

マウスの実験的表皮癌の発生過程における上皮-結合組織の相互関係

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8603

マウスの実験的表皮癌の発生過程における 上皮-結合組織の相互関係

金沢大学医学部病理学第一講座 (主任: 梶川欽一郎教授)

北 野 英 一
三 輪 淳 夫
山 村 弟 一
井 川 一 正
桃 井 文 夫
黒 田 邦 彦
梶 川 欽 一 郎

(昭和50年9月8日受付)

近年、上皮細胞と結合組織との相互関係が組織の構築や維持に重要な役割を果していることが注目されている^{1)~9)}。

癌細胞は浸潤性発育によって絶えず結合組織との交渉がつづき、そこには癌細胞と結合組織との密接な相互作用が予想される。癌の浸潤性発育に対しては、これまで癌細胞の増殖力の面からのアプローチが多く行われているが、上述の上皮細胞と結合組織との相互作用を考慮すると、癌の浸潤性発育の機序を解明するためには、癌細胞を取りまく細胞間マトリックスの状態を解析することも必要であると思われる。しかし、この問題に関する現在までの知見はまだ十分とはいえない。癌細胞がしばしば基底膜を欠損していることが指摘され、この所見は癌細胞の浸潤性発育の形態学的表現の一つであると解釈されている^{10)~14)}。また癌細胞から分泌されるコラーゲン分解因子が癌の浸潤に重要な役割を果していることが推定されている^{8)12)~17)}。

著者らは癌化に伴う結合組織の変化を解明する目的で、マウスの皮膚に20-メチルコラントレンを塗布し、表皮の反応性増殖から乳頭腫を経て表皮癌の発生に至る経過を電顕的に観察した。

実験材料及び方法

dd系雄マウス (体重30g) の背部皮下を剃毛し、20-メチルコラントレン (和光純薬製) (以下MCと略記) の0.3%ベンゼン溶液を毎週2回塗布した。2週後か

ら1~2週ごとに屠殺し、18週まで観察した。切除した局所皮膚を半割し、一方を電顕的試料とし、他方を光顕的試料とした。光顕材料はパラフィン切片として、表皮の増殖の状態を組織学的にチェックするために用いた。

電顕的試料の作成には、組織を2%オスミウム酸 (0.14M酢酸ペロナル緩衝液, pH7.4) または2.5%グルタルアルデハイド (0.1Mカコジル酸ソーダ緩衝液, pH7.4) と2%オスミウム酸 (0.1Mカコジル酸ソーダ緩衝液, pH7.4) で重固定し、エタノール系列で脱水、エポン812で包埋した。一部の材料はLuftの方法によってルテニウムレッド染色を行った。

試料はLKB ultratome Iで、ガラスナイフを用いて超薄切片を作成し、ウラニール・鉛の重染色を行った。切片は日立HU-11型、HU-12型又は日本電子JEM-7型で直接倍率3,000~20,000倍で撮影した。

実験成績

1. 表皮の反応性増殖

MC塗布後2~9週の間には表皮は正常表皮の約2倍の厚さに肥厚する。表皮-真皮結合部の構造はほぼ一様で部位による変動は少ない。基底細胞は楕円形の核を有し、核小体は明瞭である。原形質にはポリゾームと粗面小胞体が多い。糸粒体は増加の傾向があり、糸粒体のcristaの中に時々、高電子密度の小体 (直径約250nm) がみとめられる (写真1)。Tonofibril

Epithelial-connective tissue interactions in experimental epidermal carcinogenesis of mice. Eiichi Kitano, Atsuo Miwa, Teiichi Yamamura, Kazumasa Ikawa, Fumio Momonoi, Kunihiko Kuroda, Kinichiro Kajikawa, Department of Pathology (I), (Director: Prof. K. Kajikawa), School of Medicine, Kanazawa University.

の発育は良好で、限局性の凝集を示す。細胞は互に desmosome によって結合するが、処々、細胞間が拡大し低電子密度の液状物質をいれていることがある。

基底面には原形質の小突起がみられ、hemidesmosome の増加が目立つ。しばしば原形質突起の先端が離断し、表皮下に小胞としてみとめられる。ある場合には小胞の表面に hemidesmosome 様構造がみられることがある(写真2)。

基底細胞の基底面は連続性の基底膜で被われる。基底膜 (lamina densa) の幅は400~500Åで、細胞基底面との間に幅約450Åの lamina lucida が区別され、真皮側には多数の anchoring fibril が付着する(写真2)。Hemidesmosome に対応する基底膜は多少とも電子密度が増加し、hemidesmosome の限界板と細胞基底面との間を垂直に走る anchoring filament が識別される。

しばしば表皮直下に基底膜様物質の集積がみとめられ、その周囲に多数の anchoring fibril が付着している(写真2)。

表皮下には基底面にほぼ平行に線維芽細胞が配列し、基底膜と線維芽細胞との間に、zona diffusa が形成される。Zona diffusa には不規則に走る細いコラーゲン線維(直径400~650Å)、様々な量の microfibril 及び proteoglycan の網状構造がみとめられる¹⁰⁾。Zona diffusa におけるコラーゲン線維の増加に伴って線維芽細胞は小器官に乏しい細長い細胞に変わり、表皮基底面は平滑となり、連続性の基底膜で被われ、anchoring fibril や基底膜様物質の集積は減少する。

Zona diffusa の外側の真皮結合組織には線維芽細胞、大食細胞、肥満細胞及び多核球がみとめられる。毛細血管は扁平な内皮細胞で被われるが、その基底膜は肥厚し、多層化を示すことがある。小静脈の周辺は水腫状で、血管周囲に細いコラーゲン線維を混じた無定形物質が集積し、まれに FLS 様線維が見出される。

II. 乳頭腫

MC 塗布後5~13週目に表皮細胞の乳頭状増殖がみとめられる。乳頭腫の分化の程度は症例によって、また同一症例においても部位によって差があり、それに応じて下方の結合組織にも変動がみられる。

大部分の乳頭腫は比較的分化した細胞から成り、基底細胞の構造は反応性の表皮増殖の場合とほぼ同様であるが、遊離リボゾームは増加し、粗面小胞体は減少の傾向がある。Tonofibril は豊富であるが、その凝集は減少する。糸粒体は腫大し、crista 内に高電子

密度の小体がみとめられる。細胞間は desmosome によって結合する。

細胞基底面には hemidesmosome の発育と多数の原形質突起がみられ、その表面は基底膜で被われる。基底膜の幅は約600Åであるが、原形質突起の多い部分では不規則な肥厚を示す。基底膜外側には anchoring fibril が付着する。表皮下には処々、anchoring fibril で包まれた基底膜様物質の凝塊が集集し、肥厚した基底膜と連続する。ルチウムレッド染色では基底膜及びその下方に集積する基底膜様物質は陽性を呈する(写真3)。

比較的未分化な乳頭腫では基底細胞の小器官の発育が乏しく、遊離リボゾームが増加する。細胞間の desmosome は減少する。hemidesmosome の発育は不良で、基底面には偽足様の粗大な原形質の膨出がみられる。これらの原形質膨出には少数のリボゾームのほか小器官は含まれない。その表面には基底膜は完全に欠損し、時々線維芽細胞や大食細胞が接触する(写真4)。

基底膜の下方には線維芽細胞が配列する。表皮の反応性増殖の場合に比べて、線維芽細胞の増殖は活潑で、原形質には粗面小胞体が多く、活動性の形態を示す(写真4、5)。線維芽細胞の増殖の著しい部分では、zona diffusa は多量のコラーゲン線維で占められ基底膜の形成は不良である(写真5)。

真皮結合組織においても線維芽細胞や大食細胞の増殖が活潑である。そのほか、肥満細胞や多核球がみとめられる。

毛細血管内皮細胞は腫大し、細胞表面及び基底面の突出が目立つ。原形質にはリボゾームの増加、粗面小胞体、滑面小胞体及びゴルジ装置の発育がみとめられる。周細胞も腫大し小器官の増加が伴われる。基底膜は処々多層化を示し、また小血管周囲に基底膜様の無定形物質が集積し、その中に細いコラーゲン線維や FLS 様線維がみとめられる(写真6)。

III. 表皮癌

MC 塗布8週以後に癌の発生がみられた。表皮癌の所見は部位によってかなり著しい変動がみられる。癌細胞は真皮内へ浸潤性に増加するため、癌細胞と結合組織との境界には複雑な入りこみがみとめられる。乳頭腫に比べて癌細胞の核は大きく、核小体は明瞭で、時々核分裂像に遭遇する。原形質は遊離状のポリゾームに富み、粗面小胞体は減少し、部分的に拡大を示す。糸粒体は腫大するが、非癌性細胞にみられた crista 内の円形の小体はみとめられなかった。Tonofibril は減少し、特に hemidesmosome に付着する

tonofilament の減少が目立つ。時々リソゾーム様の dense body や脂肪滴がみとめられる。細胞間の指状嵌合は乏しく、細胞間結合は単純となり desmosome は減少する。

癌細胞の基底膜は部位によって様々な様相を呈するが、その形成は一般に不良である。ある部位では、癌細胞は完全な基底膜で包まれ、その下方に zona diffusa が形成される。また、ある部位では細胞基底面の凹凸が著しく、びまん性に基底膜様の無定形物質が存在し、増加した hemidesmosome に面する側では無定形物質は濃縮し、基底膜の構造をとる(写真7)。癌細胞から偽足様の膨出がみられることもまれでない。乳頭腫の場合と同様に偽足様膨出の表面は基底膜を欠き、しばしば線維芽細胞、大食細胞または好中球が接触する。さらに、ある部位では癌細胞は多量のコラーゲン線維または後述の濃厚な無定形物質で包まれる。このような場合には hemidesmosome は著しく減少し、基底膜は欠損するか、または痕跡的な基底膜が付着するにすぎない(写真8)。

間質には非癌性増殖に比べてはるかに複雑な変化がみとめられる。線維芽細胞の増殖は乳頭腫の場合よりさらに活潑で、しばしば互に接触して存在し、接触面には desmosome 様の接合装置が形成される。遊離面にも形質膜の限局性肥厚を伴って基底膜様物質が付着していることがある(写真9)。原形質は広く、粗面小胞体とゴルジ装置の発育が著明である。ゴルジ空胞内はフィラメント状物質をいれ、時々フィラメントが凝集し線維状構造物が形成される(写真10)。この構造物は幅約1,800Å、長さ3,000Åで、2~5本の横紋がみられ、中央の横紋の電子密度は低い。増殖した線維芽細胞は表皮の非癌性増殖の場合と異なり、癌細胞基底面に平行に配列する傾向は少なく、癌細胞との位置関係は不規則である。

大食細胞は偽足様突起、滑面小胞体とリソゾームの発育によって線維芽細胞と区別される。しかし、小器官の特徴的発育が乏しく同定の困難な間葉細胞が少なからず存在する。

細胞間マトリックスの構成は部位によって様々であるが、一般にコラーゲン線維束が豊富なところと、ルチニウムレッド陽性の濃厚な無定形物質で占められるところが区別される。コラーゲン線維の直径は乳頭腫の間質における線維の直径に比べて一般に細く、配列は不規則で、線維間に架状物質が介在する。濃厚な無定形物質は詳細に観察すると、微細なフィラメント状物質の集合から成り、その中に直径約280Åの細いコラーゲン線維が包埋されている。処々 FLS 様線維、また

はシート状の縞模様を呈する構造物が含まれている(写真14,15)。

考 察

1. 表皮癌細胞の一般的構造

本研究にみられた表皮癌細胞の超微構造的所見は従来の報告^{(10)(19)~(21)}とほぼ同様で、核-原形質比の増加、細胞極性の消失、核小体の増大、遊離リボゾームの増加、粗面小胞体の減少と部分的拡大、糸粒体の腫大、tonofibril の減少、細胞間の結合の弛緩、hemidesmosome の減少、基底膜の形成不全、基底面における偽足様の膨出などが観察された。表皮癌の糸粒体の crista の中に高電子密度の小体 (corpus intracristam²⁴⁾) が出現することが報告されている^{(20)~(23)}が、この小体は非癌性の増殖表皮細胞においても観察される⁽²²⁾⁽²⁴⁾ので、癌特有の変化とは考えられない。本研究においても、同様の小体が反応性に増殖した表皮細胞や乳頭腫においてみとめられたが、癌細胞では遭遇しなかった。この小体の意義は明らかではないが、Frei ら²⁴⁾は糸粒体の崩壊によって原形質内に放出され、ケラトヒアリン顆粒をつくるものと推定している。

癌細胞の偽足様膨出は多くの研究者によって注目され、癌の微小浸潤 (microinvasion) を表わしているものと解釈されている^{(7)~(12)}。Woods ら⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾及び Fasske ら⁸⁾はその周辺の細胞間マトリックスの崩壊がみられることから、偽足様膨出から結合組織の分解酵素が分泌されるものと推定している。しかし、同様の偽足様膨出は創傷治癒の再生表皮⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾や胎生期動物の上皮細胞⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾においても観察されている。本研究においても、癌細胞ばかりでなく乳頭腫の基底細胞に偽足様膨出がみとめられた。したがって、偽足様膨出は癌細胞におこりやすいことは事実であるが、癌細胞に特有の変化ではなく、増殖の活潑な上皮細胞に共通した現象であると考えられる。

2. 基底膜の形成。

基底膜の形成は反応性増殖の表皮細胞においては良好であるが、乳頭腫から癌に発育するに従って次第に不良となる。基底膜の形成機序に関しては議論がある。最近では基底膜構成成分は上皮細胞から分泌されるという見解が有力である^{(1)(29)~(32)}。しかし、上皮細胞から分泌された基底膜前駆物質が基底膜としての構造をとるためには、結合組織の協力が必要であるとされている⁽³³⁾⁽³⁴⁾。したがって、癌細胞における基底膜の形成障害は癌細胞と結合組織の2方面から検討されなければならない。

基底膜には生化学的に糖タンパクとコラーゲンが含まれ、コラーゲン分子は他の結合組織コラーゲンとは異なったポリペプチッドの組合せから成ることが明らかにされた^{35,36)}。表皮細胞から基底膜構成成分が分泌される機序については明らかではないが、一般の分泌性タンパクと同様に、ポリゾームと粗面小胞体が重要な役割を果しているものと考えられる³⁷⁾。堀³⁴⁾は表皮細胞の基底膜の形成と維持に対して hemidesmosome の機能を重視している。

本研究において表皮の反応性増殖の場合には、基底細胞はポリゾームと粗面小胞体の良好な発育を示し、hemidesmosome の増加と原形質の小突起がみられ、細胞直下に基底膜と基底膜様物質の集積が観察された。このような像は上皮細胞の非腫瘍性増殖の場合に共通してみられる所見で^{34,37,38)}、基底膜の活潑な新生を表わしているものと解釈される。乳頭腫から癌へと発育するに従って、粗面小胞体、hemidesmosome 及び原形質の小突起は減少し、細胞直下の基底膜様物質の集積がみられなくなる。この所見は癌化に伴って基底膜構成成分の産生が低下することを示唆している。

一方、基底膜の形成は間質結合組織の状態によって影響されることを示唆する所見がある。表皮の反応性増殖の場合には基底膜の外側には anchoring fibril が付着し、細線維と proteoglycan を含む zona diffusa が形成され、その周辺には小器官に乏しい線維芽細胞が配列する。乳頭腫では処々、活動性の線維芽細胞が腫瘍細胞に近接し、増加したコラーゲン線維のために zona diffusa の構造は失われ、基底膜の形成は低下する。さらに癌の場合には線維芽細胞の増殖は一層活潑で、しばしばコラーゲン線維束や濃厚な無定形物質の増加によって基底膜は消失する。これらの所見から、癌における基底膜の形成障害は癌細胞による基底膜構成成分の生産能力の低下と、分泌された基底膜構成成分を連続性の基底膜に改造するに必要な結合組織の機能が障害されることに起因するものと推定される。そこで次に癌の細胞間マトリックスについて考察を加える。

3. 癌の細胞間マトリックス

癌の細胞間マトリックスの特徴はコラーゲン線維が細く、配列が疎で、様々な割合で濃厚な無定形物質が混在することである。無定形物質はルテニウムレッドに対して親和性があり、その中に少数の細いコラーゲン線維が存在し、酸性ムコ多糖を示すフィラメントの網工がみとめられないことから、この物質には糖タンパクとコラーゲンが含まれているものと推定される。

これらの細胞間マトリックス、特に濃厚な無定形物

質の産生機序と意義については明らかでないが、いくつかの可能性が考えられる。第1は線維芽細胞の機能異常によって正常の細胞間マトリックスの形成が障害される可能性である。癌の間質に増殖する線維芽細胞は互いに接触し、接触面に処々接合装置が形成され、細胞の自由表面に断片的な基底膜が付着し、さらに、ゴルジ空胞内に横紋をもつ線維状構造物がみとめられる。細胞相互の接触は細胞間物質の分泌が活潑に行なわれていないことを意味する。また細胞表面の基底膜の残存もコラーゲン分泌の低下を示唆するものと考えられる。増殖中の線維芽細胞の表面に分泌された基底膜様物質は正常状態では速やかにコラーゲン線維によって置換されるからである^{34,39)}。さらに線維芽細胞のゴルジ空胞内の線維状構造物も注目される所見である。このような構造物は象牙芽細胞のゴルジ装置にも見出され、コラーゲンと酸性ムコ多糖との相互作用によって形成されることがラジオオートグラフィの成績から示唆されている⁴⁰⁾。増殖中の線維芽細胞のゴルジ空胞内にはこのような構造物は一般に見出されないで、癌間質の線維芽細胞ではコラーゲンと酸性ムコ多糖の産生またはその転送経路に何らかの異常がおこなっていることが推定される。

癌間質の形成異常に関する第2の可能性は癌細胞から分泌される物質の関与である。既述のように、上皮細胞からは基底膜コラーゲンが分泌されるが、このコラーゲンは一般に線維を形成しない。しかし、Hay ら³⁷⁾は培養された角膜上皮から native type のコラーゲン線維やシート状線維に凝集するコラーゲンが産生されることを報告している。この成績は上皮細胞は環境条件によって、基底膜コラーゲンのほか、他のタイプのコラーゲンをも分泌しうること示唆している。癌細胞は機能的に正常表皮細胞と異なっていることが予想されるので、そこから分泌される異常な細胞間物質が間質の状態を修飾する可能性はありうることであろう。

第3の可能性は組織コラーゲナーゼの作用である。この可能性を支持する所見の一つは FLS 様線維の出現である。このタイプの線維は一般にコラーゲン分解が亢進する組織にしばしば見出され、in vitro でコラーゲナーゼを作用させた正常幼若結合組織に増加する⁴¹⁾。Hashimoto ら¹⁵⁾はヒト皮膚癌の組織にコラーゲナーゼ活性が上昇し、間質に FLS 様線維が見出されることを報告している。さらに、北野は皮膚培養組織でコラーゲナーゼの産生と FLS 様線維の出現を観察した(未発表データ)。FLS 様線維が正常コラーゲン線維の分解そのものを表わしているか否かはなお検討を要するが、上述のデータからこの線維の形成が組織コラ

ゲナーゼの存在と密接な関係をもつことは確かであると思われる。本研究において、表皮の反応性増殖や乳頭腫の血管周囲にも極く少数の FLS 様線維が見出されたが、癌間質においてその出現頻度が増加することは、癌化に伴って組織コラーゲナーゼの活性が上昇することを示唆している。FLS 様線維を包埋する濃厚な無定形物質の少なくとも一部はコラーゲンの分解産物によって構成されている可能性がある。

以上の考察から、癌の細胞間マトリックスは、その形成の障害とコラーゲン分解の亢進によって支配され、このような異常な環境は癌の浸潤性発育に重要な関係をもつものと推定される。

結 論

癌化に伴う上皮-結合組織の相互関係を解明する目的で、メチルコラントレン塗布によるマウス表皮癌の発生過程を電顕的に観察した。表皮細胞の変化は従来の報告と同様で、核一原形質比の増加、核小体の増大、遊離リボゾームの増加、tonofibrilの減少、細胞間結合の弛緩、細胞基底面からの偽足様膨出がみとめられた。腫瘍性の増殖と共に表皮基底膜の形成は低下し、間質の線維芽細胞の増殖が活潑となった。線維芽細胞の変化として、細胞相互の接触、細胞表面における基底膜様物質の残存、及びゴルジ空胞内の線維状構造物の出現が目された。間質は不規則に配列した細いコラーゲン線維または濃厚な無定形物質で占められ、無定形物質の中には細線維と FLS 様線維がみとめられた。このような細胞間マトリックスの異常は癌細胞及び線維芽細胞の機能障害の表現であると考えられる。

本研究は文部省科学研究費（課題番号801056, 901049）の補助を受けた。

文 献

- 1) Briggaman, R. A., Dalldorf, F. G. & Wheeler, C. E. JR. : J. Cell Biol., 51, 384 (1971).
- 2) Bernfield, M. R., Banerjee, S. D. & Cohn, R. H. : J. Cell Biol., 52, 674 (1972).
- 3) Dodson, J. W. : Exp. Cell Res., 31, 233 (1963).
- 4) Grobstein, C. & Cohen, J. : Science, 150, 626 (1965).
- 5) Hilfer, S. R., Hiefer, E. K. & Iszard, L. B. : J. Morph., 123, 199 (1967).
- 6) McLoughlin, C. B. : J. Embryol. Exp. Morphol., 9, 385 (1961).
- 7) Ashworth, C. T., Sternbridge, V. A. & Luibel, F. J. : Acta Cytol., 5, 369 (1961).
- 8) Fasseke, E. & Morgenroth, K. : Oncologica, 20, 113 (1966).
- 9) Frei, J. V. : J. Cell Biol., 15, 335 (1962).
- 10) Luibel, F. J., Sanders, E. & Ashworth, C. T. : Cancer Res., 20, 357 (1960).
- 11) Sugár, J. & Faragó, L. : Acta Oto-Laryng., 62, 319 (1966).
- 12) Smith, C. J. & Woods, D. : J. Dent. Res. supp., 147, 1001 (1968).
- 13) Woods, D. A. & Smith, C. J. : J. Invest. Dermatol., 52, 259 (1969).
- 14) Woods, D. A. & Smith, C. J. : Exp. Mol. Path., 12, 160 (1970).
- 15) Hashimoto, K., Yamanishi, Y., Maeyens, E., Dabbous, M. K. & Kanazaki, T. : Cancer Res., 33, 2790 (1973).
- 16) Tarin, D. : Brit. J. Cancer, 23, 417 (1969).
- 17) Yamanishi, Y., Dabbous, M. K. & Hashimoto, K. : Cancer Res., 32, 2551 (1972).
- 18) 梶川欽一郎, 北田博久 : 日病会誌, 63, 132 (1974).
- 19) Tarin, D. : Brit. J. Cancer, 2, 195 (1967).
- 20) Setälä, K., Merenmies, L., Niskanen, E., Nyholm, M. & Stjernvall, L. : J. Nat. Cancer Inst., 25, 1155 (1960).
- 21) 西東敏雄 : 札幌医学誌, 34, 302 (1968).
- 22) Nakai, F., Shubik, P. & Feldman, R. : Exp. Cell Res., 27, 608 (1962).
- 23) Burst, R. C., Killmeyer, L. A., Thompson, L. R. & Grauer, R. C. : Cancer Res., 21, 1427 (1961).
- 24) Frei, J. V. & Sheldon, H. : J. Biophys. Biochem. Cytol., 11, 724 (1961).
- 25) Croft, C. B. & Tarin, D. : J. Anat. Part 2, 106, 79 (1969).
- 26) Odland, G. & Ross, R. : J. Cell Biol., 39, 135 (1968).
- 27) Hashimoto, K. : Brit. J. Derm., 83, 167 (1970).
- 28) Mathan, M., Hermos, J. A. & Trier, J. S. : J. Cell Biol., 52, 577 (1972).
- 29) Blumücke, S., Rode, J. & Niedorf, H. R. : Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat., 93, 84

(1969).

30) Croft, C. B. & Tarin, D. : J. Anat. Part I, 106, 63 (1969).

31) Nakane, P. K. & Pierce, G. B. JR. : J. Cell Biol., 33, 307 (1967).

32) Nadol, J. B. & Gibbons, J. R. : Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat., 106, 398 (1970).

33) 梶川欽一郎 : 結合組織, 3, 1 (1971).

34) 堀 功 : 十全医会誌, 83, 379 (1974).

35) Kefalides, N. A. & Denduchis, B. : Biochemistry, 8, 4613 (1969).

36) Miller, E. J. & Matukes, V. S. : Fed. Proc., 33, 1197 (1974).

37) Hay, E. D. & Dodson, J. W. : J. Cell Biol., 57, 190 (1973).

38) Cohen, A. M. & Hay, E. D. : Develop. Biol., 26, 578 (1971).

39) Kajikawa, K. & Kakihara, S. : Exp. Mol. Path., 11, 17 (1969).

40) 柿原昌一郎 : 十全医会誌, 83, 827 (1974).

41) 北野英一, 三輪淳夫, 勝田省吾, 梶川欽一郎 : 十全医学誌 (印刷中).

写真説明

写真1. MC 塗布9週目, 表皮細胞の糸粒体 crista 内の高電子密度の小体 (矢印). $\times 16,000$

写真2. 同上, 表皮の反応性増殖, 表皮細胞 (E) の基底面に基底膜 (B) が形成, 下方に hemidesmosome 様の構造を付着した小胞 (V) とその周辺に基底膜様物質 (b), anchoring fibril (Af) が集積. $\times 25,000$

写真3. MC 塗布13週目. 乳頭腫. RR 染色. 乳頭腫 (P) 下部の基底膜及び基底膜様物質は RR 陽性. $\times 32,000$

写真4. MC 塗布5週目. 乳頭腫. 乳頭腫 (P) の基底部からの偽足様膨出 (Pr). 膨出の表面は基底膜を欠き線維芽細胞 (F) と接触. $\times 18,000$

写真5. MC 塗布9週目. 乳頭腫. 線維芽細胞 (F) の増殖. コラゲン線維の増生があり, 乳頭腫 (P) の基底膜は形成不良. $\times 16,000$

写真6. MC 塗布9週目. 乳頭腫の間質小血管. 血管周囲の無定形物質内の FLS 様線維 (矢印). $\times 20,000$

写真7. MC 塗布13週目. 表皮癌. 癌細胞 (C) の間質における濃厚な無定形物質の集積. Hemidesmosome 下方では基底膜様に濃縮 (B). $\times 35,000$

写真8. MC 塗布13週目. 表皮癌. 癌細胞 (C) の周囲は不規則に並ぶコラゲン線維で占められ, 基底膜の形成は低下し, hemidesmosome に面して断片的な基底膜 (B) が存在するにすぎない. $\times 35,000$

写真9. MC 塗布13週目. 表皮癌間質の線維芽細胞. 細胞は互に接触し, 自由表面に断片状の基底膜様物質が存在 (矢印). Er: 拡大した粗面小胞体. $\times 18,000$

写真10. MC 塗布13週目. 表皮癌間質の線維芽細胞のゴルジ装置. ゴルジ空胞内の横紋をもつ線維状構造物 (矢印). $\times 18,000$

写真11. MC 塗布13週目. 表皮癌, 癌細胞 (C) の周囲に増加した FLS 様線維. 基底膜は消失. $\times 20,000$

写真12. 同上, 癌細胞 (C) の周辺に集積した無定形物質内にみられる縞状の構造物. 基底膜は消失. $\times 36,000$

Abstract

For the purpose of elucidating epithelial-connective tissue relationship in carcinogenesis, electron microscopic observations have been made on the developmental process of the epidermal cancers of mice induced by topical application of methylcholanthrene. The epidermal changes corresponded to those reported by the previous investigators. With neoplastic growth of the epidermis formation of the basal lamina decreased, while proliferation of fibroblasts became prominent. The noticeable features of the fibroblasts were a close contact of the cells, the remains of basal lamina-like materials on the cell surface and the occurrence of fibrous structures within the Golgi vacuoles. The extracellular space was occupied by irregularly arranged thin collagen fibers or dense amorphous materials which contained delicate fibrils and FLS-like fibers. The abnormality of the extracellular matrix was regarded as representing dysfunction of cancer cells and fibroblasts.





