

## 医学博士吉田富三君の「吉田肉腫の病理学的研究」に対する授賞審査要旨

近代病理学の教えるところに従えば、癌の問題は成長(細胞の増加)の問題であり、細胞の生物学的性質の変化に関する問題である。従つて癌の研究は、確固とした細胞病理学的研究を、その主要な基礎としなければならぬ。然るに従来の癌の病理学的研究には、癌細胞の直接的観察に基づく研究に甚だ欠けるものがあつた。

吉田肉腫の発見とその病理学的研究とは、まさにこの欠を補うもので、多くの新事実、知識の提供と同時に、癌の細胞病理学的研究に新しい研究手段を提供し、新研究分野の扉を開いたものである。

吉田肉腫は、シロネズミに発見された悪性腫瘍で、吉田君の所謂「液状癌」又は「自由細胞癌」の典型である。即ち腫瘍細胞の一個ずつが、自由細胞として、腹腔腔内の体液(腹水)中に浮遊繁殖する形のもので、この腫瘍腹水を以て累代移植され、同じ腹水を以て細胞学的その他の研究が行われる。液体中の細胞が直接に観察の対象となり、その生態観察も可能である。一九四三年六月、吉田君が長崎医科大学に在職中発見され(Proc. Imp. Acad., XX, 1944, 611)その研究成績は終戦後に到つて始めて総合報告された(一九四七年四月、日本病理学会総会宿題報告)。当時は「長崎系腹水肉腫」なる名称で報告されたが、翌年の日本癌学会総会で、この新しい型の腫瘍を「吉田肉腫」とよぶことに申し合せられた。

癌腫でも肉腫でも、総称して「癌」は、その発生したままの自然の形では、硬い腫瘤となつてゐるのが普通である。これは癌細胞が体内組織中に繁殖する時には、血管・結合組織の「間質」の増殖を伴い、そこに一個の組織を形成する

為であるが、これが、癌細胞の研究には、方法上の一障碍ともなる。研究は固定切片標本による他はないからである。

然しこれまでの癌の病理学的研究の成績から考察すれば、究極的な意味の癌細胞は、一個ずつが独立に単独生活を営む能力を獲得している筈である。然りとすれば、癌の純粹形態は、前述の液状癌に求められなければならない。吉田君はこの観点から、癌の成長形態の本質を実験的に追求し、その研究過程において吉田肉腫に遭遇した。

現在の吉田肉腫は、当時別の目的を以て実験中の動物に偶然に発生したもので、発見の時に既に、腫瘍の一部は、腹腔腔内において液状腫瘍となつていた。それを捉えたものである。然し前述の如き液状癌の考えに従えば、実験的に液状癌の形に変形できるものは他にも多数なければならぬ。この方面の研究は、吉田君ら自身及び他の多くの内外の研究者により有力に推進されつゝあり、癌研究の新しい分野となつてゐる現状である。

固より液状癌は先例のないものではない。一九三二年、ドイツのレーウエンタール等の実験産物たるエールリッヒ腹水癌(マウス)は、腹水を以て移植が続けられて現在に及んでいる。然しこの実験には、癌の成長形態に関する病理学的考察に欠けていた憾みがあり、吉田肉腫において始めて行われたような癌の基礎的問題に関する実験研究は行われなかつた。吉田肉腫の研究が公にされて、液状癌或は自由細胞癌の問題が始めて内外の強い関心を集めた所以である。

吉田君及びその共同研究者が、吉田肉腫を以て今日まで行つた研究のうち主要なものを挙げれば次の如くである。

### (1) 細胞一個による移植の成功

癌の移植に必要な細胞数の最少限界に就いては、或は十万といい、或は百万といい、正確な数的知識はこれ迄全くなかつた。吉田君らはこの最少限界を追求し、結局、吉田肉腫腹水中の細胞一個を顕微鏡下に捉え、この細胞一個を以て移植する事に成功した。反対に、顕微鏡的に細胞を全く含まない液成分だけでは、移植は出来なかつた。即ち癌の移植には、癌細胞一個が、必要にして充分な数である事が実験的に示された訳で、腫瘍学上面期的な知見である。右の実験により最初一個の細胞から成長した腫瘍(約六十例)は、数百万或は数千万個を以て移植する日常の腫瘍と何ら異なる所がなかつた。即ち無数の吉田肉腫細胞中の任意の一個は、増殖能力を有する限り、総て同一性質である事が示された。また、一個の細胞から成長した腫瘍を以て細胞の種々の形態学的観察或は染色体の研究等が行われた事は、所見の意味づけに重要である。さらに右の成績は、移植に際して、細胞体外にあるウィールスその他の起原が、新しい宿主の健康細胞を癌性化するのではないかという疑問をも解消するだろう。

## (2) 細胞の分裂に関する研究

切片標本を用いることなく、塗抹標本或は近似の方法によつて、染色体の研究が容易に行われ、染色体の数、形に關して従来にない詳細な記載がなされた。これらの成績の意味づけに就ては、なお今後の研究を要するが、この新しい研究方法と成績とは、動物の正常体細胞の染色体の問題をも含めて、一般動物学のこの方面の研究に多大の刺激ともなつた。

位相差顕微鏡による生態観察により、吉田肉腫細胞が一回の分裂を完了するに要する時間は、約四十五分(一時間以内)である事が実測された。次でこの分裂の進行は映画に記録された。斯くの如き癌細胞分裂の直接的観察も、こ

の肉腫により始めてその道が開かれたものである。

### (3) 癌の成長と体質的条件との関係

吉田肉腫の移植は、細胞の数をも一定にして、正確に行い得る。斯くの如き正確な移植実験を試みた結果、次の如き点が明かにされた。

吉田肉腫の成長に対して先天的に抵抗性をもつたネズミ(不感受性動物)が約七パーセント自然に分布している(日本において)。この抵抗性動物の純系繁殖により、それが遺伝する事もほぼ明かにされた。また完全に抵抗性ではないが、その体内に於ては、腫瘍の成長速度が非常におそい様な体質も存在する。

移植率が時によつて変動するのは、右の抵抗性動物の存在によつて支配される事で、細胞の方の性質が時によつて変化する為ではない事も実験された。成長の速度を決定する要因も個体の側にある。

以上の如き成績は、癌の「悪性度」に関する一般の通念を修正し、また癌の免疫の問題に対しても基礎事実と研究手段とを提供した。

### (4) 癌の化学療法(薬剤療法)の研究

化学物質の癌細胞に対する抑制効果を、個々の細胞に就て点検的に検査することも出来る吉田肉腫は癌の化学療法の研究には好個の材料である。吉田君とその共同研究者は、一九四六年以来、一定の試験術式の下にこの方面の研究を行つて来たが、一九五〇年からは東大薬学科石館守三教授らと提携して研究を拡大した。現在までの成績として Nitrogen Mustard 及びその系統の物質が最も注目し作用を有する事を知り、その作用の特徴も細胞学的に

よく記載された。一方、これらの物質が本来有する毒性の低下の研究も並行されて、Nitrogen Mustard N-oxide が人体にも応用さるべき価値ある事が認められた。多くの臨床家による臨床試験を経て市販されているNitrominが即ちこの物質である。

固よりこの種の研究は、これを以て満足すべきではないが、従来わが国にはこの種の研究が殆どなかつた実情に照合して、以上の研究は充分に評価すべきであり、今後の発展も期待に値する。

吉田肉腫の研究は、国内及び国外の研究者に多大の影響を与え、且つ広く分与されて有用な研究材料となつた。試みに一九五〇年から五二年まで三ヶ年の実情をみると、この三年間に日本癌学会総会で報告された論文総数四四一件のうち三〇パーセント強が吉田肉腫に関する研究である。癌学会以外にも報告された研究は少くない。国外では米國及びスウェーデンの研究所には早く分与され、最近では独逸にも送られている。

吉田君とその共同研究者は、右の他、シロネズミの実験的肝癌を、吉田肉腫と同じ意味の液状癌にする事に成功して研究を進めている。この研究も亦、新しい事実と研究課題とを学界に提供して、新たな研究を誘発しつつある。吉田肉腫を以て拓かれた分野の具体的発展である。さらに、最近の二年間ほどに、日本国内及び米國・スウェーデン等で、各種の癌が腹水型に転換されて研究が進められているが、これらも要するに吉田肉腫がその道を拓いた研究分野の発展といえよう。