

VI 肿瘍

座長 津屋 旭部長(癌研)

92. ^3H -サイミジンオートラジオグラフィーによる吉田肉腫の実験的血行性転移の初期像

弘中 武 中川雅夫 木村英之

甲斐沼正 堀内 孟 芦原 司

竹岡 成 藤田哲也

(京都府立医科大学 第2病理)

われわれは ^3H -サイミジンで標識した吉田肉腫細胞をラットの血流中に注入して、その行方を追跡し主として肺および肝で転移の形式を観察した。まづドンリューラット (100g) の腹腔に吉田肉腫を移植して6日目に、 ^3H -サイミジンを6時間毎に4回、 $200\mu\text{C}$ あてその腹腔内に注入して腹水の cumulative labeling を行なった。20時間後には96%の標識率をえ、増殖曲線より $t_{\text{G}}=25$ 時間であった。この腹水をドンリューラットの尾静脈および門脈より 0.1ml (細胞数 10^7 個) 注入した。各群9匹、合計18匹を使用した。注入後は 1, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 および 120 時間目に各群1匹づつ屠殺して各臓器および末梢血のオートラジオグラフを作製した。

門脈注入群では、1時間後には腫瘍細胞は肝の類洞内に、肺では毛細管内に孤立性に認められるが肺では少ない。腎、脾、血中からは検出できないので腫瘍細胞の大部分は肝に栓塞するものと思われる。その後腫瘍細胞数は漸次増加し、grain 数は減少する。この関係は肝に残存した腫瘍細胞が homogeneous に増殖した場合の grain 数の減り方とほぼ一致する。

尾静脈注入群では、1時間後には腫瘍細胞は肝の類洞内に肺では毛細管内に孤立性にかなり認められ、腎、脾、血中にも多数検出されており、容易に肺を通過して各臓器に散布されたと思われる。その後は肝でも肺でも腫瘍細胞の分裂像を散見し、grain 数も減少するが腫瘍細胞数は少なくなり 72 時間後には腫瘍細胞数も grain 数もきわめて少ない。これは腫瘍細胞が CLLS として除去される割合が大きいためであると思われる。ところが 120 時間後には門脈注入群で見られたと同程度に腫瘍細胞数は増加し同様な組織像を示している。grain はほとんど認められない。48時間という短時間で見られたこの著明な腫瘍細胞数の増加は 72 時間目に残存していた腫瘍細胞のみの増殖では説明しがたく、他臓器の転移巣からの再転移が加わっているのではないかと想定している。

質問：渡部瑛一（岡山大学 平木内科）

- 1). BG カウントを除去する何かいい方法はないか。
- 2). 同じ標本でも場所によって取り込みのよい部位と悪い部位とが生じることがあると思う。その場合どこを follow up したらよいか。

答：弘中 武 1. バックグラウンドを除くための特別の手段は用いていない。オートラジオグラフィーの各段階の操作の上で注意を払っている。

2. 吉田肉腫の場合、血行性転移を起しやすい臓器は肝、肺、脾、腎、副腎、リンパ腺等である。

*

93. 消化器癌の増殖と成長の解析

郡 大裕 山下滋夫 島本和彦

芦原 司 堀内 孟 竹岡 成

藤田哲也

(京都府立医科大学 第2病理)

前回本学会において人癌とともに胃癌の生長様式には三型があることを報告した。その後症例を重ね胃癌の腹壁転移巣 3 例およびリンパ腺転移巣 1 例に局所頻回標識法を用いて in vivo で ^3H -thymidine を応用し癌細胞の増殖解析を試みた。すなわち胃癌細胞の世代時間 (t_{G}) は 11~14.7 日、DNA 合成時間 (t_{S}) は 22~40 時間と全症例においてほぼ同一の数値を示した。また直腸癌およびそのリンパ腺転移巣各 1 例に局所頻回標識法を用いて in vivo で ^3H -thymidine を応用し直腸癌細胞の増殖解析を行なった結果、世代時間および DNA 合成時間はそれぞれ 12.4 日と 15.4 日、30 時間と 43 時間を求まった。すなわち少なくとも人の消化器癌では、それが原発巣であれ転移巣であれ、癌細胞の増殖には有意な差が認められなかった。一方消化器癌の生長について考察を加えてみる目的で、胃腸 X 線写真を用いて、早期胃癌 8 例および末期胃癌 3 例の生長解析を行なった。すなわち早期胃癌および末期胃癌の体積倍加時間 (t_{D}) はそれぞれ 2 年~6 年と 3 カ月~9 カ月であった。さらに胃癌腹壁転移巣の大きさの増大を実測して調べたところ、その体積倍加時間は 19~60 日であった。すなわち消化器癌の原発巣と転移巣の生長については、両者の間に大きい差があることがわかった。また原発巣でも早期癌と末期癌の生長に大きな差が認められた。しかし、いずれの場合にも癌細胞の増殖には前述のごとく大きい差は認めていない

で、原発巣と転移巣あるいは早期癌と末期癌の体積倍加時間の差は癌の生長様式に原因があるものと考える。すなわち原発巣は転移巣に比して表層の癌細胞が消化管内に CLLS として除去される因子が加わることが、原発巣の体積倍加時間が転移巣のそれに比して延長している原因であろうと考える。また早期癌、ことにはほとんど粘膜内にとどまっている管腔内露出早期癌は末期癌のように深層に入りこんだ癌より細胞の除去因子がはるかに大きく働くために、早期癌の生長は末期癌に比べはるかに遅いのであろう。

質問：津屋 旭（癌研究会 放射線科）

local cumulative method の場合、反覆刺戟による障害→刺戟効果はみとめられませんか。機能的および病理組織学的両面からご説明願います。

答：藤田哲也 (1) 頻回注射によって組織の damage はたしかに起っていると思われます。しかし反応の強さは正常に近い組織ではかなりのものに達しますけれども、癌では、その反応性の低下によるためと思われますが、それほど著明でないようあります。
(2)腫瘍の生長と増殖は、しばしば混同されていますが生長とは数の増加であり増殖は分裂による新しい細胞を作り出す活性のことあります。実際にしらべますと生長と増殖の速さの間にはギャップがありこれが腫瘍によってちがっています。そこで私たちはこのギャップの大きいもの（パタン1）、中くらいのもの（パタン2）、小さいかほとんどないもの（パタン3）とわけたのであります。このパタンが実際の胃癌のふるまいをよく説明することを演者がお話をわけであります。

答：郡 大裕 1. 局所頻回標識法による組織への damage の影響については、癌では正常組織と比べてあまり大きい影響はないものと考えます。すなわち cumulative injection の回数の多少にかかわらず、胃癌細胞の増殖曲線には有意な差が認められなかったことがその事実を暗示しているものと考えます。また形態学的にも注射部位の癌細胞の変性あるいは壞死は認めませんでした。

2. 人癌の生長様式を三型に分類致しました説明につきましては、今春の病理学総会および今秋の日本癌学会で詳細に述べましたので、ここでは略させて戴きます。

*

94. ^{3}H -thymidine autoradiography による 吉田肉腫の ascitic form と solid form における細胞増殖の比較

甲斐沼正 弘中 武 木村英之

中川雅夫 堀内 孟 芦原 司

竹岡 成 藤田哲也

（京都府立医科大学 第2病理）

^{3}H -thymidine autoradiography を用いた癌の増殖および成長の解析において、腹水型腫瘍と腫瘍型腫瘍とで世代時間が異なることがある。その差がいかなる理由に基づくかを解明するため、実験腫瘍で腹水型と腫瘍型について比較したいと考えた。そこで私たちは、呑竜ラットに移植した吉田肉腫 (YS-strain) を用いて腹腔内に移植してえた腹水型腫瘍細胞と、腹水の一定量を腹腔内に注入して移植した腫瘍型腫瘍細胞のそれぞれに in vivo で ^{3}H -thymidine の前者には single pulse label による mitosis chase method、後者には local & general cumulative labelling method によって autoradiography を行ない、同一 strain の腫瘍細胞で腹水型と腫瘍型の細胞増殖 cycle の解析を行なった。なおこのさい用いたラットは体重 100gr 位のもので投与した ^{3}H -thymidine の量は腹腔内投与では $100\mu\text{C}$ 腫瘍型には人癌の増殖の解析に利用した "clock method" によって 10 時間間隔で 4 回 local cumulative labelling を行ない、サンプル採取後 NR-M2 核乳剤を用いて dipping method により autoradiography を作製した。その結果腹腔内投与後 2 日目、4 日目、7 日目の腹水型腫瘍細胞において autoradiography を行なった結果より、labelled mitosis curve を求め、その図表計算より、 $t_G = 20.5 \sim 25.5$ 時間 $t_S = 13.5 \sim 18$ 時間という値をえた。さらに腹腔内腫瘍の腫瘍細胞の増殖解析には腫瘍が直径 1.5cm に達した時のラットを用いて autoradiography を行ない、それぞれの標識指数を時間軸に対してプロットして増殖曲線を求め、その図表計算から $t_G = 28 \sim 31.5$ 時間 $t_S = 13 \sim 16$ 時間という値をえた。以上のように腹水型と腫瘍型では、世代時間が後者においてやや延長しているが、これは主として G_1 (分裂後 DNA 合成までの時間) が延長していることによると思われる。また CLLS (cells of limited life span) は腹水型より腫瘍型に多かった。

*