

ヒト胃癌間質に関する電子顕微鏡的研究

金沢大学 大学院医学研究科 外科学第I講座 (主任 ト部美代志教授)

金沢大学 大学院医学研究科 病理学第I講座 (主任 梶川欽一郎教授)

土 屋 良 武

(昭和44年2月24日受付)

本論文の要旨の一部は、1968年4月 第57回日本病理学会総会において発表した。

癌間質の問題は癌の本質を理解する上に多くの示唆を含んでおり、いろいろな面から研究が進められている。第1には間質結合組織が癌細胞の増殖に及ぼす影響である。癌細胞を生体にとって一種の異物とみなす立場にたつと、それに対する結合組織の防衛的反応は当然予想されることである。この問題は近年癌の免疫と関係してとくに注目をあびている。ト部¹⁾⁻⁵⁾、およびト部ら⁶⁾⁻¹⁰⁾は癌の間質反応を組織学的、ならびに免疫学的に解析し、癌における細胞性間質反応は主として免疫現象に基づく宿主の抗腫瘍性反応のあらわれであると述べている。

一方、結合組織の構成成分である酸性ムコ多糖体が癌の増殖を促進するという研究が報告されている¹¹⁾⁻¹³⁾。

癌間質に関する第2の研究方向は癌細胞が結合組織に及ぼす障害作用である。滝沢¹⁴⁾、滝沢ら¹⁵⁾および協同研究者ら¹⁶⁾⁻¹⁷⁾は癌細胞周辺の結合組織細胞が変性、壊死に陥ることを指摘し、この現象を *mesenchymodystrophy*、あるいは *mesenchymolysis* と称した。砂原¹⁸⁾は癌細胞周辺の結合組織基質の解重合がおこることを組織化学的に証明した。さらに、最近では胃粘膜や胃癌から *collagen* 分解因子が分泌されることが報告されている¹⁹⁾。

本来、結合組織の最も基本的な機能は、上皮細胞によってつくられる組織空間 (*tissue space*) を満たし、内部環境 (*internal milieu*) の恒常性維持 (*homeostasis*) にあづかることであると思われる。癌細胞は持続的な増殖によって新たな組織空間を形成し、そこに絶えず結合組織との交渉をもちつづけることになる。癌間質の問題はまず、増殖する上皮細胞と結合組織との相互関係においてとらえられなければならない。最近、上皮細胞と結合組織の間には密接な相関

が存在することを示す多くの証拠があげられている。たとえば、上皮細胞の分化とその維持には結合組織が重要な役割をもっていること²⁰⁾⁻²²⁾、上皮細胞基底膜の形成には上皮細胞と結合組織との協同作用が必要なこと²³⁾⁻²⁴⁾、あるいは上皮細胞から *collagen* の分解²⁵⁾と重合を調整する因子が分泌されること²⁷⁾などがそれである。癌間質の問題を理解するためには、このような非癌性上皮細胞と結合組織との間に存在する相互関係が、癌においてどのように修飾されるかをまず検討することが必要である。これまで癌の間質反応と呼ばれている現象のなかには、癌が上皮細胞の増殖という性質のために必然的に伴われる結合組織本来の状態と、それを舞台として展開される結合組織反応とが十分区別されていないように思われるからである。本研究の目的はこのような観点にたって、ヒト胃癌における間質の状態を電顕的に観察し、癌細胞と間質結合組織との基本的な相互関係を解析することである。

研究材料および研究方法

23歳~71歳のヒト胃癌15例および対照として非癌性胃粘膜3例を研究材料とした。人体手術材料の電顕的観察において、大きな障害の一つは断血後におこる自家融解性変化である。著者は、この障害を最小限にとどめるために次のような方法で材料を採取した。

術者の協力のもとに、胃癌病巣への主要血行路を遮断する直前に、癌巣辺縁部より 1~2 cm³ 大の組織を切除した。直ちに剃刃を用いてこの組織塊を二分し、一方を冷却した固定液中で厚さ約 1 mm の組織片に薄切し、約5分間そのまま冷却固定液に浸漬した。

(この操作により組織は半ば固定され、以後の細切が容易となる。) 次に、組織薄片の中心部よりさらに 1

Electron Microscopic Study of the Stroma of Human Gastric Cancer. Yoshitake Tsuchiya, Department of Surgery (I) (Director: Prof. M. Urabe), Department of Pathology (I) (Director: Prof. K. Kajikawa), School of Medicine, Kanazawa University.

～2mm³大に組織を細切し、新たな固定液に移した。

二分した組織の一つは10%中性 formalin 液に固定し、光顕用組織標本を作成した。

電顕試料の固定には、2% osmium 酸 (veronal-acetate buffer, pH 7.4, 蔗糖を加えて等張としたもの) を用い、氷室 (約4°C) において1時間ないし1時間30分固定, acetone 系列により脱水, EPON-812 (Luft 法²⁸⁾) で包埋した。

超薄切片は, Porter-Blum 型超ミクロトームにより ガラスナイフを用いて作製し, uranyl acetate と鉛の重染色を施して鏡検した。使用した電顕機種は, JEM-7A, Hu-11P および Hu-11DS 型で, 直接倍率 2,000～30,000倍で撮影した。

研究結果

観察された胃癌の病理組織学的診断は表1に示すとおりである。電顕の観察においては観察範囲が制限されているので、電顕写真から得られた癌の状態をもって、組織学的に分類された癌の特徴とすることは危険である。したがって組織学的分類に基づいて電顕的記載をすることは、いろいろな点で支障をきたすように思われる。本論文では、便宜上、電顕的に明らかな腺

表1 観察された胃癌の病理組織学的診断

管 状 腺 癌	4 例
乳 頭 状 腺 癌	2 例
硬 性 管 状 腺 癌	4 例
髓 様 管 状 腺 癌	2 例
充 実 性 単 純 癌	1 例
硬 性 単 純 癌	2 例

管を形成する癌を「腺癌」、充実性の癌巣を形成するか、または癌細胞が単離して存在する癌を「単純癌」と呼んだ。もちろん、ある程度は局所所見がほぼ癌全体の状態を代表していることはあるが、本論文におけるこの呼称はあくまで電顕的視野にとらえられた局所の状態についてのものであることをあらかじめ断っておかねばならない。

I. 癌細胞の一般的構造

胃癌細胞の電顕的所見についてはすでに多くの報告があり^{29)～38)}、本研究における所見もそれらと大差がないので、癌細胞の構造に関しては簡単に記載するにとどめる。

癌細胞が腺管を形成する場合には (「腺癌」), 一層または数層の癌細胞によってさまざまな形と大きさの管腔が形成され、管腔壁を構成する最下層の細胞の基底面のみで間質と接触するという共通の特徴をもつ。

これに対して、腺管の形成がみられない場合には (「単純癌」), 癌細胞集団の大きさにしたがって1個の癌細胞はさまざまな広さで間質と接触し、単離した1個の癌細胞の場合には、細胞の全周が間質でかこまれることになる。

癌細胞の表面には微絨毛 (microvilli) をみとめることが多い。ことに、腺管腔に面する癌細胞表面にはよく発達した微絨毛がみとめられ、その表面は“surface coat”³⁹⁾ で被われている (写真1, 2)。「単純癌」では不完全な微絨毛をそなえているものもあるが (写真3), それを全く欠いている場合が少なくない。

癌細胞相互の接触面にはしばしば desmosome がみられる。「腺癌」ではしばしば細胞相互のいりくみ (interdigitation) がみとめられる。いりくみは基底部に近い部位ほど複雑な形を示す傾向がある。

「腺癌」の基底面は一般に平滑である (写真4, 5, 6, 7)。「単純癌」が間質と接する細胞表面はさまざまな変化を示す。微絨毛、細胞膜の不規則な凹凸、くびれ、彎曲などが平滑な細胞表面を示す部分と異なりまじってみとめられる。

癌細胞の核は一般に大きく、しばしば明瞭な核小体がみとめられる。ときどき核分裂像に遭遇する。

細胞質には糸粒体、小胞体、Golgi 体、ribosome、分泌顆粒、lysosome、tonofilament および脂肪顆粒などが同定される。これら小器管の発育程度は癌細胞によってさまざまである。

「腺癌」では癌細胞の配列から細胞の極性は容易に認定される。「単純癌」においても微絨毛の存在や、核の位置および小器管の配列から細胞の極性がうかがわれることがある。しかし、癌巣を構成する細胞数が少なくなるほど細胞の極性は次第にみとめ難くなる。

「腺癌」の一部には、いわゆる明細胞 (clear cell) と暗調細胞 (dark cell) とが区別される場合がある。このような細胞質における明暗は、free ribosome や小器管の量の差によるほかに、細胞基質自体の密度の差異によるものと思われる。

ある症例において、腺管壁の上層部の癌細胞に細胞膜の破綻を伴って細胞質内容が管腔内に流出している像に遭遇した (写真8)。管腔壁の下層細胞の構造はよく保たれていることから判断すると、このような所見は人工産物ではなく、癌細胞の部分的壊死をあらわしているものと考えられる。

「腺癌」の一例において、拡大した粗面小胞体のなかに特異な構造物がみとめられた (写真9)。この構造物は、縦断面では平行にならぶ filament としてみとめられ、横断面では規則的な配列をなす円形の断面を

示す。

filament が密に配列している部分では結晶様構造をとるが、一部は中等度の電子密度を示す等質性物質に移行している。**filament** の直径および間隔はほぼ一定で、それぞれ約 280Å, 130Å である。**filament** の横断面を高倍率で観察すると、**filament** は直径約 30Å の **subunit** を含んでいるようにみえる(写真9挿入図)。この物質の本態は不明であるが、粗面小胞体のなかに蓄積された特殊な物質であると思われる。

癌細胞の構造に関して、いわゆる細胞質突起(**cytoplasmic protrusion**)の存在が注目される。この構造は癌細胞の基底面から細胞質が限局性に、間質に向かって突出しているものである。一般に「腺癌」や比較的大きな細胞巣をつくる「単純癌」にしばしばみとめられる。ほとんどすべての細胞質突起は癌細胞相互の接合部近くにみとめられ、突起の表面には基底膜が常に欠損している点が特徴的である(写真10, 11, 12, 14)。比較的小さな突起では細胞表面のうねりに近いものがある。大きな細胞質突起の多くは電子密度の低い等質性の細胞基質で満たされ、小器管は全く含まれていないか、あってもごく少数の空胞がみられるにすぎない。しかし、ある場合には小胞体や **ribosome** などの小器管をかなり多数に含んでいる細胞質突起も存在する(写真12)。

まれに細胞質突起の先端に、1個の独立した癌細胞が連なっている像に遭遇した(写真13)。この癌細胞は細胞質の構造が単純で、少数の糸粒体、小胞体、**ribosome** および **tonofilament** が散在性にみられるにすぎない。おそらく、未分化な癌細胞であろうと推定される。

II. 癌細胞の基底膜

癌細胞基底膜の形成は症例および部位により著しい変動がみとめられる。よく発達した基底膜では **lamina lucida** と **lamina densa** が区別される(写真3, 4, 5, 7)。前者は幅約 500Å, 後者は幅約 300Å である。高倍率で観察すると、**lamina densa** は中等度の電子密度を示す等質性物質のなかに微細な **filament** 様物質が包埋されている。**lamina lucida** は電子密度の低い無構造な物質からなる。

「腺癌」では一般によく発達した基底膜が癌巣を包んでいるが、部分的な欠損、層状化、不規則なうねり、あるいは基底面からの剝離などがみられる部分もある。基底膜がよく発達した部分では線維芽細胞が癌細胞基底面に平行に配列している場合が多い(写真4, 5, 6, 7)。ときどき、線維芽細胞の表面にも基底膜様物質が存在し、癌細胞基底膜との間に構造的

連続がみられる(写真5)。基底膜がみとめられない部位では、癌細胞周辺に線維芽細胞、組織球その他の間葉系細胞が存在することはあっても、線維芽細胞が癌細胞基底面と平行に配列することはほとんどみられない。

癌細胞の細胞質突起の表面には、基底膜が常に欠損していることは先に述べたとおりである。細胞質突起につづく癌細胞基底面においても、基底膜が部分的欠損を示すことが少なくない(写真15, 16)。写真13に示すように、細胞質突起の先端に連なる未分化な癌細胞では、突起との接続部に近い細胞表面に断片的な基底膜様物質が存在するが、他の部分では基底膜は完全に欠損している。

「単純癌」では一般に基底膜の発育は不良である。基底膜は全く欠如するか、もしあっても、痕跡的な基底膜が部分的にみとめられるにすぎないことが多い。その場合でも、微絨毛、細胞質突起および細胞表面の著しい凹凸がみられる部位では基底膜は欠損する(写真3)。

単離した癌細胞であっても、微絨毛の存在および細胞質小器管の配列からみて多少とも細胞の極性が保たれている場合にはよく発達した基底膜がみられることがある。極性が失われるにしたがって基底膜の発育は不良となる傾向がみられる。既述のように、微絨毛の表面には基底膜は存在しないのが普通である。しかし、単離した癌細胞の微絨毛を折りたたむように基底膜がその上を包んでいる場合や(写真17)、微絨毛様突起の表面に沿っていきこんだ基底膜が形成されている場合がみられた(写真18)。

「単純癌」の基底膜形成と線維芽細胞との関係は、「腺癌」におけるほど明瞭ではない。基底膜が線維芽細胞の介在なしに、直接膠原線維束に接している場合や、線維芽細胞が接近していても基底膜がみとめられない場合が少なくない。興味ある所見として、癌細胞に近接した線維芽細胞の外側に基底膜様物質が沈着していることがある(写真20)。また、癌細胞表面から間質に向かって、基底膜物質が複雑なうねりをもって、層板状に集積している像がみとめられた(写真19)。

基底膜形成の程度に対応する癌細胞細胞質の構造的変化は一般に明らかではない。しかし、比較的良好に発達した基底膜がみとめられる場合には、癌細胞の基底面に沿った細胞質内に小器管の乏しい帯状の区域がみとめられることが多い(写真5, 7, 10)。この区域には、しばしば細胞表面に平行した **tonofilament** が並んでいる。

III. 結合組織細胞

胃癌間質にみられた結合組織細胞のうち、最も普遍的な細胞成分は線維芽細胞である。そのほかに、組織球、リンパ球、肥胖細胞、プラズマ細胞および顆粒球が同定される。これらの細胞の発育程度と数には、症例や部位によってかなりの差異がみられる。

癌細胞周辺にはほとんど常に線維芽細胞がみとめられる。しばしば線維芽細胞は、細長くのびた突起をもって癌巣を包みこむように、癌細胞基底面に平行に配列している(写真4, 5, 6, 7)。癌巣をかこんで線維芽細胞が数層をなして配列していることもまれではない。このような傾向は「腺癌」においてとくに明瞭である。線維芽細胞の細長くのびた細胞質には少数の小胞体、糸粒体、**ribosome**などが同定されるが、一般に細胞小器管に乏しい。ときどき細胞質の長軸に平行に走る **filament** の集在がみられる。線維芽細胞表面は一般に平滑で、ところどころに **pinocytotic vesicle** を思わせる小さな凹みが見とめられるにすぎない。細胞表面にはしばしば **microfibril** が集積している。また、ときには基底膜様の等質性物質が細胞表面を被っていることがある。このように線維芽細胞が癌細胞基底面に平行に配列しているところでは、癌細胞基底膜がよく形成されることはすでに述べたとおりである。注目すべきことは、線維芽細胞が癌巣をかこんで層状に配列する場合、外側にみられる線維芽細胞はより複雑な構造を示すことである(写真4, 5, 6, 7)。そこでは広い細胞質のなかに、特徴的な粗面小胞体の増加、拡大、多数の **ribosome**、発育した **Golgi** 体、細胞表面の複雑な入りこみなど、活動期の線維芽細胞の形態をそなえている。

「単純癌」においては、癌細胞の発育状態に応じて癌細胞と線維芽細胞との位置的関係は不規則になる。「腺癌」の場合と同様に、癌細胞表面に沿った線維芽細胞の存在をみとめることもあるが、その発育の程度はさまざまである(写真3, 17, 20)。細胞小器管の乏しい細長い細胞質を示す場合もあるが、複雑な構造をもつ活動性の線維芽細胞としてみとめられる場合もまれではない。

組織球、その他の遊走細胞の反応は、著者の観察例では一般に顕著ではなかった。細胞反応は癌細胞基底面に平行して配列する線維芽細胞の外側にみられるのが普通である(写真16, 22)。組織球は偽足様の突起、細胞質内の滑面小胞体の発育と豊富な **lysosome** の存在によって同定される。癌細胞が固有筋層に浸潤した1例において、組織球内に大小の紡錘形の封入体が見とめられ、そのなかに **myofilament** 類似の構造物が充満していた(写真25)。崩壊した筋原線維の貪喰

を暗示する所見であると思われる。

既述の腺管壁上層部に壊死がみられた「腺癌」の一例では、癌細胞基底膜の外側に多数の組織球、リンパ球、プラズマ細胞、顆粒球などの浸潤がみとめられた(写真21)。

結合組織細胞の態度に関して注目すべき所見の一つは、癌細胞との接触である。癌細胞と最もしばしば接触を示した細胞は線維芽細胞である(写真22, 23, 24)。多くの場合、癌細胞に接触する線維芽細胞は細長く延長した細胞としてみとめられる。この所見は「腺癌」においてもときどきみられたが、「単純癌」においてよりしばしば遭遇した。

組織球と癌細胞との接触は線維芽細胞に比べて少ない。しかし、癌細胞の細胞質突起に対しては、線維芽細胞のみならず組織球も接触している像がしばしばみとめられた。このほか、ときどきリンパ球(写真24)や顆粒球と癌細胞との接触がみられた。また、まれに肥胖細胞が単離した癌細胞に接触している像もみられた。

興味ある所見として、癌細胞と接触した組織球において、接触部位に近い細胞質の一部に小器管の崩壊と電子密度の高い不定形物質の集積がみとめられた(写真26)。この所見は組織球の局所的変性を暗示する。また、癌細胞の細胞質突起の周辺に、組織球の細胞質の断片や **lysosome** 様の顆粒が遊離していることがある(写真10)。しかし、このような所見はむしろまれで、一般には癌細胞に接触した結合組織細胞の変性ないし壊死と解釈すべき所見はほとんどみとめられなかった。

IV. 細胞間物質

胃癌間質における細胞間物質には、形態学的に膠原線維、**microfibril**、弾力線維 および 不定形物質が区別される。

既述のように、「腺癌」では、多くの場合癌巣は基底膜で包まれ、その外側に癌細胞基底面に沿った線維芽細胞の層状配列がみとめられる。癌細胞と線維芽細胞、および線維芽細胞相互の間は、短い微細な **filament** 様ないし顆粒様物質で満たされ、そのなかにさまざまな割合で **microfibril** が混在している。**microfibril** は癌細胞に接近した線維芽細胞の表面のみならず、細胞間質にも散在している。ときどき、細長い膠原線維の断片がみられ、その先端や周辺にも **microfibril** が付着していることが少なくない(写真5, 6, 7)。注目すべきことは、最外層の線維芽細胞において、癌細胞と反対側の細胞間質はよく発育した膠原線維束によって満たされていることである(写真7)。この関係は癌細胞が一層の線維芽細胞によって

包まれている場合にもみとめられ、癌細胞と線維芽細胞との間には 膠原線維の乏しい不定形物質が存在し、その反対側には膠原線維束が形成されている。

「単純癌」では、線維芽細胞が不規則な間隔をもって癌細胞に接近している。既述のように、この場合の線維芽細胞は活動期のものが多く、それに応じて線維芽細胞表面には microfibril や細長い膠原線維が付着していることがまれではない。ここでも癌細胞に面する細胞間質には microfibril を混じた不定形物質が多いのに対して、その反対側には太い膠原線維がよく発育している(写真3)。しかし、ある場合には、癌細胞に接して太い膠原線維が束をなして存在する場合がある(写真27)。このような部位では、癌細胞は基底膜を欠くことが多く、線維芽細胞の接近はみとめられないか、もしあっても、その細胞質は著しく萎縮性であることが多い。

癌細胞の細胞質突起がみられる部位では、突起周辺の細胞間質には線維成分はほとんどみとめられず、不定形物質がより広汎に存在し、そのなかに少数の microfibril が散在しているにすぎない(写真10, 11, 12)。この場合にも、層状に配列する線維芽細胞の外側には膠原線維束がみとめられる(写真10)。

多数の microfibril が付着した細長い線維芽細胞が存在する部位に、ときどき弾力線維がみとめられた。弾力線維は線維芽細胞の突起に接近して存在することが多いが、固有筋層に癌細胞が浸潤した部位では、平滑筋細胞の周辺に microfibril が増加し、その間にさまざまな太さの弾力線維がみとめられた。弾力線維の中心部は電子密度の低いほぼ等質性の物質からなり、その外側は microfibril 級の細線維で包まれている(写真28)。

組織球その他の遊走細胞の浸潤が著しい領域には線維成分は乏しい(写真16, 21, 26)。細胞間質は微細顆粒状ないし等質性の物質で満たされ、そのなかに断片的な 膠原線維や少数の microfibril が散在している。

V. 毛細血管

胃癌間質にはさまざまな直径の毛細血管がみとめられる。毛細血管の内壁は互いに密着した1~3個の内皮細胞によって包まれている。内皮細胞の細胞質には、多数の pinocytotic vesicle, 糸粒体, 小胞体, および Golgi 体などが同定される。細胞質がうすくのびた部分では、直径30~100 μm の小孔(fenestration)がみとめられる。

内皮細胞の基底面は明瞭な基底膜によって包まれているが、基底膜はしばしば数層の層状構造を示す(写

真29)。このような基底膜の層状化は周細胞の外側にまでおよんでいる場合が少なくない。基底膜の層状化がみられる毛細血管周囲には、低電子密度の等質性物質が集積していることが多い。このような物質の存在は、おそらく血漿成分の滲出による間質の水腫をあらわしているものと思われる。

著者の観察範囲では、癌細胞と毛細血管との接触ないし血管内への侵入の像には遭遇しなかった。

考 察

1. 癌細胞による結合組織の分解

観察された胃癌において注目すべき変化の一つは、癌細胞周辺の間質に微細顆粒状ないし filament 様物質を含む不定形物質の集在、膠原線維の減少および疎散がみとめられたことである。この所見は結合組織細胞間物質の崩壊をあらわしているものと推定される。

崩壊する 膠原線維の微細構造に関してはこれまで十分な研究が行なわれていない。in vitro で血清に浸漬された 膠原線維は、部分的な膨化についで microfibril 級の細線維(直径約 100Å)へ分散することが報告されている⁴⁰⁾。最近、X線照射を受けた 膠原線維もほぼ同様な形態を示して崩壊することが報告されている⁴¹⁾。

著者の観察では、膠原線維の膨化や断裂の像を確実にとらえることはできなかったが、膠原線維の先端や周囲にかなり多数の microfibril 級の微細線維の集積がみとめられた。この微細線維は、線維芽細胞から産生されると考えられる microfibril と形態学的に区別することは困難である。しかし、膠原線維との位置的関係からみると、少なくともその一部は既存線維の細裂に由来するものが含まれているとみなすべきであろう。疎散した 膠原線維の間に集積する微細顆粒状ないし filament 様物質の本態は明らかではないが、低分子化した collagen, あるいは変性した結合組織基質をあらわしているものと推定される。

砂原¹⁸⁾はラット、マウスの皮膚に移殖された吉田肉腫について組織化学的研究を行ない、腫瘍細胞周囲の基質の分解、膠原線維の疎開、断裂、融解がおくことを観察した。滝沢¹⁴⁾、滝沢ら¹⁵⁾および協同研究者ら¹⁶⁾¹⁷⁾は腫瘍間質の態度に関する広汎な研究に基づいて、癌細胞に接する結合組織細胞は変性、壊死に陥ることを結論し、この現象を mesenchymodystrophy, および mesenchymolysis と称した。しかし、著者の観察では後述のように、癌細胞の細胞質突起に接する結合組織細胞には変性とみなすべき像に遭遇したが、一般に癌細胞に接近する結合組織細胞の変性や壊

死はまれであり、むしろ、結合組織細胞間物質の崩壊が主役をなしているものと考えられる。勝田ら⁴²⁾はラット肝癌に正常肝細胞および線維芽細胞をそれぞれ加えて培養したところ、正常肝細胞は肝癌細胞から放出される毒性代謝産物によって壊死に陥るが、線維芽細胞には退行的変化はみとめられなかったことを報告している。この知見は著者の見解に一つの支持をあたえる。

次の問題は、このような結合組織細胞間物質の崩壊をひきおこす因子の吟味である。この因子の本態は現在なお不明であるが、いくつかの可能性が考えられる。

第1は血漿成分である。炎症性の滲出液が結合組織線維の分散をおこすことは光顕的に知られた事実である。波多野⁴⁰⁾は *in vitro* で血清に浸漬された膠原線維が分解することを電顕的に観察した。癌間質においても、血漿の滲出はおこり得ることである。著者の観察においても、毛細血管の周辺やリンパ球、多核球あるいは組織球などの細胞反応が著明な部分では、細胞間質に血漿成分と思われる不定形物質が集積し、線維の疎散または消失がみられた。しかし、問題の細胞間物質の崩壊はほとんど癌細胞周辺に限られており、そこには線維素や白血球などの混在はみとめられない。さらにこの領域は線維芽細胞によって線維成分の多い細胞間質と明瞭に境されている。したがって、癌細胞周辺にみられた細胞間物質の崩壊が血液成分の滲出によるものとは考え難い。

第2に問題となる因子は *lysosome* 酵素である。この酵素は好中球や組織球に多量に含まれており、細胞内消化に重要な役割を演じているのみならず、細胞外への放出によって結合組織の分解にあずかることが指摘されている⁴³⁾。本研究において、組織球や好中球がときどき癌細胞周辺に存在していることがあったが、この所見と細胞間物質の崩壊との間には一定の相関はみとめられなかった。また、組織球の崩壊像はごく例外的にしか遭遇しなかった。したがって、結合組織細胞由来の *lysosome* が癌細胞周辺の細胞間物質の分解に大きな役割をはたしている可能性は少ないと考えられる。

最後に考慮される因子は癌細胞から由来する物質である。砂原¹⁸⁾は、組織化学的に癌細胞周辺の結合組織基質が分解する点を重視し、癌細胞から *hyaluronidase* が分泌されると推定した。Grobstein²⁷⁾ は、マウス胎児の唾液腺上皮の形態発生を観察し、上皮細胞から *collagen* の重合を調整する物質が分泌されることを示唆した。Gross²⁵⁾ は変態期のオタマジャク

シの尾表皮細胞に *collagen* 分解因子が存在することを報告している。また、Grillo ら²⁶⁾ は皮膚創傷の組織を *in vitro* で再成された *collagen gel* と共に培養すると、上皮細胞の周囲に *collagen gel* の融解が強くおこることを観察した。このような *collagen* 分解因子は肉芽組織にも含まれているが、真皮や疎性結合組織には含まれていないという。彼等は上皮細胞から *collagenase* がまず分泌され、間葉細胞が上皮細胞と接触する場合には間葉細胞からも分泌されると推論した。同時に、上皮細胞も間葉細胞も分裂が盛んなときには、*collagen* 分解の活性が高いと述べている。最近、Usuku ら¹⁹⁾ は、胃癌および非癌の胃粘膜上皮から *collagen* 分解因子が分泌されることを示唆している。

これらの報告を総合すると、増殖中の上皮性細胞から *collagenase* 級の蛋白分解酵素が分泌されることは確からしい事実であると思われる。癌細胞周辺にみられた結合組織細胞間物質の崩壊は、おそらく癌細胞から分泌される物質による酵素的分解に基づくものと推定される。後述のように、癌細胞浸潤の先端と思われる細胞質突起の周辺において結合組織間質の崩壊が強くみとめられる所見は、この推定に一つの支持をあたえる。

増殖の盛んな非癌性上皮細胞からも *collagen* 分解酵素が分泌されるという知見¹⁹⁾²⁵⁾⁻²⁷⁾ から考えると、癌細胞が周辺の結合組織細胞間質におよぼす分解作用は、癌細胞に特有な現象ではなく、増殖の旺盛な上皮性細胞一般の属性をあらわしているにすぎないと思われる。しかし、癌細胞から分泌される物質が、非癌性上皮細胞から分泌されるものと同一物質かどうかは問題として残される。この点は今後の検討にゆだねられた興味ある問題の一つである。

2. 癌細胞と結合組織細胞との関係

本研究において癌細胞と結合組織細胞とがしばしば密接な位置関係をもって存在することが注目された。この位置関係には、癌細胞と結合組織細胞とが互いに細胞膜をもって密接に接触する場合、癌細胞に対して一定の配列をとりながら接近する場合、および癌細胞周辺に細胞浸潤として存在する場合とが区別される。

1) 癌細胞と結合組織細胞との接触

癌細胞と最もしばしば接触している細胞は細長い細胞質をもつ線維芽細胞である。この所見は「腺癌」にもみられるが、「単純癌」においてよりしばしば遭遇した。組織球もときどき癌細胞と接触している。とくに癌細胞の細胞質突起に接触していることが多い。このほか、リンパ球や肥胖細胞などが、主として「単

純癌」の癌細胞に接触していることがある。

このような細胞の接触がどのような意味をもつものかは明らかではない。また、細胞の接触がすべて同一の意味をもつかどうか問題である。

癌細胞と結合組織細胞との接触に関して、第1に考慮すべき点は結合組織細胞の癌細胞に対する防衛的役割である。最近、腫瘍免疫学の分野において、腫瘍細胞に対するリンパ球様細胞の接触が重視されている。Rosenau⁴⁴⁾ は、*in vitro* の実験でリンパ球様細胞が腫瘍細胞に接触することによって腫瘍細胞を破壊することを示した。著者の観察範囲では、リンパ球様細胞がときどき「単純癌」に接触している像に遭遇したが、接触した癌細胞に明瞭な破壊がおこるという証拠は得られなかった。この点については今後さらに検索をすすめる必要がある。

細胞の接触について第2に考慮すべき点は、癌細胞の結合組織細胞に対する障害作用である。この点についてはすでに述べたように、滝沢一派¹⁴⁾⁻¹⁷⁾ の *mesenchymodystrophy*, または *mesenchymolysis* という見解がある。しかし、著者の観察では癌細胞の細胞質突起に接触する場合を除いては、一般に癌細胞に接触した結合組織細胞の変性ないし壊死と考えるべき像にはほとんど遭遇しなかった。

第3の問題点は、いわゆる *contact inhibition* である。Abercrombie ら⁴⁵⁾ は組織培養において、細胞が互いに接触すると細胞の運動が抑制されることを観察し、この現象を *contact inhibition* と名づけた。その後、細胞の接触は運動の抑制のみならず、核分裂の抑制⁴⁶⁾ や、*macromolecular synthesis* の低下⁴⁷⁾ もひきおこすことが知られた。癌細胞では、一般に *contact inhibition* の脱落ないし減少があり、これが癌細胞の増殖、浸潤、ひいては転移をひきおこす一つの原因であるとされている⁴⁸⁾。

本研究では結合組織細胞、とくに線維芽細胞と癌細胞との接触はかなりしばしばみとめられたが、静的な電顕像からこれをすべて *contact inhibition* に関係のある像と断定することはできない。しかし、この種の接触は、次に述べる癌細胞に対する線維芽細胞の接近とは区別されるべき像である。また、癌細胞に対する積極的な攻撃作用とみなすべき根拠に乏しいことから判断すると、少なくとも癌細胞と線維芽細胞との接触には *contact inhibition* を意味するものが含まれている可能性が大きいように思われる。

2) 癌細胞に対する線維芽細胞の接近

線維芽細胞が癌細胞に接近している像は最もしばしばみとめられた。癌細胞に接近してみられる線維芽細

胞の多くは、細胞小器官に乏しい細長くのびた細胞質をもっているが、その周辺にはしばしば *microfibril* を伴っており、いわゆる静止期の線維芽細胞（あるいは線維細胞）の形態に一致する。注目すべき点は、腺管形成の明らかな癌においては、その基底面に沿って線維芽細胞が癌細胞を包むような一定の配列をとることである。線維芽細胞はしばしば層状に癌細胞をとりかこみ、癌細胞から離れるにしたがって活動性の線維芽細胞となっている。しかも、このような場合の細胞間質の状態は、前述したように、癌細胞に面する側では細胞間物質の崩壊物質、*microfibril* および不定形物質などが不規則に混在しているのに対し、反対側では成熟した膠原線維の発育がみられる。

以上のような癌細胞に対する線維芽細胞の配列と細胞間物質の状態は、非癌性の上皮細胞の増殖の場合にもみとめられている²³⁾。近年、上皮細胞が一定の配列をとりその構築を保持するためには間葉組織の存在を必要とすることが、胎生期細胞²⁰⁾、再生上皮²¹⁾、成熟動物の甲状腺²²⁾についての観察によって確かめられている。Wessels⁴⁹⁾ および Grobstein²⁷⁾ は、間葉細胞が上皮細胞の分化に影響をあたえる因子は、間葉細胞とくに線維芽細胞から分泌される化学的物質であろうと述べている。本研究においても、「腺癌」においては上述のような線維芽細胞との密接な位置関係が示されるが、「単純癌」ではこのような上皮-結合組織の相互関係が失われる。この事実は、癌細胞の分化と線維芽細胞との間に密接な関係が存在することを強く暗示している。

既述のように、増殖する上皮細胞から *collagen* 分解因子が分泌されるとすれば、線維芽細胞は *collagen* を産生することによって、この分解に対する補填を行なうものと解釈することができよう。一般に、非癌性の上皮細胞が増殖する場合には、結合組織細胞間物質の分解と合成が平衡を保ちながら進行し、上皮細胞の生存と分化に必要な内部環境が形成されるものと思われる。

癌細胞の増殖においては、結合組織細胞間物質の崩壊がより強く、かつ持続的であるから、その程度に応じて線維芽細胞にさまざまな修復反応がおこることになる。「腺癌」の場合には比較的静止期の線維芽細胞が配列するのに対して、増殖の旺盛な「単純癌」では活動期の線維芽細胞が一定の配列をとることなく癌細胞周辺に存在する。いずれにしても、癌細胞に対する線維芽細胞の接近は、癌細胞の増殖に対してできるだけ安定な内部環境を保持しようとする結合組織本来の機能の表現と解釈することができよう。すなわち、癌

細胞に対しても、非癌性の上皮細胞の増殖においてみられる結合組織との相互作用は、修飾された形で残っていると考えられるのである。このような上皮細胞と結合組織細胞との相互関係は基底膜の形成とも密接な関連があるが、これについては後に考察する。

3) 癌間質の細胞反応

癌細胞に近接して、線維芽細胞のほか組織球、プラズマ細胞、顆粒球およびリンパ球などの細胞反応が著しい場合がある。

このような炎症性反応は、上述のような癌細胞が増殖する上皮細胞としての性質のために必然的に伴われる結合組織反応とは区別さるべき性質の反応であると考えられる。この種の細胞反応は、癌の発育による局所の破壊産物に対する反応はもとより、血管反応や個体の免疫反応などさらに複雑な因子の総合によって規定されるものと思われる。これら諸因子の解析は本研究の目的から離れるので、別の研究考察にまきたい。

3. 癌細胞の基底膜

上皮細胞と結合組織との境界面には一般に基底膜が存在する。電顕的には、上皮細胞直下の透明層 (lamina lucida) とそれに続く微細な filament 状物質を含む濃縮した等質性物質からなる層 (lamina densa) とが区別され、後者は細線維性の細胞間物質 (lamina diffusa) に移行する。本論文でいう基底膜は lamina densa を意味することにする。

光顕的レベルでは、浸潤癌においては基底膜が破壊されるという表現がよく用いられ、また基底膜の破壊が癌の診断に一つの根拠をあたえたとされている。電顕的レベルでは、癌細胞の基底膜はほとんど常に存在するという意見³³⁾もあるが、基底膜の形成は癌の発育状態によってさまざまであるという報告が多い³⁰⁾³³⁾。著者の観察においても癌細胞基底膜の形成の程度には、症例あるいは部位により大きな変動がみとめられた。

基底膜の役割についてはまだ十分な解明はなされていないが、上皮細胞と結合組織との間における代謝物質の関門機構として重要な意味をもつものと考えられており⁵⁰⁾、その形成機序は上皮-結合組織の相互関係を考える上に見逃すことのできない問題である。基底膜の起源については以前より多くの議論が行なわれている。Gersch ら⁵¹⁾は広汎な組織化学的研究に基づいて、基底膜は結合組織質が局所的に濃縮したものであると結論した。しかし、最近の免疫学的⁵²⁾、化学的⁵³⁾、電顕的研究⁵⁴⁾⁵⁵⁾、および radioautography による研究⁵⁶⁾によって、基底膜成分は上皮細胞から分

泌されるという見解を支持する証拠が次第に多くなった。しかし、上皮からの分泌物がなぜ結合組織のなかに拡がることなく、上皮細胞の直下に一定の層をつくらせて集積するのかという疑問が生ずる。

McLoughlin²⁰⁾は組織培養の光顕的研究において上皮細胞集団をとりまくように線維芽細胞の増殖がおこり、次いで、その境界部に PAS 陽性物質の集積がみられることを観察して、基底膜は上皮細胞の影響のもとに間葉系細胞によって形成されると述べている。また、Takagi²⁴⁾は組織培養の結果から、基底膜の形成には結合組織成分の存在が不可欠な条件であると結論している。長与ら⁵⁷⁾は、実験的胃潰瘍における再生胃粘膜上皮の基底膜形成に結合組織が密接な関連を有することを強調している。また、胎生期における上皮細胞の発育⁵⁸⁾⁻⁶⁰⁾、および再生上皮⁶¹⁾の観察によって、増殖する上皮細胞の初期には基底膜の形成はみられず、次いで間葉細胞の接近なしに上皮細胞直下に基底膜成分が出現し⁵⁸⁾、間葉細胞の増殖とともに基底膜が完成することが示された。梶川ら²³⁾は、3'-methyl-DAB 投与ラット肝において増殖する胆管上皮の基底膜形成過程を電顕的に観察し、上皮細胞とそれに接近する線維芽細胞との間は等質性物質で満たされるが、線維芽細胞側から細線維の形成が進行する結果、等質性物質は上皮細胞基底面に残り、基底膜が形成されると述べている。

本研究においては、癌細胞と線維芽細胞とは基底膜様物質を分泌し得るが、基底膜としての一定の構築をとるためには線維芽細胞の協力が必要であることを暗示するいくつかの証拠が得られた。第1は、癌細胞の細胞質突起に連なる未熟な癌細胞の周囲には、少量の基底膜様物質が不連続、かつ不規則に存在していることである。そこには線維芽細胞の接近はみられないので、この所見は癌細胞から基底膜様物質の分泌がおこり得ることを暗示している。第2には、癌細胞の基底部に基底膜様物質が層状または不規則なうねりを示しながら集積している部位には、通常線維芽細胞の接近はみられないことである。この所見は、線維芽細胞の接近がなければ、基底膜物質は一定の構築をとらないことを示している。第3に、完成した基底膜をそなえた「腺癌」では、基底面に沿って線維芽細胞の接近が伴なわれていることである。ときどき線維芽細胞表面にも microfibril とともに基底膜様物質が付着し、ある場合には癌細胞基底膜に連続している。この所見は、癌細胞と線維芽細胞とは共通の基底膜物質を分泌するが、線維芽細胞は collagen の産生によって基底膜物質を線維成分におきかえることを暗

示している。第4には、「腺癌」において部分的に基底膜が欠損している部位では、線維芽細胞のかわりに組織球その他の遊走細胞が浸潤している場合が多いという事実である。

基底膜物質の分泌に関係のある癌細胞の構造はまだ明らかではない。癌細胞の細胞質突起に連なる未分化な癌細胞にみられるように、発育初期の癌細胞には基底膜物質の産生能が低いと考えられる。細胞質突起や細胞膜の凹凸の著しい部分では基底膜の形成はみられない。細胞の運動、あるいは細胞外との物質交換が盛んな部分では、基底膜物質の分泌は行なわれないか、または線維芽細胞の接近が阻止されるものと推定される。微絨毛をそなえた癌細胞表面には基底膜がみられないのも同じ理由であろう。しかし、癌細胞の退形成が進んで細胞の極性が失われると、線維芽細胞の接近を伴って微絨毛表面にも基底膜が形成されうものと考えられる。

要するに、癌細胞の基底膜は、癌細胞の基底膜物質産生能と基底膜物質を器質化 (organization) する線維芽細胞の活性との二つの因子によって規定されるものと思われる。この二つの因子が一定の平衡を保ったとき、はじめて基底膜が完成するのであろう。癌細胞の分化度によって、この二つの因子の間にはさまざまな不均衡がおこる結果、癌細胞の基底膜の形成状態に大きな変動がおこるものと考えられる。

4. 癌細胞の細胞質突起について

本研究において、間質に接する癌細胞表面から間質に向かって突出する、いわゆる細胞質突起 (cytoplasmic protrusion) がしばしばみとめられた。細胞質突起の大きさはさまざまであり、小さなものでは細胞表面のうねりに近いものがみられる。細胞質突起の内部は電子密度の低い細胞基質で満たされ、細胞小器官が全くみとめられないものや、かなり多量の小器官を含んでいるものなどがある。注目すべき点は、これらの細胞質突起の部分では基底膜が常に欠損していることである。

Frei⁶²⁾ は、マウスに発生した実験腫瘍の電顕的研究において、細胞質突起とその部分における基底膜の欠損をみとめ、基底膜の欠損によって細胞質突起が発生し、癌細胞の局所浸潤の初期像を示すものと考えた。Ashworth⁶³⁾ はヒト子宮癌において、また Borland⁶⁴⁾ は Merino sheep に発生した皮膚癌において同様な所見を観察し、癌の局所浸潤の初期像であるとしている。また、滝沢¹⁴⁾、滝沢¹⁵⁾、および協同研究者¹⁶⁾¹⁷⁾ は各種の癌において、癌細胞の細胞質突起に接触する結合組織細胞の変性像を観察し、このような所

見は癌細胞に特有な変化であると述べている。

一方、Salpeter⁶¹⁾ はイモリの肢切断後の上皮再生過程を、また Ross²¹⁾ はヒト皮膚の創傷治癒過程を電顕的に観察して、上皮細胞の増殖が旺盛な時期にはしばしば上述のような細胞質突起と基底膜の欠損がみとめられるが、上皮の完成とともにこれらの所見は消失して正常な状態となることを報告している。これらの報告から判断すると、細胞質突起は必ずしも癌細胞に特異的な所見ではなく、旺盛な増殖を示す上皮細胞に共通する所見であると考えられる。したがって、癌細胞は本来浸潤能をもつからといって、直ちに細胞質突起を癌細胞による局所浸潤の初期像と断定することは危険であるといわねばならない。少なくとも、癌細胞表面の小さなうねりに近い大きさのもので細胞小器官に乏しい細胞質突起は、単なる細胞膜の波動運動をあらわしている可能性がある。

しかし、著者の観察した胃癌においては、これらの細胞質突起の少なくとも一部は局所浸潤に移行すると考えるべきいくつかの所見がみとめられた。第1は、胃癌における一部の細胞質突起の先端に、細胞質内構造の単純なことから未分化な細胞であると判断される癌細胞が接続している像がみとめられたことである。第2には、細胞質突起の周辺では細胞間物質の崩壊がとくに強くおこっており、膠原線維は全くみとめられないことである。また、まれではあるが、細胞質突起に接触する組織球の一部に変性像がみとめられた。第3に、前述した報告における非癌性上皮の細胞質突起の場合には、その内容に細胞小器官がみられず電子密度の低い細胞基質のみで満たされているが、著者の観察した胃癌における細胞質突起では、しばしばかなり多数の小器官を含んでいるものがみとめられた。

以上の所見を総合すると、胃癌における細胞質突起の少なくとも一部は、局所浸潤の初期像をあらわしているものと考えられる。

総 括

以上に述べた胃癌の間質結合組織の態度を総合すると、いわゆる間質反応と呼ばれる現象のなかには、癌が上皮性細胞であるという性質のために必然的に伴われる結合組織の変化と、さらに複雑な因子によって規定される細胞反応とが混在していることがわかるのである。前者はいわば一次的な間質反応であり、後者は二次的な反応といえることができよう。本研究では、とくにこの一次的反応の実体について解析を試みたものである。

一次的反応には、癌細胞による結合組織細胞間物質の分解、結合組織細胞と癌細胞との接触、癌細胞を

りかこむような線維芽細胞の配列, および癌細胞基底膜形成における癌細胞と線維芽細胞との協同作用が含まれる。これらは非癌性の上皮細胞の増殖の際にもみられる結合組織の変化であり, 上皮細胞の生存と分化に必要な内部環境の調整という結合組織本来の機能のあらわれとみることができる。癌の場合には, 癌細胞の増殖に応じてある程度の修飾はうけるが, 本質的には一般の上皮細胞と結合組織との相互作用を支配している同じ法則が, 癌と間質との相互関係においても基本として存在しているのである。このような癌間質反応の基本型は, 今後癌間質反応をさらに解析していく上に重要な意義をもつものであると思われる。

結 論

癌細胞と間質結合組織との相互関係を解明するため, 外科的に切除されたヒト胃癌15例を電顕的に観察し, 次の結果を得た。

1. 癌細胞周辺には結合組織細胞間物質の崩壊がみとめられた。この崩壊は癌細胞から分泌される因子によるものであろうと推定された。

2. 癌細胞, とくに未分化な癌細胞と結合組織細胞との接触がしばしばみとめられた。しかし, 接触による癌細胞, または結合組織細胞の変性や壊死はほとんどみとめられなかった。

3. 癌細胞の周辺には線維芽細胞の増殖がみられた。その増殖に応じてさまざまな程度の膠原線維の形成がみとめられ, 間質の修復反応をあらわしているものと解釈された。分化した癌では静止期の線維芽細胞が癌細胞をとりかこむように配列し, 未分化な癌では活動期の線維芽細胞が特定の配列をとることなく存在した。

4. 癌細胞基底膜は癌細胞と線維芽細胞との協同作用によって形成されることが暗示された。

5. 癌細胞における細胞質突起の存在が注目された。細胞質突起には常に基底膜が欠損し, しばしば結合組織細胞の接触がみられた。細胞質突起の少なくとも一部は癌浸潤の初期像をあらわしているものと考えられた。

6. 癌の間質反応のなかには, 非癌性組織において増殖上皮細胞と結合組織との間にみられるものと同じ相互関係が基本的反応として存在することが強調された。

稿を終るにあたり, 本研究を私に課し終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師ト部美代志教授に深謝の意を捧げます。また, 御親切なる御指導と御援助をいただきました第一病理学教室堀川欽一郎教授に心から感謝の意を表します。また, 本研究遂行に際して御助言, 御協力をいただきました山本恵一講師および第一外科教室員各位, 第一病理学教室員各位ならびに電子顕微鏡室技術員の方々に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) ト部美代志 : 臨外, 16, 917 (1961).
- 2) ト部美代志 : 臨外, 17, 947 (1962).
- 3) ト部美代志 : 臨外, 17, 1115 (1962).
- 4) ト部美代志 : 臨外, 8, 1341 (1963).
- 5) ト部美代志 : 臨外, 23, 730 (1968).
- 6) ト部美代志・山本恵一・高野利一郎・竹森清和・橘貞亮・三浦将司 : 外科治療, 10, 53 (1964).
- 7) ト部美代志・山本恵一・高野利一郎・竹森清和・三浦将司 : 癌の臨, 10, 791 (1964).
- 8) ト部美代志・山本恵一・宮崎誠示・竹森清和・渡辺洋宇・河崎哲朗・奈良高明・三浦将司 : 臨外, 19, 1471 (1964).
- 9) ト部美代志・山本恵一・竹森清和・三浦将司 : 外科治療, 13, 82 (1965).
- 10) ト部美代志・山本恵一・竹森清和・藤記久毅・大倉永央・三浦将司 : 外科治療, 17, 529 (1967).
- 11) 竹内 純 : 第24回日本癌学会総会記事, 221 (1965).
- 12) 竹内 純・加野 敏・三浦 肇 : 第27回日本癌学会総会記事, 184 (1968).
- 13) 木村郁郎・影山 治・守谷欣明・山名正俊・大慰泰亮・白井考一・高田宏美・西崎良知・谷崎勝明・西下 明 : 第27回日本癌学会総会記事, 186 (1968).
- 14) 滝沢延次郎 : 千葉医会誌, 43, 906 (1968).
- 15) 滝沢延次郎・大津裕司・林 豊 : 第26回日本癌学会総会記事, 199 (1967).
- 16) 御園生雄三・岩瀬秀一・滝沢延次郎 : 第25回日本癌学会総会記事, 110 (1966).
- 17) 梶田隆・滝沢延次郎 : 第26回日本癌学会総会記事, 165 (1967).
- 18) 砂原勝美 : 日病会誌, 55, 151 (1966).
- 19) Usuku, G., Honya, M., Takagi, K., Ogata, T. & Kawase, O. : 日病会誌, 57, 158 (1968).
- 20) McLoughlin, C. B. : J. Embryol. Exp. Morph., 9, 385 (1961).
- 21) Ross, R. & Odland, G. : J. Cell Biol., 39, 152 (1968).
- 22) Hilfer, S. R., Hilfer, E. K. & Iszard, L. B. : J. Morph., 123, 199 (1967).
- 23) 梶川欽一郎・柿原昌一郎・土屋良武 : 日病会誌, 57, 101 (1968).
- 24) Takagi, A. : Okajimas Folia Anat. Jap., 25, 287 (1953).
- 25) Gross, J. : Connective Tissue; Intercellular Macromolecules, p. 63, Boston, Little, Brown & Company, 1964.
- 26) Grillo, H. C. & Gross, J. : Develop. Biol., 15, 300 (1967).
- 27) Grobstein, C. : Cells and Tissues in

- Culture, (ed. E. N. Willmers) 1, p. 463, London & New York, Academic Press, 1965.
- 28) Luft, J. H. : J. Biophys. Biochem. Cytol., 9, 409 (1961). 29) 高山担三・梅谷恵子・小野江為則 : Gann, 77, 519 (1956).
- 30) Oberling, C. & Bernhard, W. : The Cell, (ed. J. Brachet & A. E. Mirsky) V, p. 405, New York & London, Academic Press, 1961.
- 31) 相星市郎 : 札幌医誌, 17, 234 (1960). 32) 村松博雄 : 慈恵医大誌, 77, 46 (1962).
- 33) Onoe, T. : J. Electron-microscopy, 11, 70 (1962). 34) Seki, M. : J. Electronmicroscopy, 11, 70 (1962).
- 35) Hirose, T. : Acta Med. Univ. Kagoshima, 6, 111 (1964). 36) 近藤慶一・奥田茂 : 成人病, 5, 44 (1965).
- 37) 榎本泰久 : J. Nara Med., 16, 509 (1966). 38) 新井元順・中村克宏・石館卓三・長島康之 : 日病会誌, 55, 231 (1966).
- 39) Ito, S. : J. Cell Biol., 27, 475 (1956). 40) 波多野 茂 : 十全医会誌, 73, 494 (1966).
- 41) Bailey, A. J. : Internatl. Rev. Connective Tissue Res. (ed. D. A. Hall) IV, p. 233, New York & London, Academic Press, 1968.
- 42) 勝田 甫・高岡聰子 : 日病会誌, 57, 113 (1956).
- 43) Woessner, J. F. Jr. : Internatl. Rev. Connective Tissue Res. (ed. D. A. Hall) III, p. 201, New York & London, Academic Press, 1965.
- 44) Rosenau, W. : Cell Bound Antibodies (ed. B. Amos & H. Koprowski) p. 75, Philadelphia, The Wister Institute Press, 1963.
- 45) Abercrombie, M. & Heaysman, J. E. M. : Exp. Cell Res., 6, 293 (1954). 46) Goldé, A. : Virology, 16, 9 (1962).
- 47) Levine, E. M., Becker, Y., Boone, C. W. & Eagle, H. : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 53, 350 (1965).
- 48) 波多野甚一 : 医学のあゆみ, 63, 802 (1967).
- 49) Wessels, N. K. : Proc. Natl. Acad. Sci., 52, 252 (1964). 50) Farquhar, M. G. & Palade, G. E. : J. Exp. Med., 114, 699 (1961).
- 51) Gersch, I. & Catchpole, H. R. : Amer. J. Anat., 85, 457 (1949).
- 52) Pierce, G. B., Beals, J. F., Sri-Ram, J. & Midgley, A. R. : Amer. J. Path., 45, 929 (1964). 53) Mukerjee, H., Sri-Ram, J. & Pierce, G. B. : Amer. J. Path., 46, 49 (1965).
- 54) Hay, D. : The Epidermis (ed. W. Montagna & W. C. Lobitz) p. 97, New York, Academic Press, 1964.
- 55) Andres, G. A., Morgan, C., Hsu, K. C., Rikind, R. A. & Seegel, B. C. : J. Exp. Med., 115, 929 (1962).
- 56) Hay, E. D. & Revel, J. P. : Develop. Biol., 7, 152 (1963). 57) 長与健夫・伊藤正夫 : 日病会誌, 51, 559 (1962).
- 58) Weiss, P. & Ferris, W. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 40, 528 (1954). 59) Weiss, P. & Ferris, W. : J. Biophys. Biochem. Cytol., 2, 275 (1956).
- 60) Kemp, N. E. : Develop. Biol., 1, 459 (1959). 61) Salpeter, M. M. & Singer, M. : Anat. Res., 136, 27 (1960).
- 62) Frei, J. V. : J. Cell Biol., 15, 335 (1962). 63) Ashworth, C. T., Stenbridge, V. A. & Luibel, F. J. : Acta Cytol., 5, 369 (1961).
- 64) Borland, R. & Webber, A. J. : Cancer Res., 26, 172 (1966).

写 真 説 明

写真1 「腺癌」の腺腔(Lm)に面する癌細胞表面. 發育した微絨毛, および癌細胞相互の接合面には desmosome (Ds) がみとめられる. $\times 14,700$

写真2 「腺癌」の微絨毛の強拡大. 微絨毛表面には “surface coat” がみられる. 左端に明瞭な desmosome (Ds) がみとめられる. $\times 35,600$

写真3 単離した癌細胞と間質との接触面. 癌細胞表面には不完全な微絨毛(矢印)がみとめられる. 平滑な細胞表面にはよく發育した基底膜(Bm)がみられるが, 凹凸が著しい部分では欠損している. 癌細胞に近接して microfibril (Mf) を伴った活動期の線維芽細胞(Fb)がみられる. それと癌細胞との間の間質には不定形物質と microfibril が混在, 反対側には太い膠原線維(C1)がみとめられる. $\times 12,600$

写真4 「腺癌」基底面に平行した線維芽細胞(Fb)の層状配列. 癌細胞基底面に基底膜(Bm)がみとめられる. 線維芽細胞表面には microfibril が付着しており, 外側の線維芽細胞は活動型である. 間質はよく發育した膠原線維(C1)で満たされている. $\times 15,000$

写真5 「腺癌」の基底面に近接する間質. 平滑な基底面によく發育した基底膜(Bm)がみられる. 癌細胞基底面に平行した線維芽細胞(Fb)の層状配列がみとめられ, 最内側のものは静止期の細胞であり,

外側には活動期の線維芽細胞がならんでいる。最内側線維芽細胞と癌細胞との間には膠原線維が乏しく、その反対側では太い膠原線維 (C1) と microfibril (Mf) の集在がみられる。線維芽細胞表面には基底膜様物質 (Bx) がみとめられ、一部では癌細胞基底膜との間に構造的連続がみられる (矢印)。×13,500

写真6 「腺癌」基底面に平行した線維芽細胞 (Fb) の層状配列。細胞間質には不定形物質が広汎にみとめられ、microfibril が散在している。×9,000

写真7 「腺癌」基底面に近接する間質。癌細胞 (Ca) の基底面によく発育した基底膜 (Bm) がみとめられる。癌細胞基底面に平行にならぶ線維芽細胞 (Fb) がみられ、最内側のものは静止型、外側になるにつれ活動型の線維芽細胞となる。細胞間質には微細な filament 様ないし顆粒様の物質がみられるが、最外側線維芽細胞の周辺にはよく発育した膠原線維 (C1) と microfibril (Mf) がみられる。×28,800

写真8 「腺癌」上層部にみられた癌細胞の崩壊像。細胞膜の破綻により細胞質内容が管腔 (Lm) に流出している。×8,800

写真9 「腺癌」の一例における、拡大した粗面小胞体内にみられた特殊構造物質。縦断面では filament 様構造をとり、横断面では円形の構造を示す。filament の横断面の強拡大では、さらに直径約 30Å の subunit の存在がうかがわれる (挿入図矢印)。×35,600 (挿入図 ×100,000)

写真10 「腺癌」基底面にみられた細胞質突起 (Cp)。内部は低電子密度の等質性物質で満たされ、小器官は全くみとめられない。癌細胞基底面には基底膜 (Bm) がみられるが、細胞質突起の表面には欠損している。細胞質突起の表面には線維芽細胞 (Fb) が接触。突起周辺の細胞間質には膠原線維はみられず、不定形物質のなかに少量の microfibril が散在、活動型線維芽細胞の外側には膠原線維 (C1) がよく発育している。組織球の lysosome 様顆粒が細胞質突起周辺にみとめられる (矢印)。×16,800

写真11 「腺癌」基底面にみられた細胞質突起 (Cp)。その内部には等質性細胞基質と小空胞がみとめられる。細胞質突起の表面には基底膜はみとめられず、線維芽細胞 (Fb) が接触している。突起周辺の細胞間質は不定形物質で満たされ、線維成分はみとめられない。×12,600

写真12 「単純癌」にみられた細胞質突起 (Cp)。その内部にはかなりの細胞質小器官が含まれている。線維芽細胞 (Fb) が細胞質突起 およびその他の癌細胞表面に接触している。突起周辺の細胞間質には線維成

分はみられないが、線維芽細胞の外側には少量の膠原線維と microfibril が混在している。×12,600

写真13 「腺癌」基底面の細胞質突起に連なる未分化癌細胞。この癌細胞表面の一部には基底膜様物質の不規則な沈着がみられる (矢印) が、大部分には基底膜がみとめられない。間質には不定形物質と少量の microfibril が散在している。Hs: 組織球 ×12,600

写真14 「腺癌」基底面の小さな細胞質突起 (Cp)。その表面には基底膜が欠損している。×14,700

写真15 「腺癌」基底面にみられた基底膜の部分的欠損 (矢印)。その部分の癌細胞膜はうねりを示している。×16,800

写真16 「腺癌」基底面に基底膜 (Bm) の部分的欠損がみとめられる (矢印)。層状に配列する線維芽細胞 (Fb) の外側に組織球 (Hs) がみられる。細胞間質は不定形物質で満たされている。×14,700

写真17 「単純癌」の癌細胞と間質との接触面。基底膜 (Bm) が微絨毛様突起を折りたたむようにしてその上を被っている。一部に基底膜の剝離がみられる (矢印)。×26,700

写真18 「単純癌」の癌細胞と間質との接触面。基底膜が微絨毛様突起の表面に沿って、いりこんで形成されている。×26,700

写真19 「単純癌」にみられた基底膜の異常所見。基底膜がうねりながら層状をなしてみとめられる。×21,000

写真20 「単純癌」の癌細胞に近接する間質にみられた基底膜様物質。癌細胞に接近した線維芽細胞 (Fb) の間に、基底膜様物質 (Bx) がうねってみられる。×26,700

写真21 上層部の癌細胞に崩壊がみられた「腺癌」(写真8参照)の基底面と間質。癌細胞基底面にはよく発育した基底膜がみとめられ、線維芽細胞 (Fb) が一層に配列している。間質には組織球 (Hs)、好酸球 (Eo)、単核球 (Mn)、リンパ球 (Ly) などの細胞反応がみとめられる。Bv: 毛細血管。×8,800

写真22 「腺癌」にみられた癌細胞と結合組織細胞との接触。基底面に細長い線維芽細胞 (Fb) が重って接触している。線維芽細胞の外側には組織球 (Hs) がみられる。×21,000

写真23 「単純癌」にみられた癌細胞と線維芽細胞 (Fb) との接触。P1: プラズマ細胞 ×10,500

写真24 同上。癌細胞表面に線維芽細胞 (Fb)、およびリンパ球 (Ly) が接触している。×18,900

写真25 固有筋層に浸潤した「単純癌」間質にみられた組織球の貪食体。そのなかには myofilament

類似の微細線維が充満している。×21,000

写真26 「腺癌」の癌細胞と接触する組織球。細胞質突起に連なる未分化な癌細胞 (Ca') に接触した組織球 (Hs) に局所壊死の像がみとめられる。

×12,600

写真27 「単純癌」の癌細胞と間質との接触面。複雑な凹凸を示す癌細胞表面に、よく発育した太い膠原

線維 (C1) が直接接している。癌細胞表面に基底膜はみられない。×22,300

写真28 「単純癌」間質にみられた弾力線維 (Ef)。

×18,900

写真29 胃癌間質にみられた毛細血管。内皮細胞 (Ed) の基底膜の層状化がみとめられ、周細胞 (Pc) の外側にまでおよんでいる。×12,600

Abstract

Fifteen cases of human gastric cancer obtained from the surgical operations were examined by electronmicroscopy to investigate the situation of the connective tissue stroma of cancer. Special attention was given to the structure at the junctional zone between the cancer cell and the stroma.

The results obtained were as follows :

The breakdown of the extracellular components of the connective tissue was recognized in the vicinity of cancer cells. It was probably caused by the substance (s) originated from cancer cells.

The cancer cell was often in contact with the connective tissue cell ; this phenomenon appeared particularly often in the case of undifferentiated cancer. However, there was no degeneration or necrosis in the cancer cell or connective tissue cell, due to the cellular contact.

The fibroblasts proliferated as if to surround the cancer cell and were associated with collagen formation of varying degrees. In the well-differentiated cancer, the fibroblasts appeared in a steady form as elongated cells which contained poor organelles, encircling the cancer cell. In the less differentiated cancer, they appeared in an active form, lying without any definite spacial relationship to the cancer cell.

There were wide variations in formations of the basement membrane of the cancer cell. It was assumed that the basement membrane was elaborated in co-operation with the cancer cell and the fibroblasts.

The cancer cell, particularly, undifferentiated one had often cytoplasmic protrusions into the adjacent stroma. The protrusions were always lacking in the basement membrane and often in direct contact with the connective tissue cells. They were, in part, suggestive of early steps in local invasion by the cancer cell.

In the light of the recent knowledge of the epitheliomesenchymal relationship, it was emphasized that the behavior of the connective tissue stroma to cancer cells was not always specific to the cancerous tissue, but basically similar to that of the non-cancerous tissue.



























