The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	レ線間接作用のEhrlich腹水腫瘍に於ける血清学的研究
Author(s)	賀内, 俊介
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(2), p. 346-355
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14803
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

特別掲載

レ線間接作用の Ehrlich 腹水腫瘍に於ける血清学的研究

神戸医科大学放射線医学教室（指導　教授　楢林和之）
賀　内　俊　介

（昭和34年4月17日受付）

目　次

I　緒　言
II　感作による実験
1.　実験材料と方法
2.　実験成績
A．細胞分裂
a）移植初期
b）レ線照射後
c）分裂核相の推移
d）分裂異常
B．変性細胞
C．癌細胞増加
3.　小　括
III　レ線照射無細胞腹水再注射による実験
1.　実験材料と方法
2.　実験成績
A．細胞分裂
B．変性細胞
C．癌細胞増加
3.　小　括
IV　総括並に考按
V　結　論

I 緒　言

放射線生物学的間接作用を遠隔作用-Fernwirkung, abscopal effect（R.H. Mole[2]）の段階に限つてみても，Caspari の Nekrohormon 説（1927), Halber, Linser の Leukotoxin 説(1928)を初めとして種々その作用機序に就て検討されてきている．近時は内分泌系，酵素系をめぐる体液性効果，及び自律神経系を中心とした神経性効果に就て論じられることが多い（W. Lorenz[2]).

とに角 Hodgkin 氏病の放射線治療に於て衆知の如く，レ線の遠隔作用は臨床的経験からも十分期待出来るところである．通常，腫瘍照射により非照射部位にまで作用の現われることのないのは，当該線量と方法によつては臨床的遠隔効果が現れないという治療学上の問題であり，之を以て生物学的に何等の作用も営まれていないとは限られない．従つてこの点に関しては研究室の業績にまたねばならない．Haberlandt[3], Handovsky[4], Naswitis[5], Lansnitz & Lise[6], 戸部[7], 小野[8] の実験は正常動物臓器及び腫瘍組織に関し，放射線エネルギーの吸収されていない部位での放射線生物学的作用の成立に就て明らかにしようとしたものである．またレ線線量を増していつても治療効果には限界がくることは実効的意味で重要であるが，之は一次的機転だけが有効なのではないという一つの証拠ともなつている．

さて，放射線照射によつて遠隔効果を生じる作用物質が生成されるとすれば，これに対する抗体が被照射個体に産生されることが推察されるのであつて，このことは Caspari 以来異常代謝産物，蛋白異常分解物等を Nekrohormon の作用物質に擬し，且つ，これが異種蛋白体療法様の非特異性刺戟効果に加えて，被照射細胞，組織に対する“特異的”効果，即ち抗体的作用を予想した Freund（Zerfallshormon）中島[9] 等の見解の中に既に含まれているものである．これは従前臨床的にもレ線アレルギー症の経験から容認されるのであ

るが，更に実験的には足沢一派[10]の研究が，諸種臓器の被照射組織成分が抗元性を獲得し，生体内に自家抗体が産生されることを明かにし，また臓器照射によつて同時に非照射同種臓器に障害の起ることを認め，これをレ線照射により生ずる特異細胞毒素（Isocytotoxin）卽ち自家抗体の作用に基因することを立証している．腫瘍のレ線照射に際して特異性抗体の産生が疑えないとすれば，日常の治療に於ける照射の分割に抗元抗体学的生物反応が干渉していることは容易に想像される．

本論は"後照射の効果が"前照射,,による感作機転によつて如何に修飾されるかを移植腫瘍に就て明かにせんとするものである．

II 感作による実験

1. 実験材料と方法

動物：市販雑系マウス，体重12～15g．観察に使用したものは60頭である．

腫瘍：大阪大学に於て保存されたものより分譲をうけた Ehrlich 腹水腫瘍

感作材料：腫瘍移植後5～7日で腹水潴溜著明になつたものにレ線を夫々 300r， 100r，30r 全身照射し，3時間後断頭屠殺，腹水の出血性着色のないものを採集，二重蓚酸塩（加藤[11]）添加後3000回/分で遠沈5分間，上清を Seitz 濾過機で吸引濾過（40mm）．

注射：使用毎に新調した上記無細胞腹水 0.1cc 宛を， 300r照射群は1回， 100r照射群は隔日3回，30r 照射群は隔日10回，各群15～20頭のマウス腹腔内に注射．

"後照射,,：感作完了後2週間で Klein, Revesz[12] の法に従つて10^6個の腫瘍細胞移植，全例とも3日後に 150r全身照射，前後の腫瘍の増殖経過を追究した．

腹水細胞の算定はすべて Krebs-Ringer 液で完全腹腔内洗滌，洗液中の細胞を Bürker 計算盤上で行つた．塗抹標本は空気中で速かに乾燥固定，Giemsa，醋酸 Dahlia，醋酸 Orcein で染色して検索した．

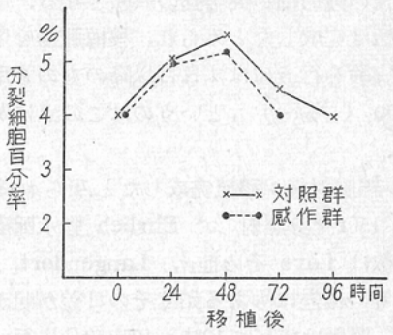
レ線照射条件：装置 島津製信愛号，二次電圧 180kVp，電流15mA，距離30cm.，濾過板 0.9 cm. Cu+ 0.5cm. Al，分レントゲン90.9r.

2. 実験成績

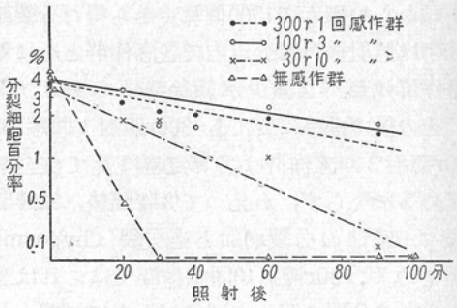
A 細胞分裂

a）移植初期：Ehrlich 腹水癌細胞移植後，腹水は好中球，リンパ球，単球の游出が著明で癌細胞はこれに覆われる．このことは小山[13]，吉田[14]等の腹水腫瘍に就ての研究成績と一致するものである．続いて増加してくる癌細胞は小型円形で，武田[15]が抵抗型と吉田肉腫に就て称している形の凝縮性のものである．有糸分裂数を各群1頭，対

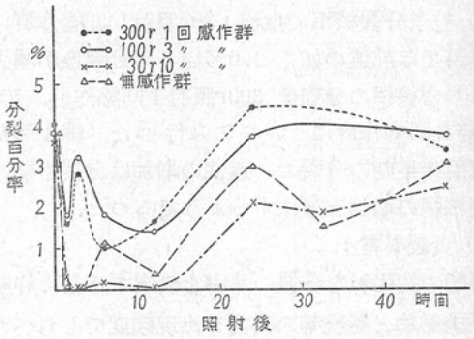
第1図



第2図



第3図



照2頭に就て24時間後，48時間後，72時間後にしらべた．第1図は各標本1000個，または2000個の腫瘍細胞の鑑別から得た分裂細胞百分率の平均である．2日後に極大値を示す．感作群では72時間後に 4.0%となつている．ここで 150r 照射を行つたが，対照群では照射せずに更に24時間後に分裂百分率を1頭のみに就てみたが，4%であつた．感作，無感作でこの点に有意の差はないとみられる．72時間後には初期炎症性細胞浸潤も少くなり，腹水は所謂 stem と考えられる等大，均一染色性の腫瘍細胞純培養の状態となる．ここに腫瘍移植は完成したとみられ，移植腫瘍を用いて“制癌実験を行うには4日目以降のものを用いねばならぬ（中原[16]）”というのはこの点にかかつている．

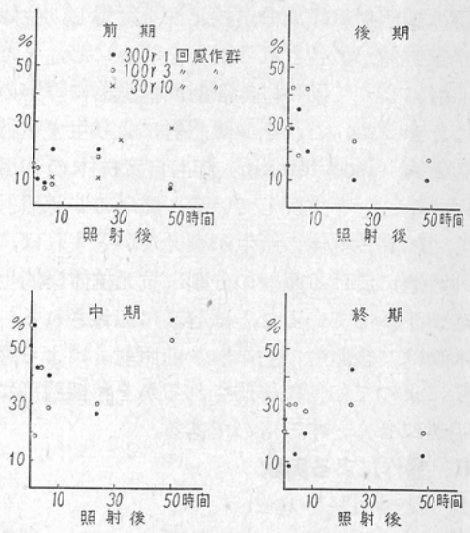
b）レ線照射後：移植完成したとみられる72時間後に 150r全身照射した Ehrlich 腹水腫瘍の有糸分裂数は Love その他[17]，Langendorf, Jungling[18] 等の報告にもある如くその日差が明かであるから，照射はすべて12時～12時40分に行い，腹水検索結果の時刻差をさけるようにした．毎回各群2頭からの標本で1000個算定から得た分裂細胞百分率は照射後 100分以内で各感作群ともに対照無感作群に較べて減少が緩徐軽微であり（第2図），その後の推移に於ても 300r照射1回感作群，100r照射3回感作群は各算定時に於て完全消失を認めるに至らず，かえつて3時間後，24時間後に夫々一過性の分裂増加と過分裂（hypermitosis）をみる．30r照射10回感作群ではこれは認められないが分裂の阻止と回復がともに対照より遷延している（第3図）．

c）有糸分裂核相の推移：30r照射10回感作群，対照群では前述の如く 1.0%以下に分裂像が減少するので核相の分類は 300r照射1回感作群，100r照射3回感作群についてのみ行つた（第4図）．唯照射後早期の分裂の一過性の増加は分裂中期，後期細胞の増加を意味するようであつた．

d）分裂異常：

形態の変化から分裂の障害を検索する為に終期の断裂融着と凝縮等の異常を出現頻度でしらべた

第4図



が，照射後50時間以内に於ては全分裂細胞に対して 0%～10%であつて，吉田（秀）[19]，小野[8]の吉田肉腫での成績に於けるより稍ゝ低い．各群の時間的経過には明らかな傾向は認められていない．寧ろ対照群でしらべた結果 100時間以降に30～40%に増加を認めるが，勿論之は照射に関係するものでなく，腹水腫瘍の末期に於て毎常みられる所見である．

但し百分率は20～30個の終期より計算したもので，統計上の信頼度は低い．

B　変性細胞

腫瘍細胞増殖抑制の指標として全腫瘍細胞に対する変性細胞の百分率を算定した．塗抹標本に於て空胞変性を主とした崩壊像の見られることは知られている通りである（武田[15]）．固定の失敗による錯誤をさけるため，Blister 形成のみられる標本は使用しなかつた．

各感作群とも照射後30分で既に崩壊像の増加がみられ，その後一度減少してから再度照射後3時間まで増加してくる（第1表，第5図）．前項に述べた如く分裂数も3時間後に増している．対照群では所謂抵抗型の萎縮濃染性小型細胞が殆どを占め，この時期にはその他の変性像が少くて，特別の経過を捉えられない．24時間後には変性の極大

第1表 Ⅰ：300r 照射1回感作群. Ⅱ：100r 照射3回感作群. Ⅲ：30r 照射10回感作群. K：対照

照射後時間	非癌細胞 % 感作	非癌細胞 % 対照		変性癌細胞%（全癌細胞中）	有系分裂%（全癌細胞中）	前期%	中期〃	後期〃	終期〃	異常分裂%（全分裂中）
照射前	18±9	15±10	Ⅰ	2.1	4.0	5	19	6	10	0
			Ⅱ	1.0	3.6	—	—	—	—	—
			Ⅲ	1.8	3.8	6	22	7	3	2
			K	1.0	3.8	—	—	—	—	—
0.5	23±7	1.6±7	Ⅰ	5.2	2.0	—	—	—	—	0
			Ⅱ	6.6	1.8	2	4	6	6	0
			Ⅲ	6.0	1.6	—	—	—	—	—
			K	0	0	0	0	0	0	0
1.5	34±10	1.6±7	Ⅰ	4.0	1.6	3	8	4	1	2
			Ⅱ	5.4	0.3	0	0	2	1	5
			Ⅲ	2.3	1.8	3	3	7	5	0
			K	0	0	0	0	0	0	0
3.0	57±13	22±18	Ⅰ	4.5	2.8	3	13	9	3	2
			Ⅱ	4.2	0	0	0	0	0	0
			Ⅲ	7.3	3.2	2	14	6	10	0
			K	2.4	0	0	0	0	0	4
6.0	57±10	15±21	Ⅰ	2.4	1.0	2	4	2	2	0
			Ⅱ	4.9	0.2	0	2	0	0	0
			Ⅲ	6.0	1.8	2	4	6	6	3
			K	3.0	1.2	2	2	6	2	0
12.0	33±10	21±20	Ⅰ	2.5	1.6	2	5	4	5	2
			Ⅱ	3.0	0	—	—	—	—	—
			Ⅲ	4.0	1.4	6	2	3	3	3
			K	5.0	0.8	1.5	1	4	1	6
24.0	23±15	22±18	Ⅰ	2.1	4.4	10	12	4	18	2
			Ⅱ	1.8	2.1	6	4	2	9	0
			Ⅲ	2.4	3.7	9	9	6	13	6
			K	8.0	3.0	6.5	8	4	11.5	5
48.0	33±18	31±9	Ⅰ	2.0	3.4	7	13	4	10	2
			Ⅱ	2.4	2.5	8	6	3	8	10
			Ⅲ	2.2	3.7	9.5	11	12	3.5	4
			K	7.0	3.1	7	10	6	8	4

註：—は鑑別上確定を欠くため除外したもの。

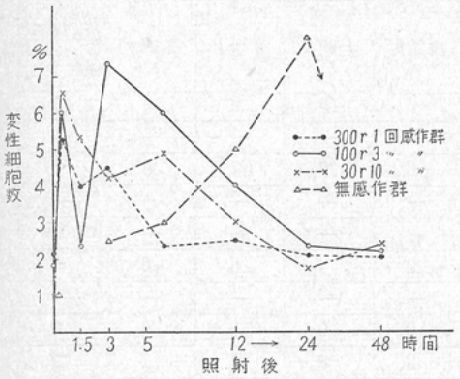
をみるがこの時刻には感作群ではそれより低い定常値に落ち着いている．

感作群にみられる照射早期卽ち，30分，3時間後の二峰性の崩壞曲線は分裂曲線の消長と考え併せて興味深い．3時間後は分裂の旺んなときに細胞変性が著明になることを示しているのか，或は間期細胞が変性増加と共に既に崩壞して視野から去ることで分裂細胞の見掛け上の増加を示すのか，更に分裂期細胞はそのまま変性しないで，唯その分裂所要時間の延長が起ることでますますその百分率を増したのかであろう．この点は次の癌細胞全数の増減によつての観察結果をまつて考按する．

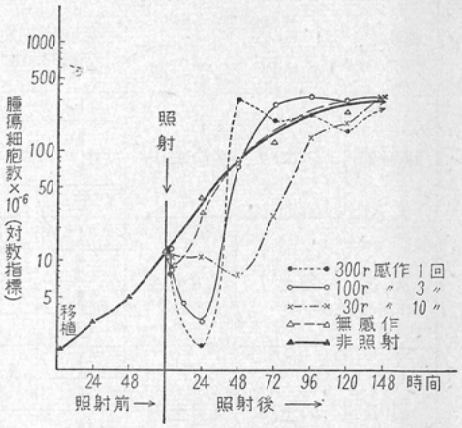
C 癌細胞増加

照射後早期の一時的分裂増加を含む分裂率の低下と，同じく一過性の減少を経過する崩壞率の増

第5図



第6図



加とから，結局如何なる様相で腫瘍増殖とその抑制が進展するか，血清学的感作処置が如何に干渉の結果を示すかを明かにするため，腹水中腫瘍細胞の全数を算定し，その増減の時間的経過を追究した．

当初移植する腫瘍材料の生理的年令を6日目に一定した．即ち保存せる Ehrlich 腹水を腹部のよく緊満しているマウスより集め，肉眼的に出血性とみられるものは除いて，0.02cc宛5～8頭の健康マウス腹腔に移植，5日間増殖させた後この腹水から既知数（1.2～1.7×10^6個）の腫瘍細胞を含む Krebs-Ringer 稀釈液 0.2cc を作って実験動物に移植した．

既述した如く移植後72時間で，腹水は純培養に近い状態となり，その個々の細胞の形態も均一となつてくるので，鑑別は塗抹標本によることなく，直接血球計算盤上でその数を知ることが出来る．各群に於て同時に2頭を断頭屠殺し癌細胞全数のその平均から増殖曲線を作つた．屠殺観察動物は56頭である．

移植後24時間は増殖が著明でないが，その後一定の増殖を始める．指数的に増殖した後，即ち 150時間後から再び増殖力は衰えるが，このときには非腫瘍細胞浸潤が起つてくる．結局動物の死亡するまで 500×10^6個程度の極大に近づいてゆく．かくして増殖曲線全体は“S”字状を呈し，指数座標上厳密な直線にはならない（第6図）．Révész[12]は個々の細胞の平均容積に差のない増殖期間に於ては，細胞数は総容積に比例し，その立方根が理想的固態腫瘍の直径に比較されるべきものであると考え，この立方根値の時間的経過が近似的に直線になることから，これを cube root phase と称している．今大まかにこの期間に於ける細胞の増加を指数増殖とみなせば次式による平均世代時間は妥当である．

$$g=\frac{T_2-T_1}{\log N_2-\log N_1}\cdot\log 2$$

g：平均世代時間．N_2：時刻 T_2 に於ける細胞数．N_1：時刻 T_1 に於ける細胞数．

著者の実験では第2表の如く15.1～24.6時間と計算される．gはNの指数函数でなく，測定部位

第2表

T_1-T_2	g	N_1	N_2
25時—96時	15.1	1.90×10^6	27.9×10^6
96〃—120〃	24.6	27.9×10^6	52.8×10^6
120〃—144〃	18.2	52.8×10^6	13.87×10^6

によつて差がある．尚これは標本に含まれる細胞群からの計算上の平均単一細胞が2個に分裂するまでの時間であつて，この時間の延長は全く分裂しない細胞の割合の増加によるものかも知れない訳である．

150r全身照射後24時間で増殖曲線が急激に下降するが，勿論多くの細胞の分裂能に影響のあることが予想されるので，世代時間は全細胞か揃つ

て生きているという假定が出来なくなつては殊更無意味である．第6図に示した如く，感作群は照射後24時間に極小の値をとつて，再び急激に増加し始め，その後反つて対照の細胞数を凌駕する．唯30r照射10回感作群では稍と趣が異り，照射後50時間以降に最低となりその程度も著しくない．無感作群では24時間で既に非照射対照の場合の細胞数に戻つている．障害は最も軽微である．しかし何れの場合も照射後 100時間卽ち移植後 170時間頃からは，照射しない場合に殆ど一致し，腫瘍末期の平衡狀態になる．

尙この癌細胞増殖曲線で最大の降下を示すのは無感作群では3時間後であり，レ線照射群では，300r照射1回感作群，及び 100r照射3回感作群は24時間後であり，30r照射10回感作群は48時間後である．これを第3図の分裂曲線，第5図の変性曲線と比較検討してみると，これらの時点に於ては分裂数も回復して居り変性の増加も消滅したあとである．卽ち分裂の阻止，細胞の崩壞という癌増殖抑制の要因になる変化から約20時間遲れて実際の癌細胞減少がみられる．変性細胞が破壞吸收されて算定の視野から去ること，存命細胞は分裂に入つているが，その所要時間が延長していることの2つは，見かけ上の分裂数の増加の原因となり得る．

細胞世代時間を明らかにすればよいが，かかる細胞崩壞，総細胞数減少の経過では上記の計算は意味がないので，本研究ではその延長を積極的に立証することが出来ない．とに角この20時間の遲れから，増殖抑制は直接の崩壞によるよりも次の分裂（照射後3時間で一斉に起つている）からの一世代を通じて起ることが概略的に言えると思う．

レ線照射の腫瘍細胞増殖抑制効果は感作により明かに増強されている．但し，このような感作材料では決定された抗元を用いたことにならないし，まして感作の定量的関係は全く閑却したようなものであるが，しかし30r照射10回感作の場合，効果の発現が遲れ，程度も著しくないのは，感作の回数要因よりも，線量に左右されることが大きいとみられる．30rといえば臨床上炎症線量として生体反応の刺戟的意味に用いられている．従つて30rにより腹水中に游出する抗元物質の量に疑問の余地がある．

抑制からの回復に際して過増殖のみられるのは過分裂と同義に解される．

3. 小　括

Ehrlich 癌腹水をレ線照射後遠沈濾過，上清で56頭のマウスを感作した．照射線量×感作回数は，300r×1，100r×3，30r×10とした．感作終了後2週間で腫瘍細胞数 1.6×10^6個を含む0.1ccの稀釈腹水を実験動物に移植した．

1) 移植後4日で腹水は腫瘍細胞純培養の狀態となり，移植は完成したとみられた．

2) この時期の分裂数は感作群 4.0%，対照 4.0%であつた．

3) 移植後72時間に 150r全身照射した．各感作群とも照射 1.5時間以内の分裂細胞数の減少は対照に較べて緩徐で，特に 300r照射1回群，100r照射3回群は3時間後に一時的分裂細胞数の増加，24時間後に過分裂がみられる．

4) 分裂核相分類では特記すべき変化がない．

5) 分裂異常の出現頻度は各群間に差異がない．

6) 変性細胞百分率曲線に於ては照射後早期（卽ち30分と3時間後）に二峰性上昇をみるが，対照では認めない．

7) 腫瘍細胞増殖曲線は“S”字狀を呈する．

8) 300r照射1回感作群，100r照射3回感作群ではレ線照射による腫瘍細胞数の減少の極大時刻が対照より稍と遲れ，且つ程度は著明となり，30r照射10回感作群では効果の発現が遲れる．

9) 300r照射1回感作群，100r照射3回感作群では恢復に際して過増殖（hypergrowth）を伴う．

10) 無照射で増殖させた場合の所謂指数増殖期間の平均世代時間を15.1～24.6時間と計算した．

III レ線照射無細胞腹水の再注射による実験

最初の感作終了後2週間を経て同様の腹水を再注射することで前の実験に於ける感作処置のレ線

第3表　Ⅰ群：300r 照射1回前感作，2週後再注射．Ⅱ群：1000r 照射3回前感作2週後再注射

	照射後時間	24	48	72	96
Ⅰ群	分裂百分率	1.0	0	(−)	(−)
	変性細胞百分率	6.3	4.0	(+)	(+)
	癌細胞数	2.2×10^5	1.8×10^5	(−)	
Ⅱ群	分裂百分率	2.4	1.3	(−)	0.3
	変性細胞百分率	4.0	6.6	(+)	7.0
	癌細胞数	3.1×10^5	2.0×10^5	(−)	

註：(+) 存在するが少数にて算定不能
(−) 存在しないが標本少数にて決定不能

作用に及ぼす影響を中和減弱するか，或は抗元抗体反応が腫瘍抑制に働くかをしらべ，併せて本論中"感作"と記したのが血清学的に妥当であるか否かを確めようとした．

1.　実験材料と方法

感作材料と方法は前実験と同様である．但し感作の影響の確実な 300r照射1回感作と 100r照射3回感作のみを採用した．

再注射：感作のときと同一条件で 300r全身照射した腹水を3時間後採集し，遠沈，次で Seitz 濾過機で吸引濾過した無稀釈腹水0.25ccを再注射に用いた．

即ち初めの感作終了後2週間で腫瘍細胞 1.6×10^6個を移植し，72時間後，各感作群に上記の再注射を1回だけ行つた．

再注射後3時間で 150r全身照射し，その後の経過を観察した．

2.　実験成績

A　細胞分裂

20頭のマウスを使用したがその中で4頭は腹水の再注射前後に死亡したので，結局16頭の観察から得た結果は以下の通りである．即ち，再注射後約1時間の塗抹標本によると，300r照射1回感作群（Ⅰ群），100r照射3回感作群（Ⅱ群）とも非腫瘍性細胞浸潤極めて強く，腫瘍細胞は少数みえる．腫瘍移植に際して通常みられる白血球反応は一般に変性崩壊に対する異物反応と考えられており，特に前実験に於ても無細胞腹水の単一注射ではかかる著しい反応はみられない．上記の現象は隔日に行う感作注射ではみられず，再注射ではじめて起つたという意味で，広義のアレルギー炎症と称して差し支えないと思う．しかし腹水注射量が前感作の場合にくらべ濃厚・大であるための異物反応の単純な増強であるかも知れない．問題は広汎な腫瘍免疫に関する未決定の歴史的論議に属するものと言えよう．但し，これが異物反応とすれば，この無細胞性同種動物腹水がレ線照射により異種性構成を獲得したことにはなろう．

炎症性細胞反応はレ線照射時にも尚続いており，照射早期のレ線効果はこの場合は甚だ不明瞭となる．分裂数を算定出来るようになるのは翌日である（第3表参照）．その後この細胞浸潤の消退と同時に腹水量も減少し，ガラス毛細管でも算定に必要なだけの採集が困難となり，含有する腫瘍細胞数も減少してくる．そのため，分裂像の分類も正確を欠くようになる．実際分裂細胞実数は極めて少いものと想像され，分裂曲線は甚だ曖昧なものになる．

分裂核相鑑別は尚更困難である．

感作実験に於ては既にレ線と一定の因果の認められるような異常分裂の増減を明かになし得なかつたのであるが，本実験でもやはりその増加は認められない．

B　変性細胞

Ⅰ群は24時間後 6.3%，48時間後 4.0% である．Ⅱ群では24時間後 4.0%，48時間後 6.6%，96時間後 7.0%である．その他の時刻では腹水量僅少で信頼出来る算定が不可能である．

C　癌細胞増加

照射後24時間，48時間，72時間で夫々各群2頭

づつ屠殺算定した．

72時間以降急速に腫瘍細胞減少するもののようで腹水も少く本研究法による算定で正確を期せられないようであつた．そこで細胞数の検索は以後中止して経過を観察したところ，移植後7日目，8日目に夫々5頭，1頭と斃死した．之は腫瘍死と思える程腹水多量のものを含んでいない．残りの4頭は2週間無事で腫瘍は発育してこなかつた．

3. 小　括

レ線照射腹水で感作したマウスに2週後 300r 照射腹水を再注射し，Ehrlich 腹水腫瘍を移植，経過を観察した．

再注射後1時間で著しい非腫瘍性細胞浸潤が起つた．

このアレルギー性といえる炎症性細胞反応で腫瘍の移植成立が阻害されたものの様で，再注射後3時間で 150r照射したが16頭中6頭は観察のため屠殺，之は明かに腫瘍の消退がみられ，残りの10頭中4頭は2週間以上生存して腫瘍発育を認めず，6頭のみが8日以内に死亡した．

IV 総括並びに考按

レ線照射 Ehrlich 腫瘍腹水で感作したマウス腹腔内に該腫瘍を移植，150r照射の結果は対照に比し，分裂の抑制が少く，特に照射3時間後には一時的の抑制減退即ち分裂増加，24時間後には過分裂がみられた．細胞の崩壊は上記と逆の増減を示す．即ち3時間で最も大になる．Forrsberg, Klein[20] の報告では1250r照射で分裂抑制は起るが，eosin 染色からみた細胞死は増加しないというが，動物腫瘍の中でこの Ehrlich 腫瘍のみが放射抵抗性であるとしている．本研究では対照無処置のもので若干の腫瘍細胞数の減少を認めた．腫瘍 Stamm の相違に基くのかもしれない．感作によつて細胞崩壊は早く起り早く回復するようになる．小野[8] は吉田肉腫で分裂異常の頻度からレ線間接作用の一定の効果を明らかにしているが，著者は終期の異常が最も鑑別容易であるから，Conger 他[21] にならつて之を検索した．然し感作によつて決定的影響をうけることを実証出来なかつた．

以上の分裂阻止効果の低下はレ線作用の減退で，他方形態学的変性頻度の上昇は作用の亢進とみるべきである．ところがレ線作用の最終的表現ともいうべき増殖抑制効果は明かに増強された．即ち腫瘍に対する治療的効果は感作処置により増強されるのにかかわらず，分裂阻止作用はむしろ反対に減退する．この影響は感作時の線量により感作の回数にはよらないことがわかつた．

分裂と細胞数減少からみた作用結果の矛盾は世代時間と分化に対する効果とを予想することで合理化され得る．全細胞を分裂→間期→分裂と続く行進の列中に配置して考えると，一定の分裂期に於ける所要時間の延長はその増加を生じるが，これはそこに行進の停滞が起つたことを意味し，従つてそれに続く間期の初めにある細胞の分布が疎になりまたは間隙になる結果が生じる．貴家[22]，小原[23]，Juul, Kemp[24] は分裂に入る前（praemitosis）にレ線感受性が高いとしているが，本実験感作群の照射3時間後にみられる一時的分裂増加は praemitosis の細胞の分裂停止乃至停滞に基因するもので，正しく分裂に入らんとするのを阻止されたと考えたい．即ち praemitosis に細胞は足踏みをして，既に分裂に入つているものはそのまま分裂を進めるため標本上分裂像は減少するが，この停滞密集している細胞が阻止から解放されると一せいに分裂に入り分裂数の増加が認められることとなる．24時間後に起る細胞数減少は恐らく一世代を経過した後と思われるが，指数増殖期の細胞一世代は20時間前後であつた．この期間に間接作用の実効が現われる．

即ちこの場合間接作用は一世代中に現われることになる．然し之だけでは増殖停止は起つても，感作群にみられるような退縮は起り得ない筈である．

腫瘍細胞は組織に於て分裂細胞も分化細胞も作る能力のある reserve cell に由来すると考えられている．腫瘍細胞は第一に分裂により自らと同じ細胞を作り，第二に分化により起原細胞に進む Potential を有する．レ線の腫瘍治療効果にこの分化の誘導が重要な役割を演ずることが認められ

ている（Glucksman[25], スピア[26], Friedmann[27]). 感作によるレ線作用の増強が分裂世代の遷延のみによらないなら第二の分化の面を考えねばならない．分化の段階で死滅すると思われる．

以上は照射腹水による感作処置のレ線制癌作用に及ぼす影響に就ての実験結果からの推論で，とに角レ線間接作用が血清学的生体反応により修飾されているとすれば興味深い．

感作2週後 300r照射腹水を再注射して起した腹水中の細胞浸潤は広義のアレルギー機序に帰せられる．レ線照射によつて生じる何かの体液性構成がそれ自体抗癌性を有すると同時に，またその生体に抗元性を発揮し，恐らくは抗体産生をみた時期に，腫瘍を再照射することで生じた抗元との間で特異性反応が起り，これがレ線遠隔作用の腫瘍特異性効果を現わすところとなるであろうと説明出来る．Molomut[28] は卵アルブミンで起したアレルギー炎が移植腫瘍の増殖に影響がなかつたと報告しているが，これは腫瘍に無縁のアルブミンアレルギーであつて，著者の実験に於けるレ線効果が腫瘍"特異性"に関して優越していることを示す．このアレルギー反応の抗腫瘍特異性を生ずる理由は甚だ興味を惹く問題ではあるが，アレルギー論の領域に入るものである．前川[29]の提唱したところによると，卵白アルブミンはマウスにとつて（または腫瘍にとつて）体異性のものであり，レ線照射により生じた抗元は体内性であつて，後者は腫瘍に特異の親和性を持ち，腫瘍を抗元抗体反応の場とするものと想像出来る．

本研究はレ線間接作用が体液性乃至血清学的要約によつて腫瘍特異的に修飾されることを実証し，新しい立場から Nekrohormon 説の検討をこころみたものである．

若し臨床的に患者の腫瘍組織液が得られるとすれば，それを利用することにより放射線治療の効果を別の形で増強し得る期待がもてるのではなかろうかと考える．

一般に網内系機能を中心とした抵抗力に及ぼすレ線作用の研究は多くの文献上に報告され，それ等はレ線の習慣性乃至耐性の立場に立つものもあるが，網内系免疫，組織免疫とレ線とに関する研究成績の多様性は，その方法上の差によるほかに免疫機序をめぐる生物反応の複雑さに起因するのであろうか．

V 結　論

Ehrlich 腹水腫瘍を 300r, 100r, 30r照射，被照射無細胞腹水を集め夫々1回，隔日3回，隔日10回感作注射，2週後同腫瘍移植し，150r照射の結果：

1) 分裂数の抑制は対照より軽微であり，

2) 照射後3時間で一過性の分裂数の増加がみられる．

3) 腫瘍細胞数減少は一世代時間と計算上推定される20時間で対照より著しく増強しており，分裂の停滞は分裂率の一時的増大を示し，これに続く一世代の間に分化の方向に於て退行が起るものと考察した．

4) 分裂核相の分類からは一定の傾向を確認し得ない．更に，感作後2週間で 300r 照射無細胞性腹水を再注射することにより，

5) マウス腹腔中に炎症性反応を認め，

6) これに移植した腫瘍は 150r 照射で増殖は著明に阻止される．

7) 以上の結果からレ線間接作用は広義のアレルギー性反応を惹起し，これが恐らくはその抗元が腫瘍に由来することから，特異的に抗腫瘍性に作用するものと考える．

ここで若し患者の被照射腫瘍組織液が臨床的に得られるならば，この腫瘍特異性アレルギー反応を放射線治療の改善に利用出来る望みがあるものと考按する．

尚本実験成績は腫瘍増殖の経時的観察に基くものであつて，レ線の"前照射"が"後照射"に対し作用促進的に影響するか，抑制的に影響するかはその観察時相によつて相違するものであることを暗示している．

謝辞　稿を終えるに臨んで，終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師楢林教授に深甚なる感謝の意を表します．また教室員諸兄にはその御援助に対して深謝致します．

文　献

1)Mole R.H.: Brit. J. Rad., 26 : 305, 243(1953).

— 2) Lorenz W.: Str. therapie. 96:2,169(1955). — 3) Haberlandt, & Lise: Biol. Z. bl. 42: 145 (1922). — 4) Handovsky H.: M. med. W. 42: 1294 (1923). — 5) Naswitis K.: D. med. W. 6: 187 (1922). — 6) Lansnitz & Lise. Brit. J. Rad. 20: 240 (1947). — 7) 戸部：日本医放会誌，10:59 (1950). — 8) 小野：日本医放会誌12：5, 3 (1952). 同上，12：6, 8 (1952). — 9) 中島：医学レントゲン学講義，第3巻，昭10，南山堂（東京). — 10) 足沢：日本医放会誌，17：5, 466(1957). — 11) 加藤：血液学研究法，昭23，南山堂(東京). — 12) Klein G., Révész L.: Cancer Inst. J. Nat. 14：2, 229(1953). — 13) 小山(八)：阪大医学雑誌，6：4, 349（昭29). — 14) 吉田（富）：吉田肉腫，昭27，寧楽書房（東京). — 15) 武田：アレルギー序説，昭24，北方出版（東京). — 16) 中原：癌，昭30. 岩波（東京). — 17) Love R., Koproski H. & Cox H.R.: Cancer Res., 13：4 & 5, 350(1953). — 18) Langendorf, Jungling: Str. therapie. 38: 1 (1930). — 19) 吉田（秀）：遺伝学論文集，2：137 (1947). — 20) Klein G., ForssbergA.: Exp. Cell Res. 6：211 (1954). — 21) Conger A.D.: Cancer Res. 17：9, 897, (1957). — 22) 貴家，日本医放会誌，12：8（昭27). — 23) 小原：日本医放会誌，15：7, 624 (1955). — 24) Juul, Kemp: Str. therapie. 1：48, 457 (1933). — 25) Glucksman A.: Brit. J. Rad. 25：38 (1952). — 26) スピア（玉木他訳）：放射線と生細胞，1931年みすゞ書房（東京). — 27) Friedmann N.B., Sargent J.A.: Cancer Res. 15：7, 479 (1955). — 28) Molomut N., Spain D.M.: Kreisler, L., & Warshaw L.J. Cancer Res. 15：3, 181, (1955). — 29)前川：血液討議会報告，第1輯（1948).

Serological Studies on the Indirect Effect of X-ray Irradiation Upon the Ehrlich Ascites Tumor

By

Shunsuke Kauchi

Department of Radiology, Kobe Medical College

(Director: Professor K. Narabayashi, M.D.)

In order to clarify the serological mechanism of the indirect effect of x-ray irradiation, the author examined how effect of the irradiation on Ehrlich tumor was inhibited or accelerated by sensitization of mice with ascites from mice with x-ray irradiated Ehrlich tumor. The results obtained were as follows:

1. The tumor of the mice injected with irradiated ascites was reduced in size more slowly and inhibited more strongly compared to the control.

2. In the treated group, cell degeneration was incrased or decreased rhythmically.

3. The mitotic phase and abnormal mitosis were not influecned by the pretreatment.

4. A reinjection of irradiated ascites evoked an inflammatory cell reaction in the abdomical cavity of mice, which was inhibitory to tumor growth.

The author expects this study will be of some significance in improving the radiological treatment of malignant tumor.