週間目で 9.9 ng/ml, 3週目は 20.2 ng/ml と高値を示し6週時では 3.2 ng/ml で対照群と比しわずかな上昇となった。T₄ 及び T₃ は TSH と相反し1週間目で低値となり以後回復した。

3. Autoradiography

³H-thymidine の labeling index は経口投与群の1週目で高値を示したが、他の群では対照群とほぼ同様であった。皮フ塗布群ではいずれの時期においても明らかな変動はみられなかった。

4. 光顕的観察

DAAS 投与群の1週目では、すでに甲状腺全体に汙胞上皮細胞が肥高シコロイドの減少した小汙胞で認められ汙胞上皮細胞内の色素沈着物の出現は3週目でみられた。この色素沈着物は Fontana Masson で黒色、またメラニン消化試験で陽性所見を示し、メラニンと考えた。

5. 電顕的観察

色素沈着物はコロイド内腔面の核周囲に強い電子密度を有する大小不整形の顆粒として認められた。

要約と考察

2.4-Diaminoanisole sulfate を経口及び皮フ塗布し次の結果をえた。

1) DAAS の経口投与での TSH の変動は、1週目から上昇を示し3週目で最高値となり以後は対照群と比べ軽度高値を維持した。

2) DAAS の経口投与による甲状腺汙胞上皮内沈着物は特染及びメラニン消化試験の結果、メラニンと考えられた。

3) DAAS の皮フ塗布による甲状腺機能ホルモンの変動、重量の増加及び汙胞上皮細胞内色素沈着は認められなかった。

木村郁夫、安藤学（愛知ガンセ研。 ウイルス）

（目的 方法）色素細胞腫ようは50魚種について報告がある。過形成の例も多い。我々の過去の実験でニベの若魚とニジマスの後期胚にMNNGやニフルビリノール（NP）を投与したとき、ニベに認められるのと同じ色素細胞腫ようの早期高率発生を、ニジマスには多病巣性過形成性皮膚色素異常の発生を高率に認めた（Proc. 11th Internatl. Symp. Princess Takamatsu Cancer Res. Fund, pp. 241-252, 1981; NCI monograph 65, 139-154, 1984）。そこで、”魚類皮膚色素細胞はある種の発癌物質に対して鋭敏に反応し、異常増殖しやすい”という作業仮説の一般性と種要因や発生段階の影響等の特殊性を検索するため、下記の各種魚類を0.5-20ppmのMNNGあるいはNP水溶液中に1-6時間、1-12回浸潤した。ニジマス：受精直後胚一ふ化2カ月の稚魚の各発生段階、アマゴの後期胚、3週令のブラテイ、ソードテール、およびそれらの種間1代雑種、3月齢の和金とメダカ、5月齢のニシキゴイ、ニベ。

（結果）和金にはMNNGを投与した50匹中の1匹に赤色素胞腫の発生があったが色素異常は認めなかった。また、ふ化後2月齢のニジマスの色素細胞は無反応であった。しかしそれら以外の全ての実験群には実験開始2-8週後から多病巣性過形成色素異常の発生が高率にあり、そして、ニベ、ブラテイ、ソードテールとその種間雑種およびメダカには3-12カ月後に色素細胞腫ようが発生した。ニジマスの胚一ふ化直後稚魚、アマゴの胚、5か月齢のニシキゴイにMNNG, NPを投与したときには、色素細胞過形成の発生は早期にあったにもかかわらず2-3年の観察中にそれらが悪性腫ようとして増殖することはなかった。しかしその様な色素異常が少なくとも腫よう性変換と関連した異常であることはMNNGやNPによって誘起された不可逆的な変化であること、正常部皮膚の鱗に

おいては大きさや型の揃ったメラノフォアがほぼ等間隔に配列していたのにたいして異常部分の鱗を顕微鏡下で観察すると大小不同で形も不整なメラノフォアがあたかもcontact inhibition能を喪失したin Vitro 培養細胞のように重複錯綜していたことによって示唆された。組織学的にはその様な異常は色素細胞の軽度な肥厚であった。

長期間飼育した実験群の全ての魚種には肝臓、消化管、腎臓、生殖腺、皮膚、口くう、えら、鼻くう、皮下間葉、骨、末梢神経等の腫よう発生がそれぞれ種特異的にみとめられた。

（考察）以上の結果は多くの魚種の皮膚色素細胞は程度の差こそあれ発癌化学物質に対する異常増殖感受性を有し、魚類を用いた発癌実験および環境発癌研究において腫ようのみならず、皮膚の色素異常に着目することが有効であること、機序については不明な点が多いが魚類の遺伝的背景のほか発生段階、色素細胞の分化の程度が関係することを示唆する。

なお、我々の他の実験においてMNNG, NPのほか、MNUとDMBAとは色素細胞の異常増殖（過形性、癌）を誘発したが、DMNAの投与は無効であった。

北村 均・伊藤 隆明・蟹沢 成好(横浜市大・医・病理)

我々は肺腫瘍発生における無線毛細気管支上皮(Clara)細胞の役割に注目して研究しており、既にglycerolの経口または皮下投与によりマウス末梢気道において選択的にClara細胞に肥大が惹起されること、さらにglycerol経口投与により4NQO誘導肺腫瘍発生が増強されることを報告した。今回glycerolの経口投与により生じたマウス肺Clara細胞の微細形態変化を形態計測法により解析した。

材料と方法: 6週齢、雄、ddYマウスを用いた。実験群では5% glycerol水溶液を飲料水として自由摂取せしめ、実験開始後1、2、4、8週後に各5匹を屠殺検索した。屠殺時1% glutaraldehyde溶液を25cm水圧下に経気管的に肺内に注入、さらに肺を同溶液内で2~12時間固定した。左肺肺門部を通る前額断面から肺組織を採取しosmium後固定後樹脂包埋、各動物1~2個の細気管支を電顕で観察した。なお対照として6~14週齢、無処置マウス計10匹を用いた。

形態計測: 対照群、glycerol 2週投与群、同8週投与群から各3匹を無作為に抽出、以下の形態計測を行なった。細気管支を含むblockを1匹当たり各3個無作為に抽出、超薄切片を作製し電顕で観察した。胞体が細気管支内腔に面し、基底膜に接しかつ核を切片上にもつ全てのClara細胞を3,300倍で写真撮影し、これを正確に10,440倍で印画紙に焼き付け、同時にmultipurpose test grid (grid長1cm)を重複焼き付けた。各Clara細胞ごとにpoint count法により細胞構成各成分のhit point数を出し、これから各成分の切片上の総面積(profile area)を算出した。各動物を実験単位として統計的に分析した。

成績: glycerolを2~8週間投与したマウスのClara細胞は種々の程度に胞体が腫大し、胞体内では滑面小胞体の増生が著明であった。また対照動物のClara細胞には殆どみられないcrisetaeの明瞭な細長い糸粒体の出現が目立った。point count法で求めたClara細胞の各成分のprofile areaを表に示す。glycerol投与の結果、明らかに細胞全体が増大しているが、核の大きさは各群間に差はなく、胞体のみ増大を示した。この増大は主として滑面小胞体の著しい増加によることが証明された。また細胞当たりの糸粒体と分泌顆粒の面積もglycerol投与により増加していた。

考案: 今回、我々はglycerol経口投与によるマウスClara細胞の腫大を微細形態変化より捉えるべくpoint count法による形態計測を用いて解析した。細胞構成成分の量的変化を切片上における各成分のprofile areaとして表現し、各群間の差を統計的に比較した。肺の固定など標本作製を一定条件下に行ない、写真の焼き付けはcalibrationにより均等倍率で行なうなど誤差を最小限にとどめる努力を払った。なお連続厚切り切片の光顕観察からClara細胞の核径は各群間に差がないことを確認しており、電顕写真から得られた本成績の妥当性が強く支持された。point count法の原理に基づくと、細胞構成各成分の面積比はその容積比に等しいとされるので、本成績にみられた変化は各成分の容積の変化を正確に反映していると考えてよい。形態計測法は主観的に観察された形態変化を数量的に表現し、統計処理など客観的分析を可能にする。また生化学その他の方法による分析結果との対比など応用範囲は広く、形態学の重要な方法論の一つである。

Profile Area of Cell Components of Mouse Clara Cells (Mean±S.D., μm^2)

Cell Component	Treatment			Pairwise Comparisons		
	Control	Glycerol 2wk	Glycerol 8wk	0 vs 2	0 vs 8	2 vs 8
Entire Cell	85.58±6.21	100.72±12.38	104.85±10.41	p<0.05	p<0.05	
Nucleus	20.17±1.93	21.74±2.53	22.34±2.40			
Cytoplasm	65.40±5.60	78.98±10.78	82.50±9.19	p<0.05	p<0.05	
Smooth ER	10.00±2.37	30.44±4.22	32.97±6.68	p<0.01	p<0.01	
Rough ER	1.51±0.89	2.84±1.38	1.51±0.52	p<0.01		p<0.01
Mitochondria	13.97±1.84	16.05±2.44	22.13±5.10		p<0.05	p<0.05
Granules	0.49±0.35	1.21±0.65	0.91±0.50	p<0.01	p<0.05	
Golgi Complex	1.00±0.65	1.74±0.75	1.29±0.73			

These values are based on n=9 location/animal combinations per group, and were derived from 98 cells (control) or 101 cells (treatment group) studied.

橋本 和夫、黒坂 葉子 (金沢大・医・衛生)

Acrylamideとその誘導体には、神経障害性または精巣障害性を示すものがある (Hashimoto et al. 1981)。我々は今回、上記誘導体8種類について、マウスへの腹くう内投与または皮膚塗布後、肺腫瘍形成性を認めたので報告する。各種化学物質による、マウス肺腫瘍形成に関しては、すでに多くの知見があるが、今回の誘導体を含め、Acryl 系化合物についての報告はまだ見られていない。

[材料と方法]

動物: ddY 系雄マウス (実験開始時5週令)。

Acrylamide誘導体: Acrylamide (AM)、Crotonamide (CAM)、N,N-dimethylacrylamide (DMA)、N-hydroxymethylacrylamide (HMA)、N-isopropylacrylamide (IPA)、Methacrylamide (MTA)、N-methylacrylamide (MAM)、N,N'-methylene-bis-acrylamide (MBA)。

腹くう内投与: 各誘導体の生食水溶液を、予めマウスについて求めた経口 LD₅₀ の半量で、1日おきに5回注射投与。

皮膚塗布: Initiation; 各誘導体の acetoneまたはethanol 溶液を、LD₅₀ の半量、1日おきに週3回、2週間、背部の剃毛皮膚に注射器で塗布。Promotion; TPA (12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate) 1.0μg/0.2ml acetone 溶液を、1日おきに週3回、20週間同上部位に塗布。

対照群: 腹くう内投与では生食水を投与。皮膚塗布では Initiation 時には acetone (10匹) または ethanol (5匹) を、Promotion 時には acetone を塗布。

観察: 腹くう内投与または皮膚塗布実験開始後、1年間普通食 (オリエンタル酵母株FR-I) で飼育。水は水道水を自由に与えた。剖検: 肺および腹くう内臓器を肉眼で検査。肺は常法に従って固定後、光顕標本を作成。

[結果]

1. 腹くう内投与群

Acrylamide誘導体投与群では、肺表面に白色、境界の明瞭な腫瘍形成が高率に見られた。各誘導体の肺腫瘍発生率を表1にまとめて示す。腫瘍径は1mm以下から約10mmで、個数はマウス1匹当たり2乃至3個。小数例では、小型のものが多数発生し、計数不能であった。対照群では10匹中腫瘍形成は1例もなかった。

2. 皮膚塗布群

腹くう内投与群よりは一般にやや低率であるが、誘導体投与群に先と同様の肺腫瘍発生が見られた。腫瘍発生率を表1

にまとめて示す。

3. 肺の病理変化

肺の腫瘍病変部に見られた組織変化は、誘導体の投与方法や誘導体の種類によって、特に大きな違いはなかった。観察された変化の主なるものを表2にまとめて示す。

Hashimoto et al. (1981) Arch. Toxicol. 47, 179-189

表1 Acrylamide 誘導体によるマウス (ddY) の肺腫瘍発生率

誘導体	腹くう内投与		皮膚塗布	
	発生数	(%)	発生数	(%)
Saline	0/10	(0)	-	
Acetone	-		0/10	(0)
Ethanol	-		0/5	(0)
AM	11/13	(73.3)	2/14	(14.3)
CAM	8/12	(66.7)	7/14	(50.0)
DMA	2/11	(18.2)	2/15	(13.3)
HMA	2/9	(22.2)	4/13	(30.8)
IPA	8/9	(88.9)	9/11	(81.8)
MTA	11/13	(84.6)	21/27	(77.8)
MAM	11/14	(78.6)	8/13	(61.5)
MBA	7/12	(58.3)	8/9	(88.9)

実験開始時マウス数: 対照群10匹または15匹; 誘導体投与群15匹 (MTAのみ30)

表2 肺の主なる組織変化

1. alveolar-lining type of adenoma
2. alveolar-lining type of adenoma with lipid pneumonia
3. papillary adenoma
4. papillary adenocarcinoma
5. cystopapillary adenocarcinoma
6. differentiated adenocarcinoma
7. low differentiated adenocarcinoma

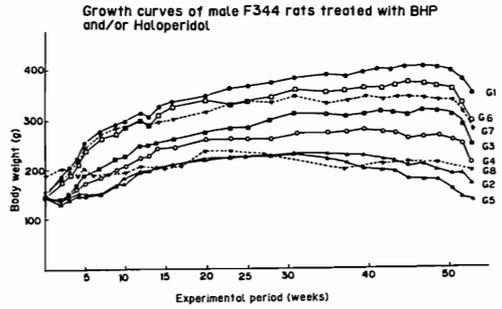
ラットにおけるN-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine (BHP)肺発癌
 に対するHaloperidol(HL)の影響

○横瀬喜彦・山本一彦・中島 啓・白岩和巳・小西陽一(奈良医大・がんセ・腫瘍病理)

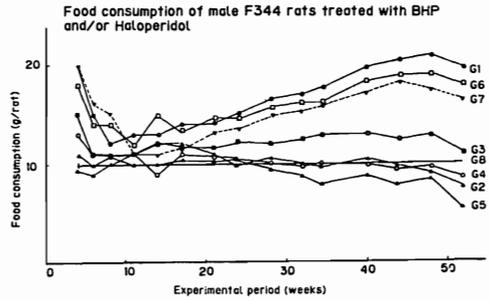
HLは、dopamine receptor blockerで、ラットの筋肉内へ注射すると、血清中のprolactin値を上昇させるとされている。今回、我々は、HLのBHPによる肺発癌に対する影響を検索したので報告する。

動物は、6週齢のFischer系雄ラットを用い、各群25~30匹として、以下の8群を作製した(図1)。第1群は無処置群、第2群は、0.05% HL含有食(HL食)投与群、第3から5群は、体重kg当たり1gのBHPを1回腹腔内へ投与後、それぞれ、0.0125%、0.025%、0.05% HL食投与群、第6、7群は、それぞれ、体重kg当たり1g及び3gのBHPを投与した群、第8群は、体重kg当たり1gのBHPを投与後、ラット1匹当たり1日10g(第2から5群の摂取量に調節した値)の基礎食を投与した群とした。前実験期間は55週とした。その結果、第2、3、4、5、8群においては体重増加の抑制がみられ(図2)、また、第2から5群においては飼料摂取量の減少がみられた(図3)。肺腫瘍の発生頻度は、第1から8群では、それぞれ、5、0、33、18、0、71、76、29%であった(表1)。第5群のそれは、第8群のそれに比べ、有意に低値を示していた。

以上の結果より、HLは、ラットにおけるBHP肺発癌に対して、抑制的に働くことが示唆された。

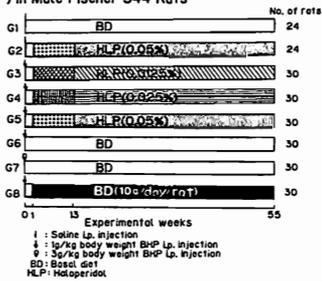


(図2)



(図3)

Experimental Design for Effect of Haloperidol on Lung Carcinogenesis by N-Nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine (BHP) in Male Fischer 344 Rats



(図1)

Incidence of lung tumors in male F344 rats treated with Haloperidol and/or BHP

Group Treatment	No. of rats with tumors(%)	Incidence (%)				
		Hyperplastic	Adenoma	Adeno-carcinoma	Adeno-squamous carcinoma	Bronchial region Papilloma
1 Saline+BD	1/30 (3)	1 (3)	0	0	0	1 (3)
2 Saline+HL-P(0.05%)	0/16 (0)	2 (13)	0	0	0	0
3 BHP(1g)+HL-P(0.0125%)	9/37(24)	11(41)	2 (7)	2 (7)	1(4)	8(22)
4 BHP(1g)+HL-P(0.025%)	3/26(11)	11(39)	1 (4)	2 (7)	0	2 (7)
5 BHP(1g)+HL-P(0.05%)	0/15 (0)*	1 (7)	0	0	0	0
6 BHP(1g)+BD	17/24(71)**	9(38)	3(13)	1 (4)	0	17(71)**
7 BHP(3g)+BD	12/17(71)**	9(53)	3(18)	2(12)	0	12(71)**
8 BHP(1g)+BD(10g)	7/24(29)	8(25)	2 (8)	0	0	8(21)

*: 0.05-p compared to Group 8.
 **: 0.05-p compared to Group 1, 2, 3, 4, 5 and 8.

(表1)

○香川雅孝, 広瀬雅雄, 増井恒夫, 宇和川 賢, 伊東信行 (名市大・医・一病)

〔目的〕

抗酸化剤であるbutylated hydroxyanisole (BHA)をラットに投与すると早期から前胃に強い増殖性病変が発生し、さらに長期に投与すると癌が発生するが、その発癌作用は20~30%程度と、早期の強い変化に相応する程強くない。今回は早期に発生する増殖性病変と発癌との関連を追究する目的でこの病変の可逆性、非可逆性について検討を加えた。

〔方法〕

実験はFig. 1に示した通りで、6週令のF344雄ラット

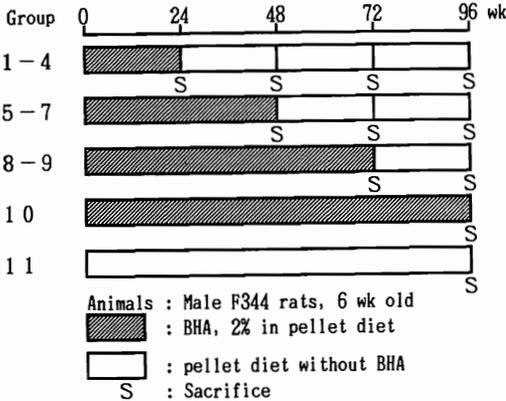


Fig. 1. Experimental design

160匹を11群に分け、2%の BHA混入飼料を1~4群は24週、5~7群は48週、8~9群は72週与えた後基礎食にもどして96週まで飼育した。また、10群は BHA混入飼料を96週まで連続して与え、11群は基礎食のみの対照群とした。各群とも BHA投与中止時、およびその後24週毎に経時的に屠殺し、前胃の増殖性病変について病理組織学的に検索した。前胃病変は病理組織学的に、上皮が瀰漫性に上方に増殖する単純性過形成 (SH)、乳頭状に上方へ増殖する乳頭状過形成 (PH)、基底細胞が下方に増殖する基底細胞過形成 (BCH)、および扁平細胞癌 (SCC) に分類した。なお、PHには一般的に乳頭腫と呼ばれる変化を含んでいる。

〔結果および考察〕

Table 1 に示すように、BHAを24, 48, 72週投与するとSH, PHおよび BCHが発生したが、SHとPHは BHA投与中止後24週ですでに消失していた。一方、BCHは BHA投与中止後も長期にわたって存続し、その存続率は BHAの投与期間に依存して増加した。

従って、BHAによるラット前胃上皮の上方への細胞増殖 (SHおよびPH) は反応性の過形成で可逆性変化であり、一方、下方への基底細胞増殖 (BCH) は非可逆性で、本病変がラット BHA前胃発癌における前癌変化である可能性が示された。

Table 1. Incidence of forestomach lesions in F344 rats exposed to BHA

Group	Treatment	No. of Rats ^a	No. of rats with lesions (%)			
			SH ^b	PH ^c with BCH	BCH ^d alone	SCC ^e
1	24wk BHA	10	10(100)	10(100)	0(0)	0(0)
2	24wk BHA → 24wk BD ^f	9	0(0)	0(0)	4(44)	0(0)
3	24wk BHA → 48wk BD	9	0(0)	0(0)	3(33)	0(0)
4	24wk BHA → 72wk BD	18	0(0)	0(0)	5(28)	0(0)
5	48wk BHA	10	10(100)	10(100)	0(0)	0(0)
6	48wk BHA → 24wk BD	10	0(0)	0(0)	7(70)	0(0)
7	48wk BHA → 48wk BD	19	0(0)	0(0)	12(63)	0(0)
8	72wk BHA	10	10(100)	10(100)	0(0)	0(0)
9	72wk BHA → 24wk BD	18	0(0)	0(0)	17(94)	1(6)
10	96wk BHA	18	18(100)	18(100)	0(0)	3(17)
11	96wk BD	18	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

^a Number of rats surviving at the time of sacrifice

^b SH : simple hyperplasia

^c PH : papillary hyperplasia

^d BCH : basal cell hyperplasia

^e SCC : squamous cell carcinoma

^f BD : basal diet

○青木豊彦, 立松正衛, 増田あつ子, 広瀬雅雄, 白井智之 (名市大・医・一病)

ラットMNNG胃癌発生過程において、病理組織学的変化より先行し、免疫組織化学的に早期に検出される Pepsinogen isozyme Pgl低下幽門腺(pyloric gland with low Pgl content 以下PLPgと略す)の出現頻度は、MNNGの用量に相関し、経時的に増加することから、胃癌の putative preneoplastic change と考えられている。今回、我々は、このPLPgの出現率と発癌率の相関の有無を5系統のラットを用いて検討した。また、この結果より、選択したラット系統を用いて、PLPgを指標とした胃癌発癌物質およびプロモーターのin vivo 中期検索法の開発を目的として、二段階発癌による検討を行った。

方法：(実験1)7週齢のSD, WKY, Lewis, WistarおよびF344ラットの各々50匹を用い、100mg/ℓのMNNGを飲料水として30週間投与し、経時的に10, 30および50週で屠殺した。対照として、10匹は通常の飲料水を与え、10および50週で屠殺剖検した。胃を摘出し、Sublimate-formaldehyde固定後、病理組織学およびPLPgを免疫組織化学的に検索し、幽門腺100個あたりのPLPgをカウントしPLPg indexとした。(実験2)7週齢雄のWKYラット225匹に160mg/kg b.w. のMNNGを単回経口投与し、2週後、1群は胃癌発癌物質として100mg/ℓのENNGを飲料水として、2群は胃癌発癌プロモーターとしてタウロコール酸ナトリウム(Na-TC)を0.25%含有飼料として与え、3群は対照とした。動物は、8, 12, 16, 20, 24週で屠殺し、実験1と同様、病理組織学およびPLPg indexを検索した。

結果：(実験1)PLPg indexは、実験の経過とともに各系統で増加し、特に、SD, WKY, Lewisの3系統が高値を示したのに対して、F344は最も低値で推移し、Wistarがその中間に位置した(表1)。病理組織学的に、粘膜

表1 各ラット系統におけるPLPg indexの経時的変化

群	ラット系統	PLPg index ^{a)}		
		10週	30週	50週
1	SD	3.0±0.4 ^c	14.3±1.6 ^{d,e}	18.0±1.6 ^{d,e}
2	WKY	3.4±0.5 ^c	13.8±1.5 ^{d,e}	17.4±1.5 ^{d,e}
3	Lewis	3.7±0.5	11.3±1.3 ^{d,f}	16.4±1.8 ^d
4	Wistar	2.4±0.4	7.4±1.0 ^b	11.9±1.6 ^c
5	F344	1.4±0.4	4.1±0.7	6.4±0.6

^{a)} Mean±SD

^{b)} p<0.05, ^{c)} p<0.01, ^{d)} p<0.001(対5群)

^{e)} p<0.05, ^{f)} p<0.01(対4群)

過形成は、F344を除いて10週よりみられ、各系統とも経時的に増加した。一方、腺腫様過形成および腺癌は、30週より認められ、50週では、腺癌がSD, WKY, Lewisの3系統で高率に出現し、Wistar, F344では低率であった(表2)。また、腺腫様過形成、腺癌を形成している幽門腺型細胞では、PLPgと同様、Pg 1活性の明らかな低下がみられた。

表2 50週における前癌および腫瘍性病変の出現頻度

群	ラット系統	有効匹数	過形成	腺腫様過形成	腺癌
1	SD	15	15(100)	2(13)	9(60) ^a
2	WKY	12	12(100)	1(8)	8(67) ^a
3	Lewis	15	15(100)	5(33)	8(53) ^a
4	Wistar	13	13(100)	2(15)	3(23) ^b
5	F344	18	18(100)	8(44)	1(6)

^{a)} p<0.01(対5群)

^{b)} その他に肉腫と血管肉腫を1例ずつ認める

(実験2)病理組織学的に、粘膜過形成は、1群では12週から、2群では16週から、対照の3群では20週より出現し、経時的に増加し、1群では16週より、2群では20週で、3群に比べ有意に発生が高かった。また腺腫様過形成は20週より、腺癌は24週でいずれも1群にのみ認められた。一方、PLPgは、各群とも8週より、2群は16週より有意に(P<0.05-0.001)PLPgの形成を促進した(表3)。

表3 PLPg indexの経時変化

群	処置	PLPg index ^{a)}				
		8週	12週	16週	20週	24週
1	MNNG→ENNG	1.3±0.4*	2.9±1.4**	3.7±0.9***	5.7±2.3***	6.1±1.9***
2	MNNG→Na-TC	0.9±0.4	1.7±0.4	2.6±0.9***	2.2±0.9**	2.3±0.6*
3	MNNG単独	1.0±0.5	1.6±0.6	1.6±0.6	1.3±0.5	1.6±0.7

^{a)} Mean±SD

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001(対3群)

要約と考察：MNNGラット胃癌発生過程における腫瘍性病変の出現頻度とPLPg indexの間には、極めて明瞭な相関関係が認められ、胃癌発生過程の有益なmarkerとなるものと考えられた。また、PLPgを検索指標とすれば、胃癌発癌物質およびプロモーターは16-20週の比較的短期間に検出可能であることが示唆された。

○真板敬三, 中島信明, 小坂忠司, 白須泰彦 (残留農研)

ある薬物を前処置あるいは同時に投与することにより、他の薬物の毒性を変化させることが良く知られている。農薬は食品を通じ摂取される以外にも、水、空気等種々の経路により人間に摂取される。このため、農薬の毒性を考える場合には、我々の周囲にある生活関連物質との関連を考慮する必要がある。アルコールはMFO 活性の誘導、GSHの消費等により他の薬物の毒性を修飾することが知られているが、我々の日常生活において飲酒あるいは料理を通じ慢性的にかなりの量が摂取されているものである。とくに農薬の散布現場ではアルコールと農薬との接触が多く、両者の毒性の関係が問題になろう。我々は農薬と生活関連物質の毒性における関連を検索する第一歩として、アルコール摂取と農薬毒性の関係に着目した。今回はその予備的検討として、まず、液体飼料による慢性アルコール摂取により、農薬の毒性が実際に修飾されるか否かを検討した。

方法：4週齢の雄性F344ラット30匹を、1週間の馴致期間後に3匹/ケージに分けた。その後動物に1週間液体飼料（アルコール区、オリエンタル酵母工業K.K.）を与えた後2群に分け、18匹にはそのまま液体飼料を給餌し、残り12匹にはエチルアルコールを5%（重量比）に添加し投与した。3週間後、動物を1日絶食後6群に分け農薬を投与し、さらに1日液体飼料のみを与えた後に採血し剖検した。農薬は20%MO乳剤；2,4,6-trichlorophenyl 4'-nitrophenyl ether (chlornitrofen), およびリン剤としてTOCP原体；tri-ortho-cresyl-phosphateを選択した。投与量は20%MO乳剤は800mg/kg, TOCPは1,500mg/kgで、強制経口投与により与えた。試験群は液体飼料対照群 (Cont), 液体飼料+MO群 (C-MO), 液体飼料+TOCP群 (C-TOCP), および、アルコール添加飼料対照群 (A1), アルコール添加飼料+MO群 (A1-MO), アルコール添加飼料+TOCP (A1-TOCP) であった。

結果：アルコール添加飼料を与えられた動物は7日目頃より被毛の光沢を失い、呼吸は微かにアルコール臭を呈した。14日目頃より動物の衰弱は著しく貧血症状を呈したが、外部刺激に対してはかえって敏感になった。3週間後絶食のため飼料を取り去り、4時間程して少量のアルコールを噴霧したところ、3匹が痙攣、ジャンプ、泣鳴を呈し斃死した。アルコール添加飼料群の体重は

低く、無添加群に比し42%の抑制を示した。飼料摂取量も同様に42%程度低下した。血液学的検査ではC-TOCP群と全てのアルコール添加飼料群で血小板数が低下した。血液生化学的検査の結果を以下に表示する。

群	検査動物数	AIP (U/l)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GGTP (U/l)
Cont	6	972 ^a	43	16	11.1
A1	2	108 ^b	3	2	4.5
		764	86	19	4.7
C-MO	6	49	12	4	0.6
		888	57	18	7.1
A1-MO	3	107	16	3	1.8
		664	218	34	7.5
C-TOCP	6	19	116	10	1.2
		1336	253	366	8.4
A1-TOCP	4	232	131	378	2.4
		654	132	52	8.4
		117	32	15	2.8

^a ; 平均値 ^b ; 標準偏差

C-MOとA1-MOを比較すると、後者においてGOT, GPTが2~4倍高く、アルコール投与によりMOの毒性が増加されたことを示していた。一方、C-TOCPとA1-TOCPを比較すると、後者においてAIPおよびGOTは1/2, GPTは1/7と低く、アルコール投与によりTOCPの毒性が軽減されていることを示してした。これは以下に示す病理組織学的検査においても認められた。

検査動物数	群					
	Cont 6	A1 2	C-MO 6	A1-MO 3	C-TOCP 6	A1-TOCP 4
肝	小葉中心帯肝細胞空泡化	0	2	0	0	0
	小葉中心帯肝細胞腫大	0	0	0	3 *	0
臓	小葉周辺帯肝細胞腫大	0	0	0	0	6 *
	小葉周辺帯肝細胞壊死	0	0	0	0	6 *
	小葉周辺帯単核細胞浸潤	0	0	0	0	6 *

* ; p < 0.05

アルコール投与によりMO投与群では小葉中心帯肝細胞腫大が出現し毒性が増強したことは明らかであった。一方、TOCP投与群では小葉周辺帯肝細胞壊死および小葉周辺帯における単核細胞浸潤が消失し、毒性が軽減されたことを示していた。

清水 昭男^{1),2)}、井上 達²⁾、蟹沢 成好²⁾ 1) 神奈川がんセ、臨床研 2) 横浜市大、病理

Pirimidine analogueのBromodeoxyuridine (以下BrdUと略)は生体内ではDNA合成に際しS期細胞に取り込まれる。1982年、Gratznerらにより開発された抗BrdUモノクローナル抗体を用いることにより、細胞内に取り込まれたBrdUを免疫組織化学的に検出することが可能となり、tritiated-thymidineを用いたオートラジオグラフィに代わって、各種の細胞動態の観察に用いられつつある。今回BrdU-抗BrdU法の肝臓への応用を探る目的で、四塩化炭素投与後のマウス肝の細胞動態を本法により観察した。

[材料と方法]

動物：C57BL/6Nマウス、10-12週齢、1群3-4匹

薬剤：四塩化炭素；オリーブ油にて10倍希釈、

BrdU；RPMI1640にて1000倍希釈

投与量：四塩化炭素；体重1kg当り1ml、経口投与

BrdU；体重1kg当り10mg、経尾静脈投与

投与スケジュール：

1：BrdU単回labelling

四塩化炭素投与後1日目から5日目まで連日、以後7、10、15、30日後の各時点でBrdUを投与し、その30分後に脱血屠殺。

2：BrdU pulse labelling

四塩化炭素投与後2、3、4、5、7日後に屠殺する各群につき、12時間間隔で3回及び7回(ただし2日後の群については5回)BrdUを投与。最終のBrdU投与30分後に脱血屠殺。

固定・染色：

肝を70%エタノール固定。パラフィン包埋。

脱パラ後、4N塩酸にて20℃、20分間前処理。

一次抗体として抗BrdU抗体を用いた通常のABC法によりBrdUを免疫組織化学的に検出。

同時に近接した切片をHE染色にて観察。

[結果]

HE染色像では四塩化炭素投与後2日後よりわずかに凝固壊死巣が出現した。3日後にはその範囲及び程度は最大となり、centrilobular zoneを中心に広範な壊死像が観察された。以後、壊死巣の修復は急速に進み、5日目以降では既に壊死像はほとんど認められなかった。

BrdU陽性像は肝細胞の核に一致して認められ、主として壊死巣の周囲に散在性に見られた。特定の集団は観察されなかった。単回labellingでは強拡10視野当りの平均陽性細胞数は、四塩化炭素投与後1、2、3、4、5、7、10、15、30日後にそれぞれ1.0、168.5、206.3、97.3、17.0、2.3、0.0、0.0、0.0個と四塩化炭素投与3日後にピークに達し、以後急速に減少し、壊死の消長とほぼ同様の推移を示した。また同じく強拡10視野当りの平均核分裂像数はそれぞれ1.0、1.7、8.7、4.0、1.3、0.5、0.0、0.0、0.0個であり、両者を比較すると、推移の傾向は同様であるもののBrdU陽性細胞数はピーク時で核分裂像数の約20倍に達した。

pulse labellingにおいては、BrdU陽性細胞数は3回label、7回labelの各々につき、四塩化炭素投与2日後86.3、65.0個、3日後277.3、298.5個、4日後218.0、133.0個、5日後67.3、82.0個、7日後4.8、49.3個であった。

[まとめ]

BrdU-抗BrdU法を用いた細胞動態の解析は放射性物質を用いないため、特殊な施設を要せず、簡便かつ短時間で可能なため、臨床的応用を含めた幅広い利用が期待されている。今回の研究は本法の肝細胞動態解析への応用の可能性を探る目的で、よく知られた肝毒性物質である四塩化炭素を用いて行った。

単回labellingの結果からあきらかな如く、BrdU陽性細胞数の増減は、壊死の消長と一致し、一方、核分裂像数の増減ともほぼ同様の傾向を示したが、より鋭敏な肝細胞動態の指標となり得ることが示唆された。現在in vitro法による肝生検材料への応用を検討中である。

しかしながら、pulse labellingにおいては、今回の実験結果の解析は困難で、結果の一部は同一の細胞が複数回分裂したとすることで説明可能と思われるが、BrdU自体の肝毒性、DNAからのBrdUの排除機構、壊死によるBrdU陽性細胞の脱落などの要素が複雑にからみあっていると思われる。現在持続labelling等を含めさらに検討中である。

○泉 啓介¹、松本 耕三²、大塚 久¹（徳大医・二病理¹、動物実験²）

目的：

北大理学部で劇症肝炎発症ラットとして樹立された LECラットの肝病変は肝発癌剤により比較的早期に誘発される肝病変に類似した点が多い。そこで黄疸発症前、発症後の LECラット肝と 2-アセチルアミノフルオレン（2-AAF）、3'-メチル-4-ジメチルアミノアゾベンセン（3'-Me-DAB）投与によって引き起された F344 ラット肝病変を病理組織学的に比較し、免疫組織化学的に GSTP、 γ -GIP 染色を施し、また抗 BrdU 抗体を利用して S 期細胞の測定をし、比較検討した。

材料と方法：

LECラットは黄疸発症前（生後約 2ヶ月）1 匹、発症後数日以内（生後 6ヶ月以内）4 匹を、そしてコントロールとして肝炎を発症しないとされている LEAラット（生後約 6ヶ月）1 匹を用いた。これらのうち一部は屠殺の 1 時間前に BrdU（20mg/kg）を腹腔内投与した。

6 週令の雄性 F344 ラットを用い、Group 1：0.04% 2-AAF 粉末食（4 匹）、Group 2：0.06% 3'-Me-DAB 粉末食（6 匹）、Group 3：基礎食（3 匹）を連続投与し 2, 4, 8 週で屠殺した。なお屠殺 1 時間前に BrdU を腹腔内注射した。

肝は緩衝ホルマリン、95% エタノール固定しパラフィン包埋した。GSTP（抗体は弘前大・佐藤教授より）、 γ -GIP（抗体は徳大酵薬研・松田助教授より）、BrdU 染色はいずれも ABC 法を用いた。

結果：

LECラット肝は黄疸発症前は、門脈周囲域および中間帯の肝細胞、核の大型化、軽度の肝細胞原形質の空胞変性が見られた。GSTP 陽性細胞が小葉内にび慢性に認められ、門脈周囲域から中間帯にかけての毛細胆管域に γ -GIP 陽性であった。黄疸発症後は更に肝細胞の腫大が顕著となり megalocytic degeneration を示した

。散在性に肝細胞壊死、クッパー細胞の動員が見られ、門脈周囲域にはいわゆる oval cell の増殖が見られた。GSTP 陽性細胞がび慢性に見られ、加えて数個の肝細胞よりなる GSTP 陽性巣が見られた（4 匹中 2 匹）。また別の 1 匹には小増殖巣や cholangiofibrosis がわずかに見られた。S 期細胞は変性を示さない小型の肝細胞やクッパー細胞、oval cell に多数見られた。

2-AAF 投与ラットでは黄疸を呈することはなく、4 週以降、oval cell の増殖が非常に高度であったが、megalocytosis は軽度であった。4 週以降、小増殖巣が出現した。GSTP は 2 週では散在性に、4 週以降では小増殖巣および oval cell が陽性を示した。 γ -GIP は 2 週では oval cell および門脈周囲域にわずかに陽性であった。4 週以降では、小増殖巣も陽性になった。oval cell および肝実質細胞に S 期の細胞が多数見られた。

3'-Me-DAB 投与 では、基本的には 2-AAF 群と変らなかったが megalocytosis がやや目立った。しかし LECラットほど強いものではなかった。4 週では GSTP、 γ -GIP 陽性結節が多数出現し、8 週では cholangiofibrosis が目立った。主として胆管上皮細胞、oval cell に S 期の細胞が多数見られた。

考按：

肝発癌剤投与によってラット肝には比較的早期に megalocytosis や oval cell 増殖が見られ、また GSTP 陽性病巣が出現することは LECラット肝に類似していた。しかし LECラットは黄疸を呈すること、門脈域から始まる肝細胞変性が高度であることは異なる変化であった。LECラットにおける GSTP 陽性小病巣の出現は前癌性変化を疑わせる病変と考えられた。

○中野渡 純一, 瀧 豊彦, 本岡 覚, 青木豊彦, 細川 暁, 築館一男, 大郷利治 (エーザイ 安全研)

新規の化学構造を有し、高脂血症および動脈硬化症治療剤として開発中の56JC67はイヌでは4週間投与により肝細胞のスリガラス様変化、電顕的には滑面小胞体の増生さらにチトクロームP450量の増加など薬物代謝酵素の誘導に伴う変化が認められた。いっぽうラットでは1週間および4週間の投与により肝重量の増加、組織学的に肝細胞の腫大および細胞質の好酸性化、電顕的にペルオキシゾームの増生がみられ、clofibrateなど既存の脂質低下剤と同様の変化が観察された。ペルオキシゾームの増生をきたすclofibrateはラットで肝癌を誘導することが知られていることから、今回我々はclofibrateと同様の変化のみられた56JC67につき、ラット肝の前癌病変である glutathione S-transferase P型陽性細胞巢の発生を指標とした発癌物質の中期検索法を用いてその作用を検索した。

方法：7週齢F344雄ラット195匹を用い、2群～5群にはDEN 200mg/kgを1回腹腔内投与し、2週後より56JC67を0.01%、0.03%、0.1%および0.3%の各濃度で6週間基礎飼料に加えて投与した。6群～9群は生食を1回腹腔内投与後2群～5群と同様の濃度で56JC67を投与した。1群は DEN投与後基礎飼料を与えた。DEN投与3週間後に2/3肝部分切除を行ない、全経過8週で動物を屠殺、肝を摘出した。肝は10%中性緩衝ホルマリン溶液にて固定後パラフィン切片を作製し、出現した直径0.2mm以上のGST-P陽性細胞巢の個数と面積を画像解析装置により計測した。

結果：GST-P陽性細胞巢の個数および面積はそれぞれ1群；5.80±2.49, 0.46±0.24, 2群；5.82±2.42, 0.42±0.22, 3群；5.42±2.64, 0.44±0.29, 4群；4.84±2.17, 0.43±0.26, 5群；4.27±2.05, 0.37±0.18 で5群では有意(P<0.05)にGST-P陽性細胞巢の個数が減少した。生食投与の6群～9群ではいずれもGST-P陽性細胞巢は認められなかった。

以上ペルオキシゾームの増生をきたす脂質低下剤56JC67はDENにより誘発されるラット肝GST-P陽性細胞巢の発生に対し促進効果を有しないことが示唆された。

會員名簿

正會員 83—106

會員 107—110

贊助會員 111—113

賛助会員名簿

会 社 名	住 所	連 絡 者 名
旭化成工業株式会社	〒416 静岡県富士市鮫島2-1	大石 順一
味の素株式会社	〒210 川崎市川崎区鈴木町1-1	高崎 豊
アップジョンファーマ シューティカルズ リミテッド	〒370 群馬県高崎市大八木町168	佐久間 貞重
株式会社池田理化	〒101 千代田区岩本町2-15-12	池田 千代
エセックス日本株式会社	〒541 大阪市東区淡路町1-22坂本ビル	白橋 賢二
株式会社エルマ	〒101 千代田区岩本町1-5-8	小沢 正尚
株式会社大塚製薬工場	〒772 鳴門市撫養町立岩字芥原115	川口 義郎
科研製薬株式会社	〒426 静岡県藤枝市源助301	葛生 幸男
株式会社環境保健生物 研究センター	〒529-17 滋賀県甲賀郡水口町大字宇川字稲場 555	安平 公夫
キッセイ薬品工業 株式会社	〒399-83 長野県南安曇郡穂高町大字牧 2320-1	内藤 惇
杏林製薬株式会社	〒329-01 栃木県下都賀郡野木町野木字御手洗 2399-1	阿部 泰夫
協和醸酵工業株式会社	〒755 山口県宇部市大字藤曲2548	原 卓司
興和株式会社	〒189 東村山市野口町2-17-43	谷 英郎
サクラ精機株式会社	〒103 中央区日本橋本町3-9-1	岩 楯 好 治
参天製薬株式会社	〒533 大阪市東淀川区下新庄3-9-19	馬場 俊夫
サンド薬品研究所	〒401-03 山梨県南都留郡河口湖町河口363	佐藤 喬俊
塩野義製薬株式会社	〒553 大阪市福島区鷺洲5-12-4	前田 誠一
株式会社資生堂研究所	〒223 神奈川県横浜市港北区新羽町 1050	永島 信次
新日本実業株式会社	〒177 練馬区谷原3-25-3	佐藤 憲雄
大正製薬株式会社	〒330 大宮市吉野町1-403	中根 貞雄
大鵬薬品工業株式会社	〒771-01 徳島市川内町平石字夷野224-2	入村 兼司
株式会社高島商店	〒113 文京区湯島2-22-11	仁木 平四郎

会 社 名	住 所	連 絡 者 名
武田薬品工業株式会社	〒569 大阪府高槻市氷室町6-10-1	事務課長
竹田理化工業株式会社	〒150 渋谷区恵比寿西2-7-5	猪 俣 孝 二
田辺製薬株式会社	〒532 大阪市淀川区加島3-16-89	伊 藤 博
第一製薬株式会社	〒134 江戸川区北葛西1-16-13	山 田 明 甫
大日本製薬株式会社	〒564 大阪府吹田市江ノ木町33-94	大 西 久 美 雄
帝国臓器株式会社	〒107 港区赤坂2-5-1	樽 谷 正 朗
エーザイ株式会社	〒300-26 岐阜県羽島郡川島町竹早町1	中野渡 純 一
東洋醸造株式会社	〒410-23 静岡県田方郡大任町三福632-1	山 本 宏
富山化学工業株式会社	〒930 富山市下奥井2-4-1	渡 辺 勲
株式会社夏目製作所	〒113 文京区湯島2-18-6	
日研化学株式会社	〒330 大宮市北袋町1-346	山 田
日本医薬品工業株式会社	〒936 富山県滑川市下梅沢205-1	脇 功 巳
日本商事株式会社	〒567 茨木市庄2-24-3	辰 巳 照
日本シェーリング株式会社	〒532 大阪市淀川区西宮原2-6-64	江 角 吉 造
日本スクイブ株式会社	〒150 渋谷区渋谷1-12-19 長井インターナショナルビル	池 田 岳 雄
日本チバガイギー株式会社	〒865 宝塚市美幸町10-66	小 林 清 隆
日本特殊農業製造株式会社	〒191 日野市豊田3-1-1	伊 藤 博 敏
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	〒866-01 川西市矢間字高田103	大 橋 一 郎
日本ルセル株式会社	〒103 中央区日本橋室町4-5	国 場 節 子
日本レダリー株式会社	〒353 埼玉県志木市柏町1-6-34	猪 俣 訓 一
株式会社野村生物科学研究所	〒247 鎌倉市梶原4-7-1	石 澤 勝 彦
萬有製薬株式会社	〒360-02 埼玉県大里郡妻沼町大字西城810	太 田 雄 康
株式会社 パスコサイエンス	〒104 中央区八丁堀2-3-2 小林ビル本館3F	末 松 正 文

会 社 名	住 所	連 絡 者 名
フェザー安全剃刀株式会社	〒103 中央区日本橋浜町1-2-2	家 口 健三郎
株式会社福岡研明社	〒812 福岡市東区管松2-22-23	首 藤 雅 行
藤沢薬品工業株式会社	〒532 大阪市淀川区加島2-1-6	天 正 明
富士平工業株式会社	〒113 文京区本郷6-11-6	
藤本製薬株式会社	〒580 大阪府松原市西大塚1-3-40	上 島 育 二
扶桑薬品工業株式会社	〒536 大阪市城東区森之宮2-3-30	長谷川 通 規
ヘキストジャパン株式会社	〒350 埼玉県川越市南台1-3-2	小 林 孝 好
北陸製薬株式会社	〒911 福井県勝山市猪野口37字2-1	下 武 男
株式会社ボゾリサーチセンター	〒156 世田谷区羽根木1-3-11	合 川 孝 幸
マイルス三共株式会社	〒104 中央区銀座1-9-7	梅 田 実
松浪硝子工業株式会社	〒596 大阪府岸和田市下松町165	鈴 木 勇二郎
マルホ株式会社	〒522-02 彦根市高宮町2763	難 波 和 彦
三井製薬工業株式会社	〒297 千葉県茂原市東郷1900-1	横 山 昌 鶴
宮野医療器株式会社	〒650 神戸市中央区楠町5-4-8	
持田製薬株式会社	〒426 静岡県藤枝市源助342	渋 谷 靖 義
株式会社模範薬品研究所	〒114 北区滝野川1-91-6	岸 道 之
株式会社ヤクルト本社	〒186 国立市谷保1796	事務局
山之内製薬株式会社	〒174 板橋区小豆沢1-1-8	三 木 壽 雄

膵臓、いま新たなる出発!

- 慢性膵炎の治療剤です。
- トリプシン活性の悪循環を断ち切ります。
- 世界ではじめての経口剤です。

経口蛋白分解酵素阻害剤

特 要 指 示

フオイバン[®]錠

メシル酸カモスタット

- 効能・効果：慢性膵炎における急性症状の緩解
- 用法・用量：通常、1日量メシル酸カモスタットとして600mgを3回に分けて経口投与する。症状により適宜増減する。

Q1. 実地医家で慢性膵炎を診断するには?

生活歴(アルコール多飲、脂肪食)や病歴(胆石症)、以前に原因不明の腹痛を経験した人で、腹痛・背部痛・腹部膨満感・消化不良などの腹部不定愁訴をもつ人は、慢性膵炎を考え、腹部X線で膵石を発見したり、アミラーゼ(血清・尿中)を測ることによって慢性膵炎と診断できます。

Q2. 慢性膵炎の治療法は?

禁酒、脂肪制限の生活管理とともに、膵炎の急性化を治療する経口抗トリプシン剤(フオイバン)や制酸剤などが有効で、実地医家でも慢性膵炎の治療ができるようになりました。

Q3. 慢性膵炎はふえているといわれますか?

慢性膵炎と診断された症例は増加しており、実際、疑いをもつ症例はかなり多いといわれています。とくに日常生活の欧米化、アルコール消費量の増加にともない、慢性膵炎が年々増加しております。

順天堂災害医学研究所 副所長 内藤聖二(談)

●使用上の注意は添付文書を御覧ください。



小野薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目14

新世代を大きくひらく

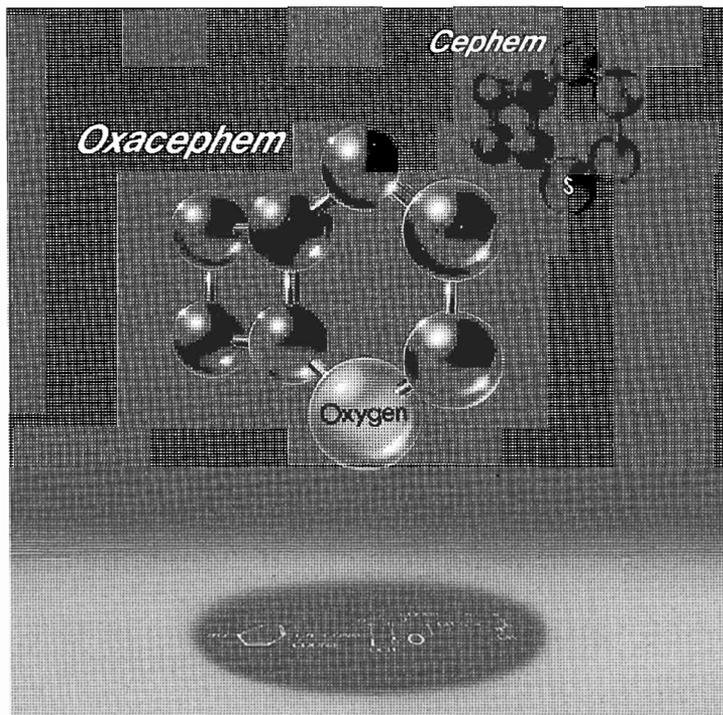
オキサセフェム系抗生物質製剤

指
要指

シオマリン[®]

静注用・筋注用

日抗基 注射用ラタモキシセフナトリウム 略号LMOX



シオマリンは、塩野義製薬研究所で合成されたオキサセフェム系の抗生物質ラタモキシセフナトリウムの注射用製剤で、従来のセフェム系抗生物質（セファロスポリン系又はセファマイシン系）とは化学構造が異なる新しい世代の抗生物質です。

■効能・効果

大腸菌、クレブシエラ属、シトロバクター属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、バクテロイデス属のうち本剤感性菌による下記感染症

- 敗血症 ●髄膜炎 ●肺炎、気管支炎、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二次感染 ●肺化膿症、膿胸 ●胆管炎、胆嚢炎 ●肝膿瘍 ●腹膜炎
- 腎盂腎炎、膀胱炎 ●子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、骨盤死腔炎

■添付文書の「使用上の注意」をご参照下さい。



シオノギ製薬

大阪市東区道修町3・12 〒541



Avidin-Biotin-Complex Method.
VECTOR LABORATORIES, INC.

研究用試薬キット

VECTASTAIN™

超高感度免疫組織染色用試薬キット

ABC-KIT

発売以来大変ご好評を頂いております。
ABCキット全品目を値下げ致しました。
新染色法2種も加え、新価格でお届け致します。

ベクタステインABC-キットは研究の目的により、次の
三種類の染色法を揃えております。

1. **ペルオキシダーゼ染色法**
ベクタステイン **ABC** キット
2. **グルコースオキシダーゼ染色法**
新製品 ベクタステイン **ABC-GO** キット
3. **アルカリホスファターゼ染色法**
新製品 ベクタステイン **ABC-AP** キット

※ ABCキットの詳細・価格は最新版“フナコシ抗体
カタログNo.3”を、使用方法については“ABCキ
ット、技術レポート”をご覧ください。



ABC (Avidin-Biotin Complex Method) シス
テムは組織染色、モノクローナル抗体スクリー
ニング、DNAプローブ染色等を極めて高感度で
実施でき、従来用いられてきたPAP法よりも遙
かにすぐれている事を報告している文献が数多
く発表されています。

弊社が1978年、世界に先がけてベクター社の
ABCシステムを発売して以来、高感度で高品質
なこのABCシステムは日本、アメリカ、ヨーロ
ッパの代表的研究者の間で着実に高い評価と信
頼とを得ており、今やベクタステインABCキッ
トは酵素免疫アッセイの主流となりつつあります。

従来のペルオキシダーゼ染色法キットに加え、
グルコースオキシダーゼおよびアルカリホスファ
ターゼ染色法が発売され、増々充実したキットに
なりました。

フナコシのライフサイエンス研究用試薬と機器

日本総代理店



フナコシ薬品株式会社

サイエンス事業部 研究機材課 ☎03(293)2352
〒101東京都千代田区神田駿河台2-3

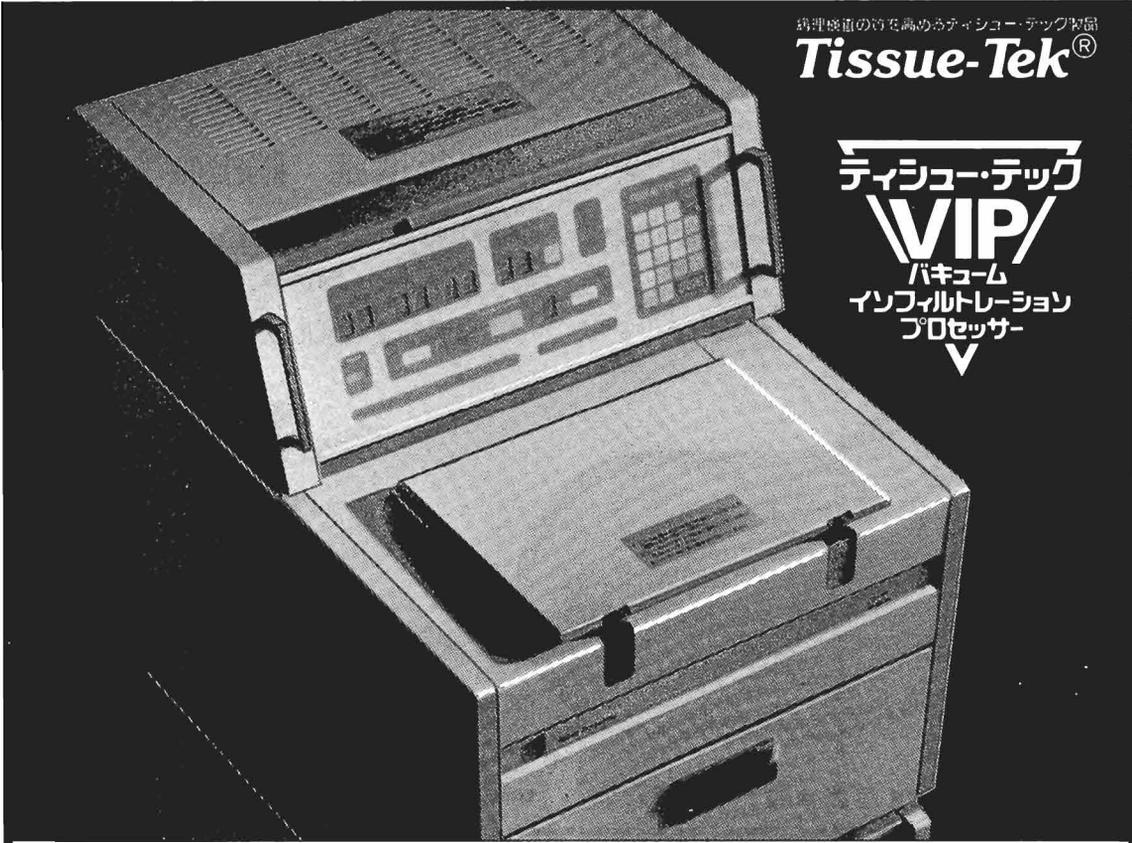
綿理感直の節を高めるティッシュ・テック製品

Tissue-Tek®

ティッシュ・テック

VIP

バキューム
インフィルトレーション
プロセス



同一タイプで3機種

検体量や研究目的に合わせてお選びください。

●標準120検体処理には

VIP 100

●標準180検体処理には

VIP 200

— 新発売 —

VIP 300

標準270検体処理

より優れた検体処理とともに
検体や作業環境の保護を
基本ポリシーとして設計されています。

余裕のあるマイクロコンピュータ搭載のVIP

- より良い薬液の浸透と検体の保護のための配慮
- 複雑な処理条件も、簡単にプログラミングが可能
- 検体保護のための種々の安全警報システムを完備
- 終了させたい日・時・分をセットするための遅延タイマーつき
- 優れた洗浄機構
- 作業環境の保全
- 床置き型(縦型)と卓上型(横型)の2種類(VIP 100・200)
(VIP 300は床置き型)



販売元

三共株式会社

〒104 東京都中央区銀座2-7-12 TEL (03)562-0411



総発売元

マイルス・三共株式会社

〒104 東京都中央区銀座1-9-7 TEL (03)567-5511

コメリアン^{コーワ}
脳血管障害の適応追加。



新効能

脳梗塞後遺症 脳出血後遺症

脳動脈硬化症 上記疾患にもとづく諸症状
(頭痛、頭重、めまい、しびれ感及び睡眠障害など)の改善

無痛性虚血性心疾患、狭心症



用法、注意等は添付の能書等を参照

要指 虚血性心疾患・脳血管障害治療剤

コメリアン^{コーワ} 50

Kowa 販売元 興和新薬株式会社

nbr

安全性試験受託研究機関

弊社の誠実、正確、信頼性が
貴社のニーズに的確にお応え致します

— 受託試験業務内容 —

一般毒性試験 生殖毒性試験

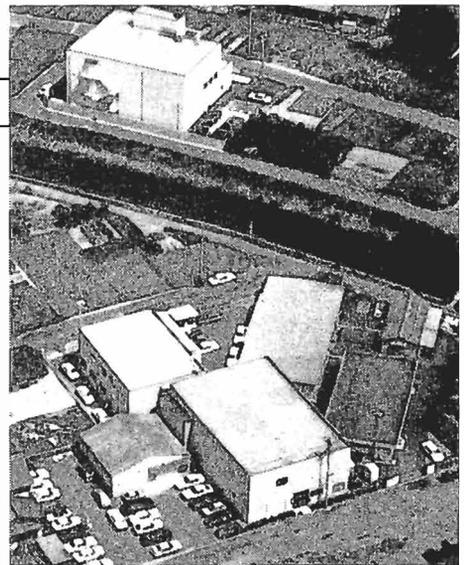
変異原性試験

(哺乳動物培養細胞を用いる染色体異常試験)
(Ames試験、小核試験)

局所刺激性試験

(皮膚一次刺激性試験、光毒性試験)
(眼粘膜刺激性試験)

抗原性試験



株式会社日本バイオリサーチセンター

本社 〒174 東京都板橋区小豆沢3丁目6番10号
TEL. 03-968-1111
羽島研究所 〒501-62 岐阜県羽島市福寿町間島6丁目104
TEL. 0583-92-6222

我々は、10余年の受託実績と設立主体である静動協の30数年間にわたる実験動物の生産管理に関する技術的蓄積を背景に、科学的に解析された精度の高い安全性試験を追求し続けています。

受託試験項目

- 一般毒性試験 ●生殖試験 ●繁殖試験 ●発癌性試験
- サルを用いた毒性試験 ●仔イヌを用いた毒性試験
- 試験のお問い合わせは研究所・企画管理部までお願いします。



●中伊豆分室/イヌを用いた毒性試験の専用施設として、昭和60年3月に開設

生技研

Hamamatsu Seigiken Research



研究所

株式会社 生物科学技術研究所

研究所/静岡県浜松市葵町95-10

TEL 0534-37-5348(代)

中伊豆分室/静岡県田方郡中伊豆町筏場804-56

TEL 05588-3-2326(代)

遺伝的統御に徹する
微生物統御に徹する
環境統御に徹する
栄養統御に徹する



B S 動物

- マウス Jcl: ICR
- ラット Jcl: SD
- ラット Jcl: Wistar

無菌動物

- マウス Jcl: ICR[GN]
- ラット Jcl: SD[GN]
- ラット Jcl: Wistar[GN]

ミュータント

- ヌードマウス BALB/cA Jcl-nu
- ヌードマウス C3H/HeN Jic-nu
- ヌードマウス C57BL/6N Jic-nu
- ヌードマウス NFS/N Jic-nu
- ヌードマウス Jic:Lasat
- ヌードラット Jic:rnu
- 筋ジストロフィマウス Jic:C57BL/6J-dy

近交系

- マウス C3H/HeN Jcl-MTV+
- マウス C57BL/6N Jcl
- マウス BALB/cA Jcl
- マウス DBA/2N Jcl
- ラット F344/Jcl
- マウス A/HeN Jic
- マウス AKR/N Jic
- マウス CBA/N Jic
- マウス CL/Fr Jic
- マウス DBA/1 Jic
- マウス KK/Jic
- マウス NC/Jic
- マウス NZB/Jic
- マウス NZW/Jic

その他

- ビーグル(イヌ)、サル類
- ミニブタG 他

CLEA固型飼料・粉末飼料
特殊実験用飼料・R1滅菌
飼料各種

実験動物飼育器具・機材
実験用設備・装置及び関連
商品各種

動物血液・血清・動物臓器
検疫・検査・試験・調査

実験動物施設設計・プラン
ニング・コンサルテーション
施工・監督

実験動物飼育コンサルタント
輸出入業務

実験動物のバイオニア



日本クレア株式会社

本社・東京営業所 東京都目黒区青葉台2-20-14第2いなりビル〒153 TEL 03(791)0151(代)
大阪営業所 大阪市西区京町堀1-13-2 藤原ビル〒550 TEL 06(441)0755(代)
札幌出張所 札幌市西区八軒9条西10-4-24 〒063 TEL 011(631)2725

BIORESEARCH

- 変異原性試験用試薬類
- 実験動物用飼料 ○受託試験
- 実験動物 ○実験動物施設管理
- 実験動物用器具・器材・測定器



BIOCHEMICALS

- 生化学試薬
- 免疫試薬(抗ヒト血清) ○ヒト血液タンパク

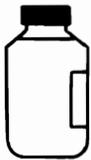


- 酸素計、炭酸ガス計 ○発酵自動制御システム
- インゴールド社製pH電極、菌濃度計
- 各種ファーメンター



BIOINSTRUMENTS

- 微量過酸化水素分析計
- 鮮度測定器



- 一般血清 ○特殊血清 ○粉末培地(液体培地)
- グロースファクター ○植物組織用培地
- 平衡塩類溶液(粉末乾燥品・液体)

GIBCO

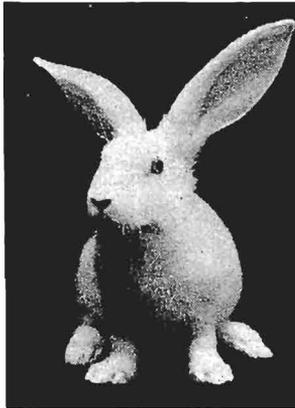


オリエンタル酵母工業株式会社

事業本部 〒101 東京都千代田区岩本町3-5-5
Tel (03)864-6813

名古屋営業所 〒450 名古屋市中村区名駅4-8-14
Tel (052)562-1441

良質の実験動物を確実に迅速に供給



実験動物

SPF 動物

マウス

ddY. ICR. BALB/c. C3H/He
C57BL/6. DBA/2. BDF₁. CDF₁
B6C3F₁. BALB/c-n^{nu}(ヌードマウス)

ラット

SD. Wistar. Fischer. Donryu

Conventional 動物

マウス

ddY

ラット

Wistar. Donryu. SHR

ハムスター

Golden

モルモット

Hartley

ウサギ

日本白色種. New

Zealand White

イヌ

Beagle

営業品目

飼育管理機器器材

各種飼育ケージ・ラック、自動水洗架台、自走式自動飼育機、ベルト式自動飼育機、環境制御飼育装置、微生物制御飼育装置、ピニールアインレーター、オートクレーブ、自動式ケージワッシャー（ロータリー）、作業台、固定器、動物用ハカリ、焼却炉、消毒器、洗浄消毒剤、動物用床敷、実験衣

実験動物用飼料

各種固型・粉末飼料、特殊実験用飼料（ビタミン欠乏、ミネラル欠乏、低ビタミン、他）、滅菌飼料、放射線滅菌（コバルト60照射滅菌）



中部科学資材株式会社

〒464 名古屋市千種区桐林町1-16
電話 (052) 763-2116 (代表)

実験動物飼育箱の洗浄剤

CAGE-CLEANER

ケージクリーナー

- 実験動物への安全性を追求しました。
- 腐蝕及び変色はありません。
- 抜群の洗浄力です。
- 廃液の問題は有機酸主剤ですので、その心配はありません。

クリ-ンケミカル 株式会社

本社 〒541 大阪市東区淡路町2丁目40番1 ユニ船場404号
電話 大阪06 (227) 1915代

腫瘍遺伝子研究用試薬

Hybridization Probes

• v-onco DNA & Kit

v-abl v-myc
v-erbA v-raf
v-erbB v-Ha-ras
v-fes v-Ki-ras
v-fos v-sis
v-mos v-src
v-myb

• c-onco DNA(& Kit)

c-abl c-Ki-ras
c-fes c-N-ras
c-fms c-sis
c-myc,3rd Exon
N-myc
c-raf
c-Ha-ras

• related DNA probes

β -actin
alu
bcr

Oncogene inserted Plasmids

c-fos c-Ha-ras 1 (normal) N-ras
c-myc c-Ki-ras 2 (cDNA) v-sis
N-myc

Probe Labeling Kit Test DNAs

Germlin(placenta),Lymphoblast(EBV transformed),Neuroblastoma, T24 Bladder Carcinoma.
NC-37 Fibroblast(chemically transformed)

Antibodies to Oncogene Products & Tumor associated Proteins

v-fes, v-fms, v-fps, myc, v-Ha-ras, v-Ha/Ki-ras, v-src
src, src(human endogeneous), Hu-myc, Hu-Ha-ras

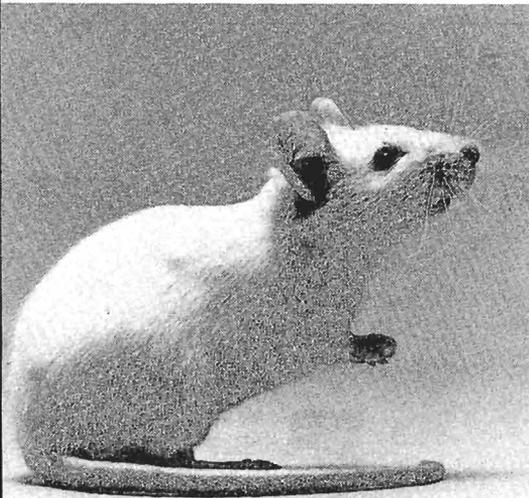
EGF-receptor, p53, SV 40 large T Ag, SV 40 large/small T Ag
Adenovirus 5, Adenovirus 12, Polyomavirus large or middle or small T-Ag



和光純薬工業株式会社

本社 大阪市東区道修町3丁目10番地
〒541 電話 大阪(06)203-3741(大代表)
東京支店 東京都中央区日本橋本町4丁目7番地
〒103 電話 東京(03)270-8571(大代表)
出張所 福岡・広島・名古屋・横浜・大宮・筑波・仙台・札幌

静動協の 実験動物



SHIZUOKA LABORATORY ANIMAL CENTER



SLC

静岡県実験動物
農業協同組合

〒435 静岡県浜松市小池町1616番地 TEL<0534>63-5348(代)

SPF動物

クローズドコロニー

マウス	Slc:ddY Slc:ICR
ラット	Slc:SD Slc:Wistar Slc:Wistar/ST Slc:Wistar-KY HOS®:Donryu
モルモット	Slc:Hartley

近交系

マウス	BALB/c Cr Slc C57BL/6 Cr Slc C3H/He Slc DBA/2 Cr Slc
B10 コンジェニック	C57BL/10 Sn Slc B10.A/SgSn Slc B10.BR/SgSn Slc B10.D2/nSn Slc
ラット	F344/N Slc WKAH/Hkm Slc
モルモット	Strain 2 Slc Strain 13 Slc

交雑群

マウス	SLC-BDF ₁ SLC-CDF ₁ SLC-B6C3F ₁
-----	--

ミュータント系

ヌードマウス	BALB/c-nu Slc KSN Slc
--------	--------------------------

Clean動物

クローズドコロニー

マウス	Std:ddY
ラット	Std:Wistar Std:Wistar/ST Std:Wistar-KY HOS®:Donryu
モルモット	Std:Hartley
ウサギ	Std:NZW Std:JW
ハムスター	Std:Syrian

Conventional動物

ビーグル犬 国産ビーグル犬
輸入検査済カニクイザル

受託生産動物

マウス	A/J Slc CBA/N Slc C3H/He N Slc MTV ⁺ PW Slc
-----	---

疾患モデル動物

マウス	NZB/N Slc (受託生産) NZW/N Slc (") SLC-NZBWF ₁ (") SLC-WBB6F ₁ -W/W ^v
ラット	WBN/Kob Slc DA/Slc Gunn rat

その他

実験動物用床敷・ソフトチップ
小動物腫瘍染料クイックカラーペイント
実験動物診断試薬(デンカ生研)

新世代のバイオ研究用

片山化学の高純度試薬

生化学用

フェノール (結晶性細粒)
高純度で、結晶化に成功!

塩酸グアニジン
ほとんど無水に近い乾燥度!

電気泳動用

アクリルアミドHQ
アクリル酸5ppm以下/
SDS
C₁₂ 99.5%以上の品位!

密度勾配遠心用

塩化セシウム
99.999%の高品位/
トリフルオロ酢酸セシウム
RNAの精密分離に!

アイソテック社の

安定同位元素

¹³C 99 atm% 濃縮化合物
¹⁵N 99 atm% 濃縮化合物
¹⁸O 99 atm% 濃縮化合物

◀ 名古屋片山化学株式会社

本社 〒460 名古屋市中区丸の内三丁目11番4号
電話 (052) 971-6531(代表)

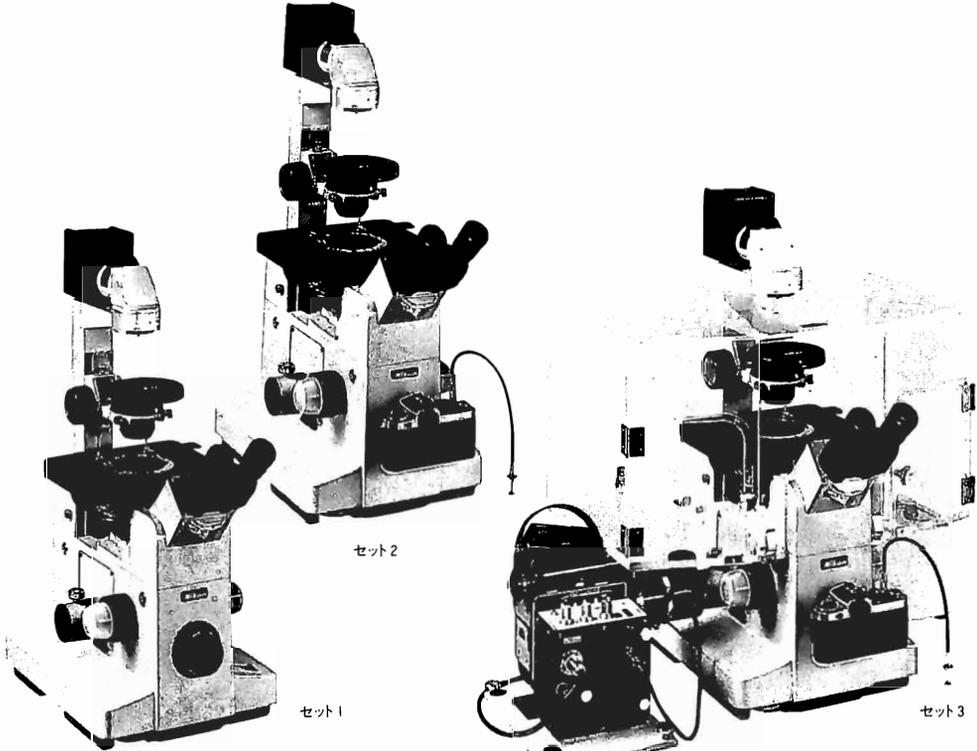
◀ 片山化学工業株式会社

本社 〒541 大阪市東区道修町3丁目7番地
電話 (06) 203-3441(代表)

Nikon

万能倒立顕微鏡 ダイアフォトTMD

耐震性、操作性、光学機能——ダイアフォトTMDの
トータルバランスの良さは、高度な培養研究はもとより、
マイクロマニピュレーターにも最適です。



〈特長〉

- 鏡基は、堅牢で安定性のある逆T型ボックススタイル。
- 光学系は、CFシステムでかつシンプルなダイレクト写真光学系を採用。
- 双眼鏡筒の基部に観察系ターレット機構を採用。
- 組合わせて4×対物より位相差可能。

- 完全クーラー照明に加え、輝度の高いハロゲンランプ(12 V 50W)採用で明るい照明。
- 写真・映画撮影は、双眼部より、ピント合せ可能。
- 位相差・ノマルスキ微分干渉・落射蛍光装置等々の豊富なアクセサリーがあります。
- 40×対物レンズでも、2mmの長作動距離。

Nikon 日本光学工業株式会社

本社・100 東京都千代田区丸の内3-2-3(富士ビル) (03)214-5311(大代表) 大阪営業所・542 大阪市南区南船場2-11-20(興国ビル) (06)251-7023(大代表)
●カタログご希望のかたは誌名と製品名をご明記のうえ本社宣伝課までどうぞ。

Nikon 顕微鏡特約店

北海道ニコン機器販売株式会社	001・札幌市北区北11条西4-1-40	(011)746-9381
株式会社 アオバサイエンス	980・仙台市国分町3-8-3(新産ビル)	(0222)24-1701
株式会社 三啓	113・東京都文京区湯島3-20-12(ツナシマ第2ビル)	(03)834-7331
オザワ科学株式会社	460・名古屋市中区錦3-9-22	(052)951-5331
株式会社 京都コーガク	606・京都市左京区吉田橋町31	(075)761-0321
株式会社 コーガク	530・大阪市北区梅田1-12-17(梅田ビル)	(06)345-6031
株式会社 猪原商会	730・広島市中区大手町3-6-1	(0822)44-2703
株式会社 大照商会	813・福岡市東区多の津1-1-5流通団地内	(092)622-3060

新発売

薬価基準収載



Azeptin

第三世代の抗アレルギー剤 —ロイコトリエンの産生・遊離を抑制する—

喘息・鼻アレルギー基礎治療剤

アゼプチン[®] 錠0.5mg・錠1mg
顆粒0.2%

アゼプチンの特長

1. アレルギーの重要な誘因物質であるロイコトリエンの顕著な産生・遊離抑制作用を有する。
2. ヒスタミンなどの化学伝達物質の遊離抑制作用と直接拮抗作用を有する。
3. 喘息、鼻アレルギーに伴う症状の改善と「発作寛解の維持」に効果的である。
4. 喘息では投与4週間、鼻アレルギーでは投与2週間で十分な効果がえられる。
5. 眠気などの副作用は少なく、長期投与においても安全性が高い。
6. 小型糖衣錠で服用しやすく、また1日2回の投与で効果が維持できる。

効能・効果：気管支喘息，鼻アレルギー

用法・用量：通常，気管支喘息に対しては塩酸アゼラスチンとして
1回2mgを，鼻アレルギーに対しては1回1mgを，朝食
後及び就寝前の1日2回経口投与する。
なお，年齢，症状により適宜増減する。

※ご使用に際しては添付文書をご参照下さい。

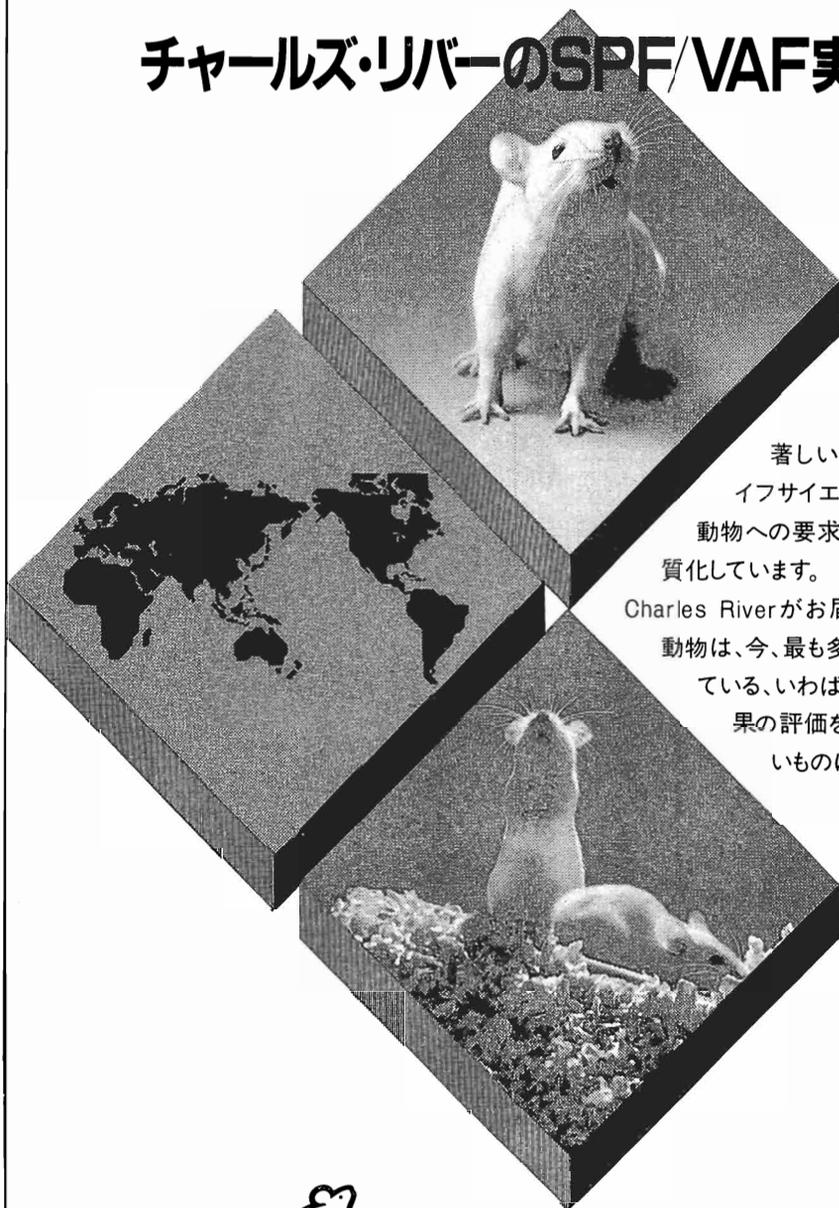


エーザイ
東京都文京区小石川4

F-J2, 8706

Charles River

チャールズ・リバーのSPF/VAF実験動物



著しい発展をとげる今日のライフサイエンス。それに伴って実験動物への要求もますます高度化・高品質化しています。

Charles Riverがお届けするSPF/VAF実験動物は、今、最も多くの科学者に愛用されている、いわば世界の標準品。実験結果の評価をより確実に信頼性の高いものにします。



日本チャールズ・リバー株式会社

本社・厚木飼育センター 〒243-02 神奈川県厚木市下古沢795 ☎0462(47)8331
日野飼育センター 〒529-16 滋賀県蒲生郡日野町下駒月735 ☎07485(3)1281
東京営業所 〒103 東京都中央区日本橋本町4-5(サトービル) ☎03(270)6991
大阪営業所 〒550 大阪市西区立売堀1-11-7(永和産業ビル) ☎06(543)3901

●弊社の正式英名称は **Charles River Japan, Inc.** です。

動物についてのお問合せ、ご注文は受注センター(☎0462(47)8331)で承ります。

感染症の波に、トライアングル効果

すぐれた移行性

バランスのとれた
強い抗菌力

すぐれた有効性・高い安全性

耐性化しにくい

〔特長〕

- 1.セフォタックスは、臨床分離株において、グラム陰性菌をはじめ、肺炎球菌やB群溶連菌などのグラム陽性菌にも、強い抗菌力を示します。
- 2.大腸菌を用いた試験管内での継代培養による耐性獲得試験の結果、他剤にくらべ、耐性化が低いことがわかりました。
- 3.感染部位への移行は良好で、多くの起炎菌の発育を阻止します。
- 4.バランスのとれた強い抗菌力とすぐれた移行性により、各種感染症に対して高い有効性を示しています。
- 5.出血傾向やアンタビユース様作用の原因といわれるチオメチルテトラゾール基を持っていません。
- 6.発売以来3年間で報告された副作用の発現頻度は1.43%で、その多くは一過性のものでした。

〔適応症〕

連鎖球菌属(ただし腸球菌を除く)、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、ペプトコッカス、バクテロイデスのうち本剤感性菌による下記感染症。
◎敗血症、亜急性細菌性心内膜炎 ◎髄膜炎 ◎肺炎、気管支炎、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二次感染 ◎肺化膿症、膿胸 ◎胆管炎、胆嚢炎 ◎腹膜炎 ◎腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎 ◎子宮付属器炎、バルトリン腺炎(膿瘍)、子宮内感染、子宮旁結合織炎、骨盤死腔炎
◎「用法・用量」、「使用上の注意」、「取扱い上の注意」は添付文書をご覧ください。

臨床第一線に適した特性

セフェム系抗生物質 薬価基準収載

セフォタックス® 注射用
cefotax[®] 日抗基 注射用セフォタキシムナトリウム〔略号:CTX〕



中外製薬



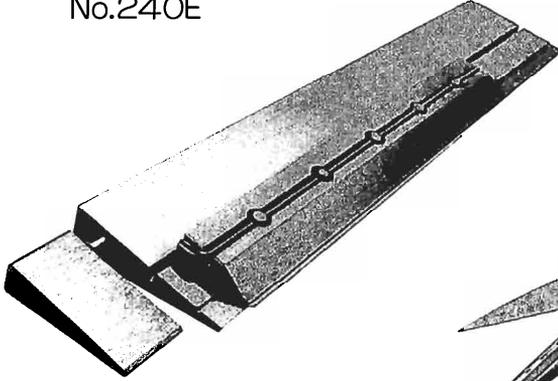
ルセル・メディカ

FEATHER

切れ味で貢献するフェザー

フェザー〈替刃式〉マイクローム刀

■ワンタッチマイクロームホルダー
No.240E



※詳しくは、下記にカタログをご請求ください。

フェザー替刃式剪刀

■剪刀145型



●本体、替刃共〈片尖〉、〈両尖〉、〈両鈍〉
がございます。

発売元



フェザー安全剃刀株式会社
メディカル部

〒103 東京都中央区日本橋浜町1丁目2-2
TEL.03-864-0917 (ダイヤルイン)

製造元



フェザー工業株式会社

新・発売

すぐれた消炎効果と しなやかな浸透性

関節、筋肉の痛みや腫れに



健保適用

●組成

1g中ケトプロフェン……………30mg

●効能・効果

下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎

変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、
腱周囲炎、上腕骨上顆炎(テニス肘等)、筋肉
痛、外傷後の腫脹・疼痛

●用法・用量

症状により適量を1回数回患部に塗擦する。

●包装

25g×10, 25g×50

50g×10, 50g×50

*使用上の注意等については、製品の添付文
書をご参照ください。

経皮鎮痛消炎剤(ケトプロフェン軟膏)®

エパテック®ゲル

EPATEC GEL



販売元

ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11



製造元

日産化学工業株式会社
東京都千代田区神田錦町3-7-1



∞へのアプローチ

多剤耐性黄色ブドウ球菌、非発酵菌、クラミジアなどの感染症に優れた抗菌力。

- 他剤耐性の黄色ブドウ球菌、クレブシエラ、ヘモフィルス・インフルエンザに対してすぐれた抗菌力をしめします。
- Opportunistic pathogensとして注目されているシュードモナス・セバシア、シュードモナス・マルトフィリア、シュードモナス・フルオレッセンス、アシネトバクター、フラボバクテリウムに有効な抗生剤です。
- クラミジア属に対して強い抗菌力をしめします。
- 少ない投与量(100~200mg/日)で高い血中濃度がえられます。
- 肝・腎・肺などの各臓器への移行性がすぐれています。
- 少ない投与回数(1日1回~2回)ですぐれた臨床効果が期待できます。
- 他にミノマイシカプセル、錠、顆粒もあります。



点滴静注用

ミノマイシン®

MINOMYCIN® INTRAVENOUS
(FOR DRIP USE)

(剤) 要剤 塩酸ミノサイクリン 薬価基準収載

※効能・効果、用法・用量、使用上の注意は添付文書をご参照ください。

輸入



日本レダリー株式会社
東京都中央区京橋1丁目10番3号

販売



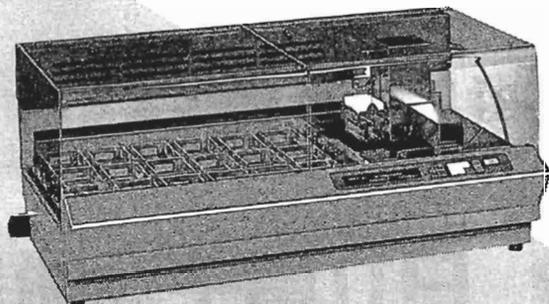
武田薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目27番地

染色の流

独自の移槽方式とマイコン制御により、
高品質の染色が効率よく行える、DRS-60。
いま、染色装置はいちだんと進化しました。



明日のライフサイエンスをめざす
サクラ精機



サクラ 自動染色装置 DRS-60

■DRS-60の主な特長

- 染色カゴをX(左右)、Y(前後)、Z(上下)の3方向に移槽する独自の方式を採用。目的槽へ斜めに移槽することも可能で、染色中の乾燥を最少限に防止します。
- 染色状態は、一目瞭然です。
- マイコン制御により、操作は簡単。広範囲の処理条件の設定もできます。
- シンプルな角型のため、スペースを有効に使えます。
- セルフチェック機能により、いつもベストな状態で使えます。
- 薬液や水の消費量を最少限にする工夫がなされています。
- 便利な乾燥槽を備えています。
- 振盪数の設定は、0~99秒の間で任意に設定できます。
- 分割トレーを採用しているため、染色方法の変更にも容易に対応できます。

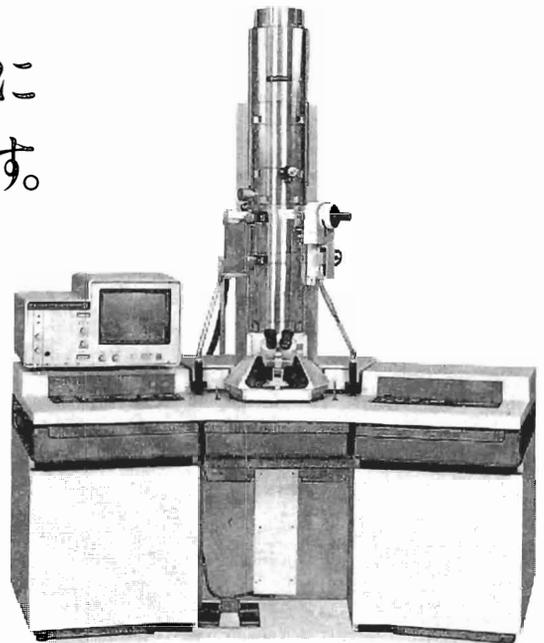
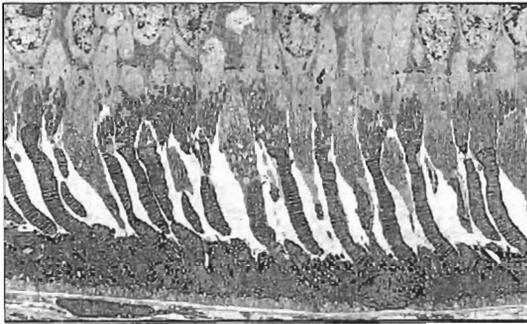
発売 サクラ精機株式会社
製造 株式会社 千代田製作所

お問い合わせは—サクラ精機(株) 本社 〒103 東京都中央区日本橋本町3-1-9 ☎(03)270-1666
本郷(03)814-2811 ・ 横浜(045)311-7971 ・ 札幌(011)222-5831 ・ 仙台(022)263-5131
名古屋(052)932-0485 ・ 大阪(06)341-3788 ・ 中四国(0862)23-0324 ・ 福岡(092)441-7340

BIO-TEM

ミクロの生態に照準を合わせた
新しい電子顕微鏡、Bio-TEM。新登場。
試料ダメージを減らした、より自然な観察
高分解能・高コントラストによる、
鮮明な画像。
バイオテクノロジーのR&Dに
飛躍的な成果をもたらします。

- 視野回転機構により、撮影視野の構図が自由に選べます。
- 観察室内倍率表示などにより観察、撮影の操作が容易にできます。
- TVによりTEM像観察が可能です。(MICRO-VISION)
- 保証分解能/TEM:0.204 η m、SEM:3 η m(2 η m:LaB6)、
STEM:1.5 η m(1 η m:LaB6)



H-7000形 日立電子顕微鏡

日製産業株式会社 本社/〒105 東京都港区西新橋1-24-14

電話/東京(03)504-7211

事業所 電話/札幌(011)221-7241・仙台(0222)64-2211・水戸(0292)32-0112・筑波(0298)23-7391・横浜(045)671-5421・新潟(0252)41-3011
北陸(0764)24-3386・豊田(0565)28-5179・名古屋(052)583-5841・京都(075)241-1591・大阪(06)366-2551・四国(0878)62-3391・岡山(0864)
25-1316・広島(082)221-4514・九州(092)721-3501・沖縄(0988)78-1311

株式会社 日立製作所 計測器事業部/〒100 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号(新丸ビル) 電話/東京(03)212-1111(大代)

スズケングループはTOTAL MEDICAL SUPPLYを目指します。



医薬品の未来を見つめて

“より品質の高い医薬品の追求”
をモットーに、三和化学研究所は
医学・薬学の永い歴史とその成果を大切にし
たえず医療の未来を考え
健康な明日をめざしてまいります



株式会社 三和化学研究所
本社 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL.<052>951-8130(代) 千461

ソフトサイエンス社の最新図書

■カラーアトラス

毒性病理学——病変観察の基礎——

(財)食品農医薬品安全性評価センター 榎本 真・赤崎兼義 編

B 5判 230頁 総アート上製本 定価27,000円

- 豊富な病理図譜により実験動物を中心にヒトも含め生体の異常形態所見についての知見を紹介
- マクロとミクロを対応し所見の整合性・観察の要点をまとめた
- 所見の正確な記述と用語(和・英)を解説
- 背景病変の種類と発生頻度についても整理

■カラーアトラス

実験動物組織学

名古屋市立大学医学部 伊東信行 著

B 5判 292頁 総アート上製本 定価30,000円

- 実験動物(マウス, ラット, ハムスター, モルモット, ウサギ, ビーグル)の組織像の相互比較と検索の指針
- 発癌・慢性毒性研究に必要とされる全臓器を収録
《掲載臓器》運動器系/脈管系/消化器系/呼吸器系/泌尿器系/雄性生殖器/雌性生殖器/内分泌系/神経系/感覚器系/胎膜

予約受付中!! 3月中旬発刊/期間中予約特価 25,000円

■カラーアトラス

実験腫瘍病理組織学

名古屋市立大学 伊東信行/国立衛生試験所 林 裕造 編

B 5判 250頁 総アート上製本 定価28,000円

既刊『実験動物組織学』につづく姉妹編カラーアトラスで、我が国の実験病理とくに化学発癌の病理学的研究は、山極、市川以来の伝統を踏まえた世界のトップレベルにある。

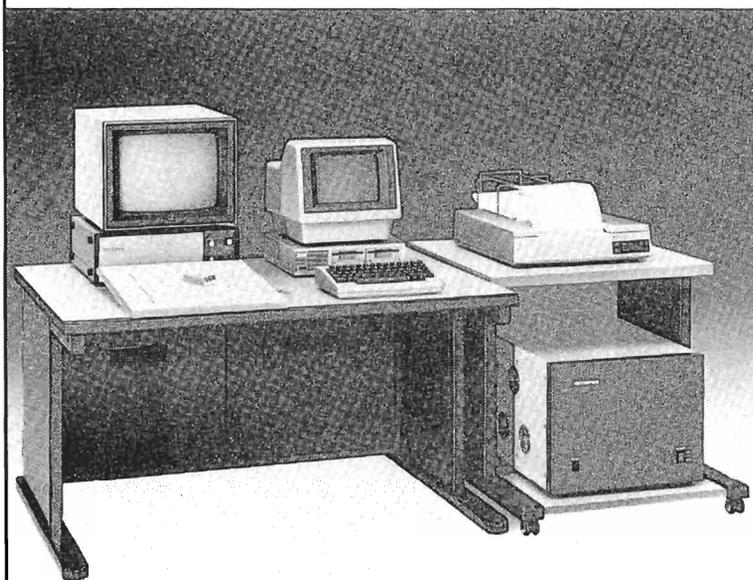
本書の執筆者はいずれも腫瘍病理学における我が国の第一線の研究者であり、その掲載臓器も全臓器をカバーしている。化学物質によると考えられる腫瘍病変を——それが良性であるか、悪性であるか、癌か、肉腫か、それ以外の腫瘍か——病理組織学的に検索するために十分配慮され、初期病変、全癌病変についての組織変化も詳細に示され、丁寧な解説を付した学問的にレベルの高いアトラスとなっている。

※ご注文・ご予約は直接小社へお申込みが早く、確実です(送料小社負担)

(株)ソフトサイエンス社

〒107 東京都港区赤坂2-15-18 西山赤坂ビル
TEL <03>505-4341 FAX <03>505-4559

標本の高品位な拡大像から大量のデータを高速処理。 VANOX-Sとのループシステムが可能になりました。



CIA-102

※ 架台は組み合わせに含まれていません。

CIA-102は、必要なプログラムを組み入れるだけで、品質管理から研究用まで幅広く利用できるカラー画像解析システムです。病理組織、血液、金属組織などをVANOX-Sの高性能光学系で拡大し、R・G・B3管式TVカメラで入力。リアルタイムでA/D変換し、メモリー。内蔵イメージプロセッサにより、シェーディング補正、コントラスト強調、特徴抽出による2値化、個数・面積等の計測を高速で実行。計測データは、ホストコンピュータにより、ヒストグラム、相関グラフ等に数秒で処理できます。

CIA-102

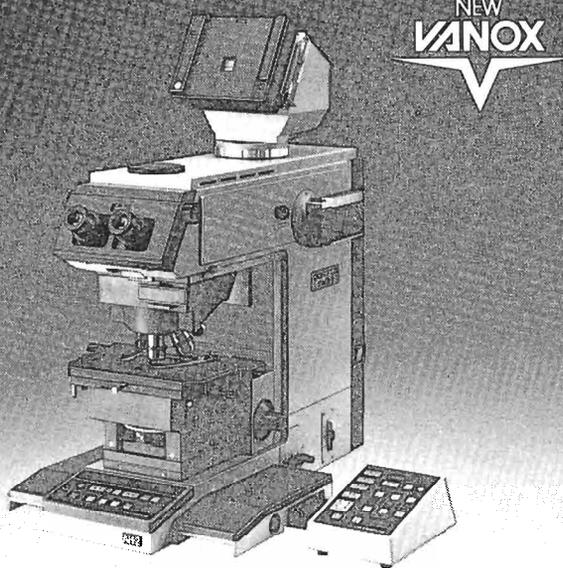
カラー画像解析システム

- カラー画像で解析、アウトプット。●
- 日本語でメニュー表示。● 自動計測が可能。● VANOX-Sとのループシステムを実現。● 計測用ROMを内蔵。● 周辺機器との接続が容易。

NEW VANOX-S

最高級写真顕微鏡システム

- 観察したままの像を撮影可能。●
- 豊富なシステムであらゆるニーズに対応。● 低倍のピント合せ、対物に連動した照明系切換えなど、できる限りの自動化を実現。マニュアル操作も可能。



AHBS-514

顕微鏡・内視鏡・医療器・カメラ等の光学総合メーカー

オリンパス光学工業株式会社 **OLYMPUS** 販売元/株式会社オリンパス

カタログ・パンフレット等のご請求は 株式会社オリンパス 〒101東京都千代田区神田駿河台3-4(龍名館ビル) ☎03(251)8981へ

研究を支える理科学機器、試薬

すぐれた研究への貢献を願って

生命科学の発展には、すぐれた研究機器や試薬が欠かすことのできないものであることが、ご理解いただけたかと思います。そして生命科学が先に進むに従い、機器・試薬の品質への要求も、より高度になっていくのは、言うまでもありません。この要求に答え、すぐれた機器・試薬を紹介していく——それが私たち理科研株式会社の仕事です。

少しでも性能の良い、少しでも使い良いものを……そう願って、私たちも、研究を絶えず欠かすことができません。研究者の皆さんとも盛んな交流を計りながら、つねに進歩を心がけています。

私たちがお付き合いしている研究室から、すぐれた、いくつもの成果が生まれていく……それが私たちの願いであり、それに勝る幸せはありません。私たちも、一日一日、希望をふくらませて仕事をしています。



理科研株式会社

- 本 社 名古屋市守山区元郷二丁目107番地
電話 (052) 798-6151代
- 東京営業所 東京都文京区本郷二丁目6番10号
電話 (03) 815-8951代
- 三重営業所 三重郡菟野町大強原2613番地の2
電話 (0593) 93-1771代