

放射線による白血病の発生における ウイルスの役割に関する研究

第 1 篇

X線誘発 RF マウス白血病の無細胞濾液による継代移植について

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

大学院学生 岡 田 直 子

〔昭和41年6月3日受稿〕

内 容 目 次

| | |
|--------------|----------------------------------|
| I. 緒 言 | 1. X線誘発 RF マウス白血病の無細胞濾液 接種 |
| II. 実験方法 | 2. X線誘発白血病マウスの無細胞濾液接種 による継代移植 |
| 実験動物 | |
| 照射条件 | |
| 無細胞濾液の作成及び接種 | |
| III. 実験成績 | IV. 考 按 |
| | V. 結 論 |

I. 緒 言

白血病のウイルス起因説は1908年 Ellermann & Bang¹⁾ が家鶏白血病を無細胞濾液で発症せしめた実験に端を発したが、マウスでは1951年 AKR マウスの自然発生リンパ性白血病の無細胞濾液の移植に成功した Gross²⁾ の画期的な実験を期として、この分野における研究は急速な進歩をとげ、現在、いわゆる白血病好発系である AKR, C58 および SL マウスなどの自然白血病の発生にウイルスが関与していることが一般に認められている^{3,4)}。

ところで、白血病の自然発生は殆どみられない所謂、白血病嫌発系マウスの或る系統のものにおいては、X線照射或いは発癌性化学物質などによつて、かなり高率に白血病が惹起されることが既に知られており、上述の知見と考え合わせて、これら外的因子による白血病の発生にも、やはりウイルスが関与しているのではないかという興味ある問題が提起される。教室の宗田^{5,6)} は白血病嫌発系である RF マウスにおいて、350r 1回全身照射によつて77%の高率に白血病を惹起せしめている。私は、かかるX線誘発 RF マウス白血病の発生にウイルスが関与しているのではないかとの想定のもとに、同じく X線 350r の1回全身照射により誘発した白血病マウスの

無細胞濾液による同系新生児マウスへの移植、並びにその無細胞濾液による継代移植にも成功したので報告する。

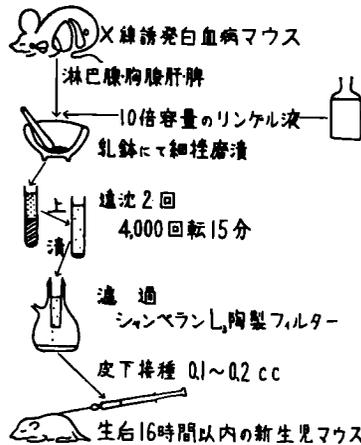
II. 実 験 方 法

実験動物：使用せる動物はすべて RF マウスで、昭和34年 Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory (U. S. A.) より分譲され、爾来当教室にて兄妹交配により繁殖飼育せるもので、白血病の自然発生はほとんどみられない、いわゆる白血病嫌発系マウスである。マウスはすべて 24°C 前後の恒温純系マウス室にて、オリエンタル固形飼料 CMF および水を自由に与えて飼育した。

照射条件：X線照射は宗田⁵⁾ の報告と同じく生後30~40日のマウスに 200KVp 15mA, 3mmAl 濾過板、照射距離 84 cm, 33.5 r/分 の条件で総量 350r の1回全身照射を行った。

無細胞濾液の作成および接種 (図1)：上記条件のX線照射によつて惹起せしめた白血病マウス、およびその無細胞濾液接種によつて惹起せしめた白血病マウスをエーテル麻酔にて殺し、可及的速かに、その肝、脾、胸腺、リンパ腺を剔出、乳鉢にて細挫磨潰し、10倍容量のリンゲル液を加え、4000回転/分、15分間2回遠沈を繰返した後、その上清を日本

図 1. 無細胞濾液作成およびその接種方法



陶器製シャンペラン L₃ 陶製フィルターにより濾過し、その 0.1~0.2cc を生後 16 時間以内の同系新生児マウス皮下に接種した。濾液作成操作はすべて 4°C で行い、対照としては白血病マウスと同じ月令の正常マウスを使用して上記と全く同じ操作を行った。使用した陶製フィルター、シャンペラン L₃ は *Escherichia Coli* を通過させなかつた。

III. 実験成績

1. X線誘発 RF マウス白血病の無細胞濾液接種 (表 1, 2, 3 及び図 2, 3, 4): 無細胞濾液作成に使用した X線誘発白血病マウス (RF 107 ♀) は、照射後 245 日目に屠殺した。このマウスの末梢血液像は表 1, 2 の如くで、屠殺前日の末梢血液像では、表 2 の如く貧血著明で、白血球数 148,375, そのうちリンパ芽球 57%, 幼若リンパ球 18% であつた。剖検所見で目立つ点は、図 3 の如く各臓器が全般的に著しく貧血様で、脾、リンパ腺、肝が著明に腫脹し、脾は赤桃色の中に、白血病細胞浸潤と思われる灰白色小斑点が散在し、肺は全肺野に亘つて半粟粒大の白血病細胞浸潤巣と思われる乳白色の斑点が認められ、胸腺は極く軽度の腫脹を示すにすぎなかつた。教室考案の臨床組織培養法により、脾、リンパ腺の培養を行い、典型的な急性白血病の増生様式を示した。組織学的には脾、リンパ腺共に濾胞は殆ど完全に消失し、白血病細胞で置換され、胸腺も白血病細胞の浸潤著明で、骨髄では顆粒球系の細胞は殆どなく、リンパ芽球と思われる細胞の著明な浸潤が認められた。肝では glisson 鞘の血管周囲に結節状に浸潤し、

表 1 X線照射により惹起せしめた RF 淋巴性白血病マウス (RF no. 107 ♀) の末梢血液像

| 照射後日数 | 白血球数 | 赤血球数 | 全身状態 | 白血病期 |
|-------|---------|------------------------|--------------------|-----------|
| 27 | 13,375 | — | | |
| 118 | 4,750 | 1145 × 10 ⁴ | | 前白血病期 |
| 134 | 21,750 | 1060 × 10 ⁴ | | |
| 154 | 12,125 | — | 鼠径部リンパ腺觸知 | 白血病初期乃至早期 |
| 169 | 16,000 | — | | |
| 244 | 148,375 | 345 × 10 ⁴ | 頸部リンパ腺腫大, 羸瘦, 全身衰弱 | 白血病進展期 |

表 2 X線誘発白血病マウス (RF no. 107 ♀) の末梢白血球分類 (照射後 244 日)

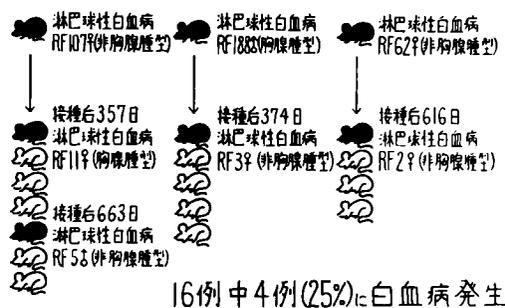
| 赤血球数 | 435 × 10 ⁴ |
|--------|-----------------------|
| 白血球数 | 148,375 |
| 淋巴芽球 | 57 (%) |
| 幼若リンパ球 | 18 |
| 大リンパ球 | 13 |
| 小リンパ球 | 8 |
| 好中球 | 4 |
| 好酸球 | 0 |
| 単球 | 0 |

表 3 X線誘発白血病マウス (RF no. 107 ♀) の無細胞濾液接種により惹起された白血病マウス (RF no. 11 ♀) の末梢血液像

| 白血球数 | 20,625 |
|--------|--------|
| 淋巴芽球 | 15 (%) |
| 幼若リンパ球 | 26 |
| 大リンパ球 | 24 |
| 小リンパ球 | 28 |
| 好中球 | 7 |
| 好酸球 | 0 |
| 単球 | 0 |

sinusoid への浸潤はごく軽度で、宗田⁶⁾のいわゆる非胸腺腫型リンパ性白血病の浸潤様式を示し、この他、肺、腎、卵巣、脳、その他全身諸臓器に白血病細胞の浸潤が認められた。かかる所見から、この RF107 マウスは非胸腺腫型リンパ性白血病であることが明らかである。この X線誘発白血病マウス (RF 107 ♀) の肝、脾、リンパ腺、胸腺より作成した無細胞濾液を同系新生児マウス 7 例に接種したところ、2 例に白血病の発生を認め、接種より白血病発生までの潜伏期間は 1 例 (RF 11 ♀) は 357 日、他の 1 例 (RF 5 ♂) は 663 日であった (図 2)。

図 2. X線誘発白血病 RF マウスの無細胞濾液接種による移植成功率



前者 (RF 11 ♀) は接種後 350 日頃より羸瘦著しく末梢血液像は表 3 の如く白血球数 20,625 でリンパ芽球が 11% を占め、剖検にて胸腺は乳淡黄色で著明に腫大して胸腔の大部分をしめ、いわゆる胸腺腫型白血病の型を呈し、肝、脾は貧血様で著明な腫脹が認められた (図 4)。胸腺、リンパ腺、脾の臨床組織培養ではいずれも定型的な急性白血病増生様式を示した。組織学的所見では、胸腺、リンパ腺、脾、骨髓、肝その他諸臓器に著明な白血病細胞の浸潤がみとめられた。また、後者 (RF 5 ♂) は胸腺は腫脹せず、肝、脾、リンパ腺が著明に腫脹し、同様の検索により、非胸腺腫型リンパ性白血病であることが確認された。以上の所見から、X線誘発非胸腺腫型リンパ性白血病マウス (RF 107 ♀) の同系新生児への、無細胞濾液接種により 7 例中 2 例に白血病 (胸腺腫型および非胸腺腫型リンパ性白血病各 1 例) が惹起されたことが明らかである。

この他、5 匹の X線誘発白血病マウスからそれぞれ無細胞濾液を作成し、それぞれ 1 群 4 ~ 6 匹からなる同腹新生児マウス 5 群に接種し、移植実験を試みたところ、そのうち 3 群においては陰性で、白血病の発生は認めず、2 群において陽性であったので、

陽性であった 2 群について述べる。即ち、そのうちの 1 群は X線誘発胸腺腫型リンパ性白血病マウス (RF 188 ♂) の無細胞濾液を同系新生児マウス 6 匹に接種したところ、1 匹は 2 週間以内に死亡し、残りの 5 匹中 1 匹 (RF 3 ♀) に、接種後 374 日目に非胸腺腫型リンパ性白血病が発生した。陽性であった他の 1 群は、X線誘発リンパ性白血病マウス (RF 62 ♀) の無細胞濾液を同系新生児マウス 4 匹に接種したところ、1 匹 (RF 2 ♀) 接種後 616 日目に非胸腺腫型リンパ性白血病が発生した。これらの無細胞濾液作成に使用したマウス (RF 188 ♂, RF 62 ♀) およびその無細胞濾液接種によつて発生した白血病マウス (RF 3 ♀, RF 2 ♀) は、いずれも末梢血液像、剖検所見、造血臓器の臨床組織培養法、組織学的検索などにより検討し、リンパ性白血病であることが確認されたものである。即ち、X線誘発白血病マウスの無細胞濾液接種は 6 匹について行い、同系新生児マウス 6 群に接種を行ったところ、3 群において陽性を示したが、陽性であった 3 群中の移植成功率は図 2 のごとく、RF 107 ♀ では 7 匹中 2 匹、RF 188 ♂ では 5 匹中 1 匹、RF 62 ♀ では 4 匹中 1 匹で、平均 16 匹中 4 匹、25% である。なお健康マウスより作成した無細胞濾液の接種では、20 匹中 1 例も白血病は発生しなかつた。又、RF マウスは白血病の自然発生は極めて稀で、宗田⁶⁾の観察では 300 匹の長期観察例中、僅か 2 匹 (0.7%) においてリンパ性白血病の発生がみとめられているにすぎない。

2. X線誘発白血病マウスの無細胞濾液接種による継代移植 (表 4, 5 及び 図 5): X線誘発白血病マウス RF 107 ♀ (非胸腺腫型リンパ性白血病) の無細胞濾液接種によつて、接種後 12, 22 ヶ月で 2 匹に白血病が発生したが、その中 12 ヶ月で発症した 1 匹 (RF 11 ♀) より更に無細胞濾液を作製して、同系新生児マウス 10 匹に接種したところ、接種後 11 ~ 18 ヶ月の間に 6 匹に白血病が発生した (表 5)。その中、接種後 11 ヶ月で発症した RF 204 ♂ (非胸腺腫型リンパ性白血病) を第 3 代無細胞濾液接種の Donor mouse として使用した (図 5)。RF 204 ♂ マウスは無細胞濾液接種後 11 ヶ月で急に羸瘦甚しく、立毛を来す様になり、脾、頸部リンパ腺が外部より触知された。末梢血液像は表 4 の如くで、白血球数 23,375 そのうちリンパ芽球 21%、幼若リンパ球 18% であった。剖検所見では胸腺は乳淡黄色で極く軽度の腫大を示すに過ぎなかつたが、脾は著明に腫脹して、黒褐色を呈し、その中に白血病細胞浸潤を思わせる半

表4 RF11♀マウスの無細胞濾液接種により惹起された白血病マウスの末梢血液像(無細胞濾液移植第2代)

| | |
|------|--------|
| 白血球数 | 23,375 |
| 淋芽球 | 21 (%) |
| 幼若淋球 | 18 |
| 大淋球 | 17 |
| 小淋球 | 13 |
| 好中球 | 22 |
| 好酸球 | 1 |
| 単球 | 0 |
| 核影 | 8 |

粟粒大の白斑が表面のみならず剖面にも多数みられ、全身リンパ腺腫脹も認められた(図5)。脾、リンパ腺の臨床組織培養所見は急性白血病型増生様式を示した。又、肝における白血病細胞浸潤は非胸腺腫型リンパ性白血病の浸潤様式を示した。このRF204♂マウスの肝、脾、リンパ腺、胸腺より作製せる無細胞濾液を更に6匹の同系新生児マウスに接種したところ、その中1匹(RF303♂)に接種後10ヶ月で白血病が発生した(表5)。

RF303♂ははその末梢血液像、剖検所見、諸臓器への白血病細胞浸潤、その他臨床組織培養所見により急性リンパ性白血病である事が確認された。

即ちX線誘発白血病マウスの無細胞濾液による移

表5 X線誘発RF系マウスの無細胞濾液による継代移植

| 無細胞濾液による移植代数 | Doner マウスの番号及び白血病の病型 | 接種マウス数 | 発症マウス数 | 接種より発症までの日数(月) | 白血病発生率 | Recipient マウスの中発症したマウスの性及び白血病の病型 |
|--------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------------------|--------|---|
| 第1代 | RF107♀(NT) | 7 ♂ 4 ♀ 3 | 2 ♂ 1 ♀ 1 | 12 22 | 25% | RF11♀(T) RF5♂(NT) |
| | RF188♂(T) | 5 ♂ 4 ♀ 1 | 1♀ | 12 | | RF3♀(NT) |
| | RF62♀(NT) | 4 ♂ 2 ♀ 2 | 1♀ | 20 | | RF2♀(NT) |
| 第2代 | RF11♀(T) | 10 ♂ 3 ♀ 7 | 6 ♂ 1 ♀ 5 | 11 12 13 15 18 18 | 60% | RF204♂(NT) RF201♀(NT) RF206♀(NT) RF212♀(T) RF207♀(T) RF208♀(T) |
| 第3代 | RF204♂(NT) | 6 ♂ 4 ♀ 2 | 1♂ | 10 | 17% | RF303♂(T) |

T 胸腺腫型リンパ性白血病

NT 非胸腺腫型リンパ性白血病

植が第3代迄可能であつた。その発生率は各代により差があり、継代接種による白血病発生率の増加はみられなかつたが白血病発生迄の潜伏期間は若干短縮された(表5)。

IV. 考 按

放射線による白血病の発生に関する実験的研究はかなり古くから行われており、RF, C₃H, C₅₇black, C₅₇brown の如き純系マウスにおいては放射線照射によりかなり高率に白血病が惹起されることが知られている^{3,5,6}。人間における白血病の発生と放射線照射の関連性についても既に von Jagic ら⁷(1919)

の症例報告があり、引続いて放射線技術者⁸⁻²¹、母が妊娠中診断のためにX線照射をうけ、そのとき胎内で照射された小児²²⁻²⁷および胸腺肥大のため幼時にX線治療をうけた小児²⁸⁻³⁴などに白血病の発生率の増加がみられることが報告されており、更に近年、広島および長崎における原爆被爆者の白血病発生率の増加³⁵⁻³⁷は人においても放射線と白血病の発生になんらかの関係の存在することを物語っている。

今回の実験は、かかるX線照射による白血病の発生にウィルスが関与している事を、X線誘発RFマウスリンパ性白血病の無細胞濾液移植実験の面から

証明しようと試みたもので、無細胞濾液によつて第3代迄接種可能であつたことは、このウイルス関与の可能性を強く支持するものである。

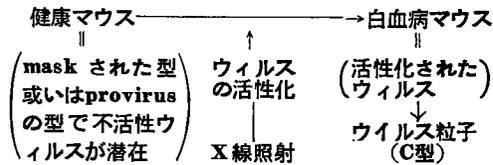
X線誘発白血病の発生にウイルスが関与していることを示唆するものとしては Gross^{38, 39)} および Lieberman & Kaplan⁴⁰⁾ の実験がある。Gross^{38, 39)} は X線全身照射 (150r × 4週1回) によつて C₃H あるいは C₅₇ brown マウスに惹起せしめたリンパ性白血病の胸腺、リンパ腺、肝、脾の無細胞濾液を、同系新生児マウスに接種し 124 例中 15 例 (12%) において平均 9 ヶ月で白血病をおこさせ、健康な C₃H マウスの正常組織より作成した無細胞濾液を接種した 186 例に及ぶ対照実験では、僅か 1 例 (0.5%) に白血病の発生をみているにすぎない。Liebermann & Kaplan⁴⁰⁾ は C₅₇ black/ka マウスを用いて X線分画全身照射 (168r × 4週1回) によつて惹起せしめたリンパ性白血病の無細胞濾液を同系新生児マウスに接種し、59 例中 10 例 (17%) に、8.4~23 ヶ月の潜伏期を経て白血病の発生することを観察し、対照実験では 1 例の白血病もみとめていない。

今回の実験においては RF マウスにおいて X線 1 回全身照射 (350r) によつて惹起せしめたリンパ性白血病の無細胞濾液接種により 16 例中 4 例 (25%) において、それぞれ接種後 357, 374, 616, および 663 日に白血病の発生をみとめた。更にその無細胞濾液による継代移植において、第 2 代移植では 10 匹中 6 匹、60% に、第 3 代では 6 匹中 1 匹、17% に白血病の発生を認めた。X線照射をうけていない RF マウスの自然白血病の発生率は、0.7% (300 例中 2 例) で、健康な RF マウスの正常組織 (肝、脾、リンパ腺、胸腺) より作成した無細胞濾液の、同系新生児マウス 20 例への接種においては、白血病の発生は 1 例もみとめられていない。

Parsons ら⁴¹⁾ (1962) は、X線照射により RF マウスに惹起せしめた骨髄性白血病の無細胞濾液移植の成功について報告している。これらの知見を考えると、C₃H, C₅₇ brown, C₅₇ black あるいは RF マウスのごとき白血病嫌疑系マウスは、本来白血病誘発力をもつ因子を mask された形或いは不活性の形でもつており、正常状態では病原性を発揮せず、従つて白血病化することなく正常の寿命をまつとするものと思われる。この不活性因子——われわれはこれを mask された virus 或は Provirus と称すべきものと考えている——に対して放射線は “Trigger” として作用し、X線照射によつて活性化された

因子は病原性を発揮し、白血病を惹起せしめるものである (図 6)。そして一度活性化されたウイル

図 6. X線照射による白血病発生機序に関する推定図



ス は濾過板通過によつて細胞と分離され感受性をもつ同系新生児マウスへの接種によつて移植されるものであろう。平木ら^{42~44)} は強力な化学的発癌物質である 20-メチルコラントレンによつて惹起せしめた RF マウス白血病の無細胞濾液の移植にも成功しており、この mask された virus 或は Provirus の活性化説は化学物質による白血病の発生にも適用されるものようである。放射線による白血病の発生にウイルスが関与しているのではないかという考えは更に人間の白血病の発生機構にも適用されないだろうか。

Gross³⁹⁾ は、X線照射によつて惹起せしめた C₃H マウス白血病の無細胞濾液の継代移植に成功し、これを “Passage X” と名付けているが、これと、今回の実験で認められた RF マウスの濾過性因子との関係は今後解決されるべき問題である。

V. 結 論

X線 1 回全身照射によつて惹起せしめた RF マウス白血病の無細胞濾液を生後 16 時間以内の同系新生児マウス 16 匹に接種し、そのうち 4 匹 (25%) においてそれぞれ接種後 357, 374, 616, および 663 日に白血病の発生を認めた。更にその無細胞濾液による継代移植にも成功した。即ち第 2 代移植では 10 匹中 6 匹、60% に、第 3 代では 6 匹中 1 匹、17% に白血病の発生を認めた。正帯マウスより作成した無細胞濾液接種群では白血病の発生は 1 匹もみとめられなかつた。これらの知見にもとづいて、X線照射による白血病の発生におけるウイルスの役割について考察を行った。

摺筆するに当たり御指導と御校閲を賜つた恩師 平木潔教授、入野昭三講師、宗田範先生に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Ellermann, V. and Bang, O.: Experimentelle Leukämie bei Hühnern. *Centralbl. f. Prakt. Abt.* I, 46: 595, 1908
- 2) Gross, L.: "Spontaneous" leukemia developing in C₃H mice following inoculation, in infancy, with AK-leukemia extracts or AK-embryo. *Proc. Soc. Wxp. Biolo. & Med.*, 76: 27, 1951
- 3) Gross, L.: *Oncogenic viruses*, New York, Pergamon Press, 1961
- 4) 市川康夫: 実験白血病, C, ウイルス, 日本血液学全書, 5. 白血病, 丸善株式会社, 1962, 560.
- 5) 宗田 範: X線照射によるマウス白血病の発生機構に関する研究, 第1編, 前白血病状態の変化について, 岡山医学会雑誌. 77: 1, 1965.
- 6) 宗田 範: X線照射によるマウス白血病の発生機構に関する研究. 第2編. 白血病の種類と白血病発生に及ぼす諸因子について. 岡山医学会雑誌. 77: 25. 1965.
- 7) von Jagic, N., Schwartz, G. and von Siebenrock, L.: Blutbefunde bei Röntgenologen. *Berl. klin. Wchnschr.*, 48: 1220, 1911
- 8) March, H. C.: Leukemia in radiologists, *Radiology*, 43: 275 1944.
- 9) Henshaw, P. S. m Hawkins, J. W.: Incidence of leukemia in physicians. *J. Nat. Cancer Inst.* 4: 339, 1944.
- 10) Ulrich, H.: Incidence of leukemia in radiologists. *New Engl. J. Med.*, 234: 45, 1946.
- 11) Dublin, L. I. and Sreigelman, M.: The longevity and mortality of American physicians, 1938—1942. *J. A. M. A.*, 132: 1211, 1947.
- 12) Dublin, L. I., and Speigelman, M.: Mortality of medicalspecialists, 1938-1942, *J. A. M. A.*, 137: 1519, 1948.
- 13) March, H. C.: Leukemia in radiologists in a 20 year period. *Amer. J. Med. Sci.*, 220: 282, 1950.
- 14) Peller, S. and Pick, P.: Leukemia and other malignancies in physicians. *Amer. J. Med. Sci.*, 224: 154, 1952.
- 15) Peller, S., Pick, P.: Leukemia in American physicians. *Acta Un. Int. Cancer.*, 11: 292, 1955.
- 16) Warren, S.: Longevity and causes of death from irradiation in physicians, *J. A. M. A.* 162: 464, 1956.
- 17) Braestrup, C. B.: Past and present radiation exposure to radiologists from the point of view of life expectancy. *Amer. J. Roentgenol.*, 78: 88, 1957.
- 18) Court-Brown, W. M. and Doll, R.: Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. *Brit. Med. J.*, 2: 181, 1958.
- 19) Seltser, R., and Sartwell, P. E.: Ionizing radiation and longevity of physicians. *J. A. M. A.* 166: 585, 1958.
- 20) Bernard, J., Boiron, M. and Cornu, P.: Remarques sur l'hématologie des radiolencoses humaines. *Sang*, 29: 734, 1958.
- 21) March, H. C.: Leukemia in Radiologists, ten years later with a review of the pertinent evidence or radiation leukemia. *Am. J. Med. Sci.*, 242: 137, 1961.
- 22) Stewart, A., Webb, J., Gibs, D. and Hewitt, D.: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet*, 2: 447, 1956.
- 23) Stewart, A.: A current survey of malingant disease in children. *Proc. Roy. Soc. Med.* 50: 251, 1957.
- 24) Stewart, A., Webb, J. and Hewitt, D.: A survey of childhood malignancies. *Brit. Med. J.*, 1: 1495, 1958.
- 25) Ford, D. D. aud Paterson, J. C. S., : Fetal exposure to diagnostic X-rays and leukemia aud other malignant diseases in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.*, 22: 1093, 1959.
- 26) Polhemus, D. W. and Coch, R.: Leukemia and medical radiation. *Pediatrics*, 23: 453, 1959.
- 27) Court-Brown, W. M., Doll, R. and Hill, A. B.: Incidence of leukemia after exposure to diagnostic radiation in utero. *Brit. Med. J.* 2: 1539, 1960.
- 28) Duffey, B. J. and Fitzgerald, P. J.: Thyroid

- cancer in childhood and adolescence, report on 28 cases. *Cancer*, 3: 1018, 1950.
- 29) Simpson, C. L., Hempelmann, L. H. and Fuller, L. M.: Neoplasia in children treated with X rays in infancy for thymic enlargement. *Radiology*, 64: 840, 1955.
- 30) Simpson, C. L. and Hempelmann, L. H.: The association of tumors and roentgen-ray treatment of the thorax in infancy. *Cancer*, 10: 42, 1957.
- 31) Snegireff, L. S.: The elusiveness of neoplasia following roentgen therapy for thymic enlargement in childhood. *Radiology*, 72: 508, 1959.
- 32) Latourette, H. B. and Odges, F. J.: Incidence of neoplasia after irradiation of thymic region. *Amer. J. Roentgenol.*, 82: 667, 1959.
- 33) Hempelmann, I. H.: Epidemiological studies of leukemia in persons exposed to ionizing radiation. *Cancer Res.*, 20: 18, 1960.
- 34) Saenger, E. L., Silverman, F. N., Sterling, T. D. and Turner, M. E.: Neoplasia following therapeutic irradiation for benign conditions in childhood. *Radiology*, 74: 889, 1960.
- 35) Folley, J. H., Borges, W. and Yamawaki, T.: Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Amer. J. Med.*, 13: 311, 1952.
- 36) Watanabe, S., Wago, N. and Ito, T.: Trend in incidence and mortality radiation at Hiroshima in 1945. *Acta Haem. Jap.*, 21(2) Supp 301, 1958.
- 37) Brill, A. B., Tomonaga, M., and Heyssel, R. M.: Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. *Ann. Int. Med.*, 56: 590, 1962.
- 38) Gross, L.: Attempt to recover filterable agent from X-ray induced leukemia. *Acta Haemat.*, 19: 353, 1958.
- 39) Lieberman, M. and Kaplan, H. S.: Leukemogenic activity of filtrates from radiation induced lymphoid tumors of mice. *Science*, 130: 387, 1959.
- 40) Lieberman, M. and Kaplan, H. S.: Leukemogenic activity of filtrates from radiation induced lymphoid tumors of mice. *Science*, 130: 387, 1959.
- 41) Parsons, F., Upton, A. C., Bender, E. S. and Johnson, R. R. Electron microscopic observations on primary and serially passaged radiation-induced myeloid leukemias of the RF mouse. *Cancer Res.*, 22: 728, 1962.
- 42) 平木 潔, 入野昭三, 瀬崎達雄, 須崎正則: 20-methylcholanthrene により惹起せしめた RF 系マウス白血病の無細胞濾液移植に関する研究. *日血会誌*, 25: 822, 1962.
- 43) 平木 潔, 入野昭三, 太田善介, 瀬崎達雄: 20-methylcholanthrene 誘発 RF マウス白血病におけるウイルスの電子顕微鏡による証明とその無細胞濾液移植実験. *医学と生物学*, 66(1), 4, 1963.
- 44) Irino, S., Ota, Z., Sezaki, T., Suzaki, M. and Hiraki, K.: Cell-free transmission of 20-methylcholanthrene-induced RF mouse leukemia and electron microscopic demonstration of virus particles in its leukemic tissue. *Gann*, 4: 225, 1963.

写 真 説 明

図 3. X線照射により惹起された白血病マウス (RF 107♀): 非胸腺腫型リンパ性白血病

1. 剖検像: 胸腺は腫大せず, 肝脾腫大著明. リンパ腺腫大
2. 末梢血液像: リンパ芽球出現
3. 肝組織像: 肝ク帽の血管周囲に白血病細胞の結節状高度浸潤

図 4. RF 107♀マウスの無細胞濾液接種により惹起された白血病マウス (RF 11♀) —— 移植第1代 —— : 胸腺腫型リンパ性白血病

1. 剖検像: 胸腺の著しい腫大. 肝, 脾, リンパ腺腫脹
2. 末梢血液像: リンパ芽球出現

3. 肝組織像：白血病細胞は洞内に彌蔓性に浸潤
- 図 5. RF 11 ♀ マウスの無細胞濾液接種により惹起された白血病マウス——移植第 2 代——：非胸腺腫型リンパ性白血病
1. 剖検像：胸腺は殆ど腫大せず，肝，脾，リンパ腺腫大著明
 2. 末梢血液像：リンパ芽球出現
 3. 肝組織像：白血病細胞は主に肝グ精の血管周囲に結節状に浸潤

**Studies on the role of virus in the development
of leukemia by X-ray-irradiation**

**Report 1. Serial cell-free passages of X-ray-induced
RF mouse leukemia**

By

Naoko OKADA

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School
(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

SUMMARY

In an attempt to study the role played by the virus in leukemia induced by X-ray irradiation, the author described the successful serial passage of the cell-free filtrate from RF mice with leukemia by X-ray irradiation.

Cell-free filtrate from RF mice with leukemia induced by exposure of the entire body to a single dose of X-ray was bioassayed by the inoculation to new-born RF mice within 16 hours of birth. Four of sixteen test mice developed leukemia in 357 days, 374 days, 616 days and 663 days respectively. Serial implantation of the cell-free filtrate was successful in 60 per cent, 6 of 10 test mice, on the second passage, and in 17 per cent, one of 6 test mice, on the third passage. No leukemia was induced by the inoculation of cell-free filtrate from normal RF mice.

岡田論文附図

図 3

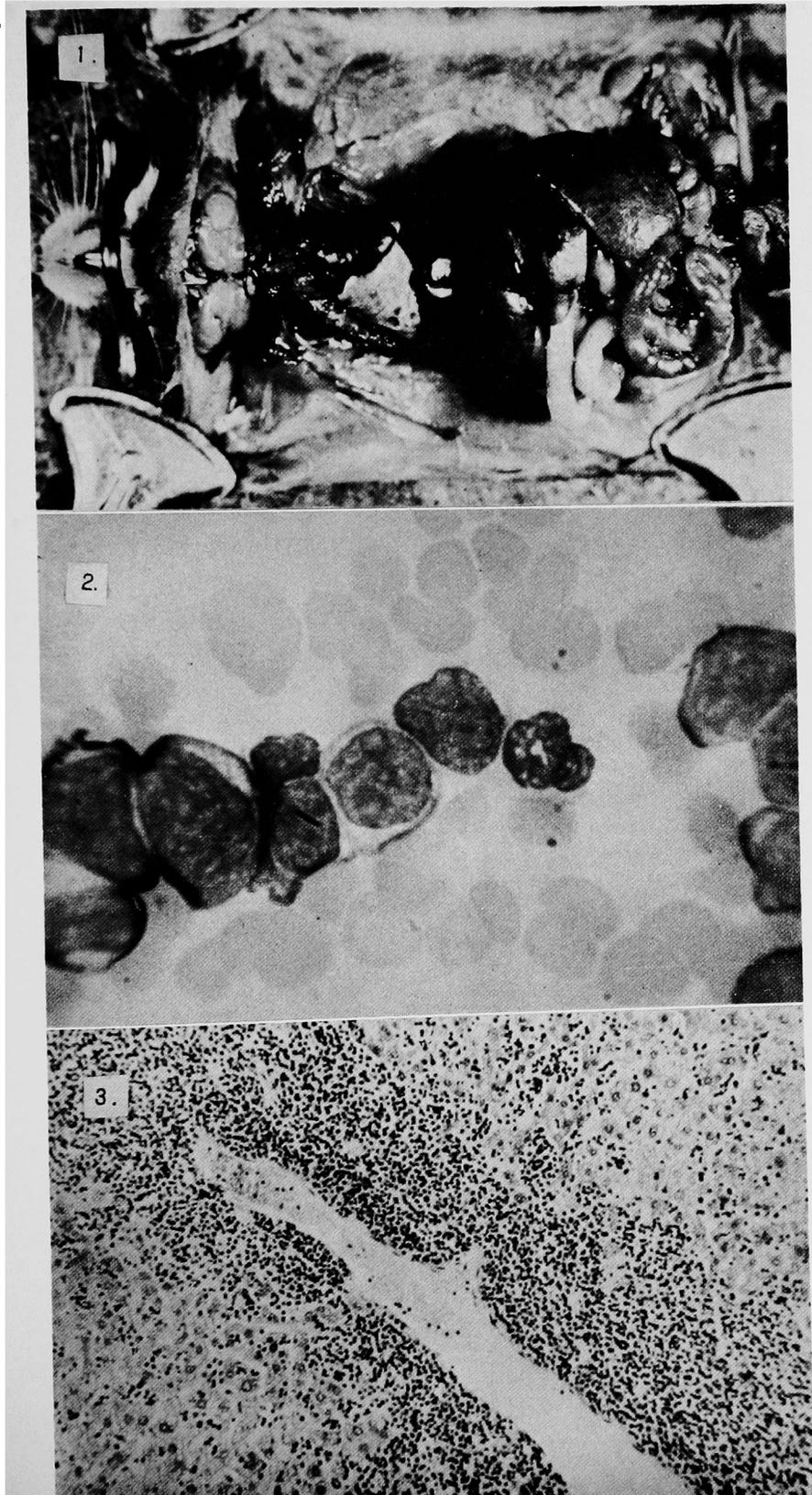
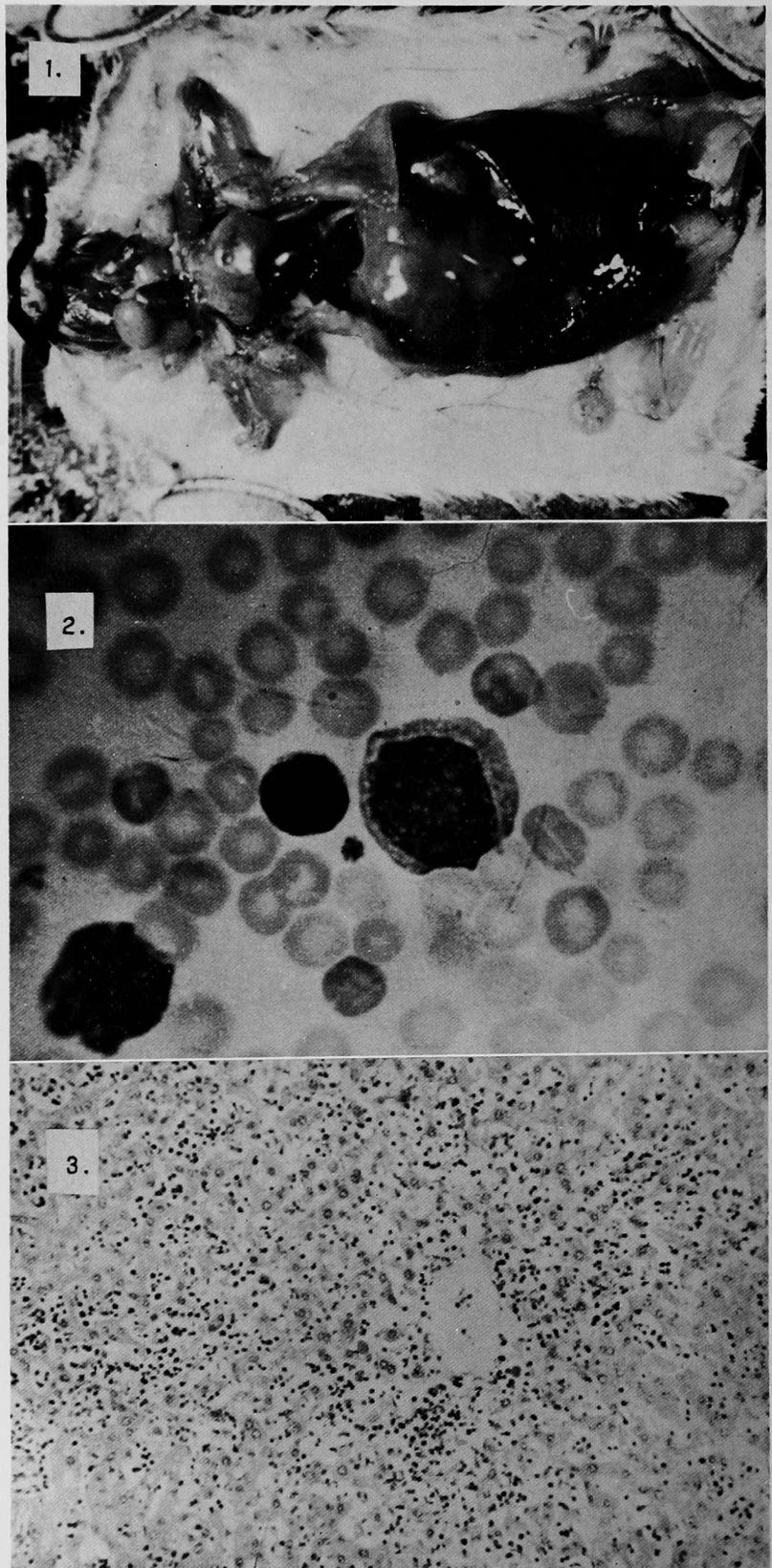


図 4



岡田論文附图

図 5

