

## 細胞動態からみた胃癌の発生と進展\*

藤 田 哲 也

京都府立医科大学病理学教室

## はじめに

ヒトの胃癌がどのようにして発生し、どのような経過を辿って宿主をたおすようになるのであろうか、という問題はきわめて大きな実際の意味をもっている<sup>72)</sup>。しかし、具体的にこの問題をとりあげて追求しようとする、その研究の前途が多くの理論的・実際の困難の中に埋没していることが分ってくる。とくにこの問題の追求が、癌発生初期相に近づいて行くにつれてその困難性は克服しがたい様相を呈してくるのであるが、その理由は明らかであるように思われる。つまり、現在まで、病理学者が有効に駆使してきた方法論、すなわち、私たちが手にしうる多数の人体および実験病理標本を総合的に鏡検し、その所見からの帰納によって病変の初期像にせまるという基本的方法論が、癌の初期像には直截的に適用できないところにその困難性が潜んでいるのである。これは、かなり本質的なものであるかもしれない。

そこで、観点をかえて、この問題を2つの面から間接的に攻めることが有効ではないか、という考えがでてくる。その1つの面というのは、ヒト癌細胞の体内での増殖あるいは癌組織の生長の動態を研究して、彼らの発育進展を支配している基本的な原理を明らかにし、癌が細胞1個あるいは数個からなるというような生長の初期にどのような振舞いをするのであろうかということの推定する進み方である。最近では、ヒトの癌も1つの細胞からのクローンであることを示す証拠が集積してきている<sup>5,9,10)</sup>。したがって出来上がった人癌の細胞動態を調べそれを細胞数個からなるクローン発生の初期へ外挿することも基本的には許されるであろうと思われるのである。いま1つの面の攻め方として、問題にしている少数個癌細胞の母地でもあり、彼らの

初期生長の場にもなるところの非癌胃粘膜の細胞動態や動的組織構造を定量的に解析し、その様相を十分に分析して、初期癌細胞が登場するであろう舞台の背景を、その動きのすみずみまで探究するという進み方があげられる。このような2つの面からの攻め方によって、癌細胞そのものと、それをとりまく場の状況がかなりの程度に明らかになったならば、理論的に、いろんな時間と空間の点において、1個ないし数個の癌細胞が出現したと仮定し、その運命(初期発育!)をシミュレートしてみる、というアプローチが可能になるであろう。これは、複雑な流れを示す水の中に1滴の色素液を落とし、それがどのように流されながら拡っていくかをシミュレートする場合と原理的にもよく似ていると考えられる。色素が拡散して拡がる性質というのは癌細胞増殖の動態に対応し、これを掻きまぜたり流したりする水の動きが、癌細胞をとりまく非癌胃粘膜の動態というわけである。

これらのシミュレーション実験は、以下に報告するように、私たちに2つの予期し難かった状況を描きだしてみせてくれた。その1つは、癌細胞が局所に出現しても、それが癌という病気に発展しない状況であり、いま1つは、それが癌に発展する場合に局所の状況がどうあらねばならないかという条件であった。私たちは、この理論的ガイドラインに沿って、人体材料を検索し動物実験を行なって、胃癌の発生と進展の状況をうかがわせる一連の変化を観察することができた。以下に順に追って、この研究の経過を述べ、細胞動態からみた胃癌の発生と進展の様相について、現在まで私たちが集めた知見を総括してみたいと考える。

ヒトの癌の体内での生長  
——胃癌を中心として——

\* 本研究は文部省科学研究費補助金の援助を受けた

広く教科書に見られる癌の定義は“制御をうけない

過剰な生長 uncontrolled excessive growth” というものである。この定義では、細胞数が一方的に増えつづけるという点を癌のもっとも本質的な性質としてとらえている。したがって、この観点からすれば、癌の自然史を正確に把握するためには細胞数に着眼するのが最も直接的な方法の一つになりうると考えられる。しかし、ヒトの癌の生長を追跡しながらその細胞数を経時的に算定して行くなどということは実際にはおろか、理論的に考えても、不可能である。というわけで、ヒトの癌の生長は腫瘍組織全体の体積の増大という形でとらえざるをえない。このとらえ方は、癌細胞の数と腫瘍体積の間に一定の比例関係があると仮定しうるならば、許容できるものである。

一般に、ヒトの体内で生長する悪性腫瘍の生長を追跡したデータは、それらが終始 D (doubling time) 一定の対数生長 (図 1) をする傾向があることを示している<sup>13,26)</sup>。これは奇妙なことのようにみえる。ほとんどすべての実験動物癌では、初め D 一定の対数生長を示すがやがて生長の速さが鈍り、最後に動物の死ぬ頃になると生長はプラトーに達し一つの極限サイズに収斂するという事実が知られているからである<sup>56)</sup>。しかし、これは見かけほど奇妙なことではないと私は考えている<sup>26)</sup>。というのは、この極限サイズというものが一般に実験腫瘍では宿主の体重に比肩しうる程度であり、じっさい実験動物はこのような腫瘍を担っても生きているのである<sup>56)</sup>。しかしヒトの場合、腫瘍がそこまで巨大化するのに耐えて生存することはできない。一般的に言って、癌が 1 kg になり直径が 10 cm を越える腫瘍塊を形成するころには致命的となる。これは宿主の体重の約 1/50 である。実験動物の癌も、相対的に言ってこの程度のサイズまでなら終始対数的に生長している。ヒトの癌の生長に最終的なプラトーが見られないのは、ヒトがその頃までの腫瘍の生長に耐えられないのが一つの大きな理由であろうと考えられる<sup>26)</sup>。

ヒトの胃癌についても、このような対数生長の原則が適用できるとすれば、その D を測定することによって図 1 に示すような直線の傾きが決定され、その自然史の全貌を、大まかではあっても、窺い知ることが可能となるはずである。そこで私たちはヒト胃癌の生長の経過を実測してみた。皮下に触知可能な転移巣をつくったものは経時的にノギスをあてて 3 つの径を測定し、原発巣の生長は、retrospective な X 線フィルムの蒐集可能なものについて、その影像の拡大から分析した<sup>26,49-52)</sup>。その結果を、若干の文献的データとともに

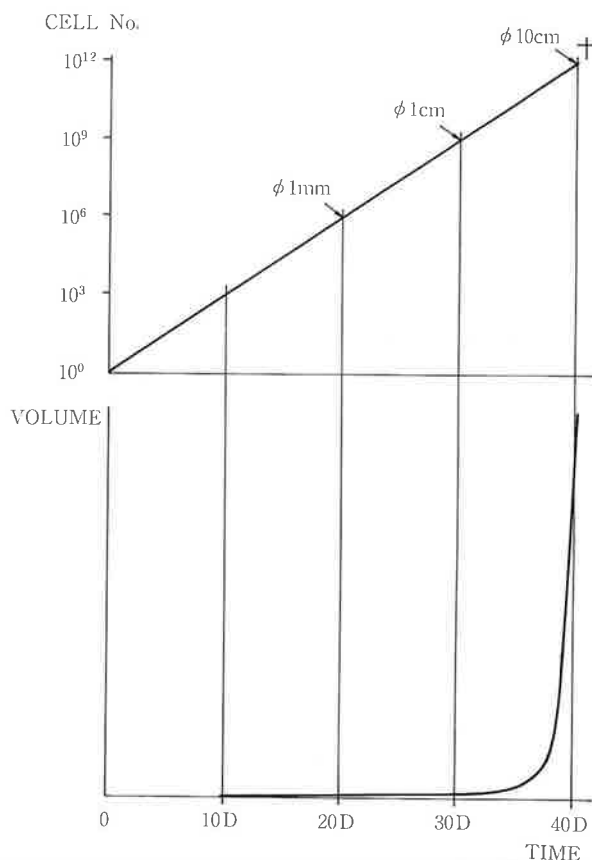


図 1. ヒト癌の生長の全経過を半対数目盛りでみた場合 (上) と、体積増加の絶対値表示でみた場合 (下)<sup>26)</sup>。はじめ 1 個の癌細胞が存在し、これが一定の D で生長し続ける場合を表わしている。細胞の直径を 10  $\mu$ m とすると、これが直径 1 mm 重さ約 1 mg の集塊になるまでに 20 D の時間を要し、1 cm, 1 g になるまでには 30 D を要する。このサイズは大まかにいって臨床経過の始まりとみてよい。この大きさから更に 10 D 経過すると直径は 10 cm 重さは 1 kg となる。下で示されているように、これはヒトにとって致命的なサイズである。癌の生長が上図で直線的なのは対数で示されているからであって、肉眼で観察する者にとっては下図で示されたような経過を辿るように見える。このために、つい最近まで、癌というものがあたかも臨床的に発見される時点の直前に発生し爆発的に生長するかのように誤解されてきたのである。

表 1 に示す。ヒト胃癌転移巣の D は 17.7 日～60.2 日 (0.6～2 カ月) の範囲にあり、進行期胃癌の原発巣での D は 69～305 日 (2～10 カ月) であることが分った<sup>20)</sup>。この値はヒト悪性腫瘍の肺における生長の分析からヒト癌の D の一般的な値とされてきた 1～3 カ月<sup>13,18,24,26)</sup> と比べると、少し低い方と高い方にはみ出

表 1 人体内における癌の生長速度

Stomach	Cases	D(months)	Reference
Metastasis	1	0.9	54
	3	0.6~ 2	20, 49, 50, 51
Early	15	18 ~102	20, 51, 52
Late	4	2 ~ 10	20, 51, 52
Colon			
Early	1	21	70
Primary	20	4.6~ 39	77
Lung			
Metastasis	184	0.51<1~3<16	26, 64
Primary	89	0.24<1~3<16	26, 33, 64, 71

しているけれども大体そのオーダーにあるとみてよい数値である。これに対して、癌が粘膜内に主として局限している早期癌では実測された15例ともDが著しく長かった<sup>20,51,52</sup>。図2にそのデータを示す。図にみられるように早期癌のI型とIIa型を含む protruding type (■) と、IIc および III を含む ulcerative type (●) との間に著差はなく、おしなべてDは555~3076日の範囲にあった<sup>20</sup>。少くとも、このような表在生長

型の癌(図4)では、転移巣や体の深部で発育している深部生長型の癌(図4)に比べてDが1桁違いで違っていることは明らかである。この理由は後にも論じるように前者において表層からの細胞喪失が大きいことによると考えられる<sup>18,26</sup>。胃ばかりではなく腸の癌においてもこの傾向は明瞭に認められている(表1)。また表1に示す胃の進行期癌において、それらのDが典型的深部生長型のそれより長い<sup>52</sup>のは腫瘍の一部が胃内腔に露出し、その部分で表在生長型のパターンをとっているためであろうと推定される<sup>18-20</sup>。

このように見てくると、胃癌の生長は、肺でのそのようにDが終始一定であるのではなく、腫瘍が粘膜の表面に顔を出すようになった時点から表在生長型の生長パターンに移行し長いDをもつ粘膜内癌の時期に入ると考えられる。この表在生長の時期が中断され再び速かな深部生長パターンに突入するのは、腫瘍が深部浸潤を開始し、あるいは転移した時点からである<sup>18-22</sup>。腫瘍の生長は10倍以上に加速され胃癌は末期に向けて最後の生長をすと考えられる。粘膜内における生長の開始から、深部浸潤を始めるまでの時間経過は変異に富んだものであることは疑いがなく<sup>20</sup>。理論的に最短の場合には、表在生長の期間なしに直ちに粘膜下、筋層へと浸潤する可能性もあるであろう。図3に点線で

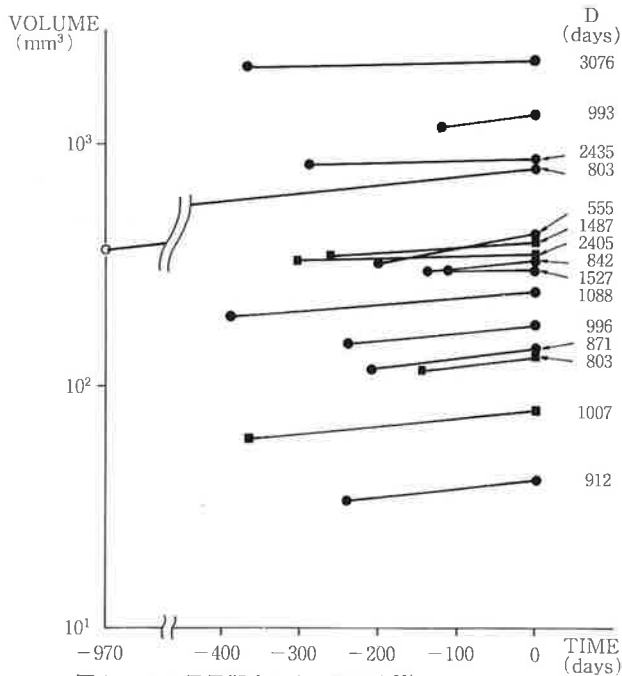


図2. ヒト胃早期癌の生長の速度<sup>20)</sup>  
●は ulcerative type, ■は protruding type.

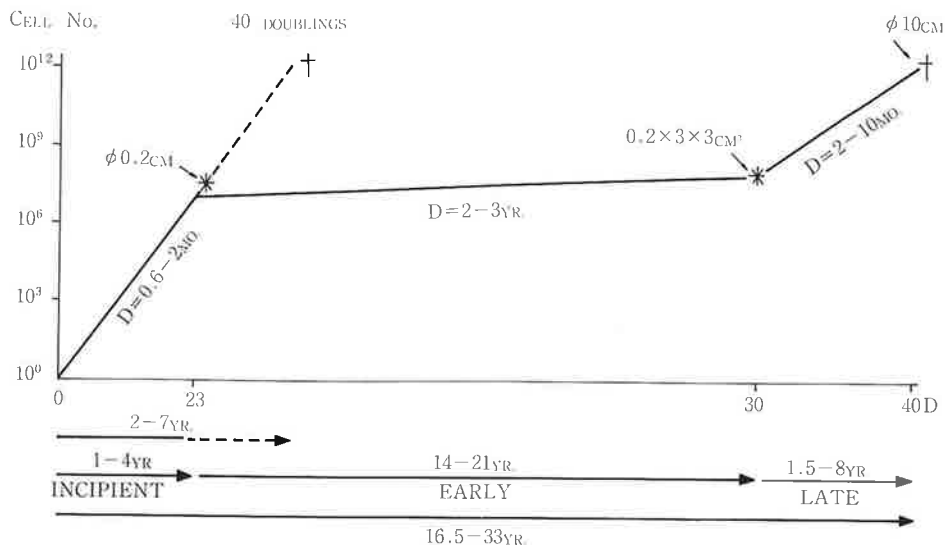


図3. ヒト胃癌の模式的生長曲線<sup>20)</sup>  
\*は深部浸潤を開始した時点を示す。

示したのはこの経過である。しかし、ヒト胃癌の多くの例では早期癌として粘膜内にとどまる相が存在することもまた明らかである。彼らの多くが直径数 cm あるいはそれ以上の早期癌として発見されているのがその証拠といえる。

ヒト胃癌の進展をこのような特性と、各期における生長パタンの実測Dを考慮に入れて、半ば理論的に再構成してみたのが図3である。このモデルでは、1個の癌細胞が粘膜内に現われてから直径0.2 cm となって粘膜表面に現われるまでの23Dの期間は深部生長型で経過し、その時点から粘膜の中を横に拡って直径3 cmの円盤形の早期癌が完成するまでの期間は表在生長型、その時点で深部浸潤(\*)を開始してから宿主をたおすまでの進行癌の時期はD=2~10カ月の深部生長型で進展するものとしている。これらの数値の総計からみると、ヒト胃癌の平均値的な自然史は16.5~33年(平均25年)という長い経過をもつと推定されるのである。

この値は一見はなほだしく長すぎる見積りであるかのような印象を与えるが、それは必ずしもそうとは言えない。第63回日本病理学会宿題報告において広島大学の山田教授は高発癌性のマスタードガス中毒の長期追跡研究のなかで13例の胃癌を報告されている<sup>78)</sup>。それらの暴露終了時から死亡時点までの全経過は17.2~31年であり平均は約25年であったということである。この観察は上記の私たちの見積りと不思議なほど

一致している。

胃癌というものが極めて長い潜在的生長期間をもつという上記の結論は、理論的にいっても、これまで臨床的症状が出てからだけ観察することによって造り上げられてきた胃癌の概念をその自然史という立場から眺めなおさなければならないことを示している<sup>18,26,72)</sup>と同時に、実際的な予防や治療という見地から見ても、その研究の重点がこの前臨床期に置かれなければならないことを示唆する点において大きな意味をもっていると考えられる。

#### 胃癌細胞の生体内における増殖動態

ヒト胃癌の生長のDが早期癌では年をもって算えるオーダーにあり、深部生長型でも0.6~2カ月あるいは2~10カ月であった事実を考えると、胃癌細胞がどのような速さで細胞分裂を繰り返しているか、すなわち増殖しているか、は極めて興味のある問題と言わねばならないであろう。一つの興味は、それとDとが平行しているかどうかである。

増殖動態を分析するためには<sup>3</sup>H-thymidine (<sup>3</sup>H-TdR)を細胞に取り込ませたのち autoradiography (ARG)をとる方法が用いられる<sup>1-4,12,47,50-53)</sup>。CLARKSON等(1965)<sup>8)</sup>は腹水型になった2例のヒト胃癌に *in vivo* で<sup>3</sup>H-TdRの投与を行い標識分裂像追跡法(Labeled Mitosis Chase, Percent Labeled

表 2 人体内における胃癌細胞と非癌胃上皮細胞の増殖速度

Stomach	Cases	Method	LI%	T(days)	Reference
Metastasis	4	Cum	13~24%	5.4~12.3	26, 51, 52
Primary					
Adeno	9	F	13~20%		} 26, 51 52, 58
Undiff	4	F	23~33%		
Signet	5	F	5~10%		
(PAS neg. cell)	1	F	~28%		
Early					
Adeno	5	F	14~23%		50, 51, 52
Signet	1	F	6%		50, 51, 52
Ascitic form	2	PLM	27~28%	2.5~4.6	8
Gastric carcinoma			5~33%	2.5~13	
Atrophic gastritis		F	37~42%	<2	30
Normal gener. cell		PLM	30%	1~2	26, 57

Cum は cumulative labeling, F は flash labeling, PLM は標識分裂像追跡法によることを示す。Adeno は Adenoplastic carcinoma.

Mitoses)<sup>12)</sup> によって世代時間 ( $T$ ) を 2.5 日と 4.6 日, DNA 合成時間 ( $S$ ) を 20 時間および 32 時間と見積っている。私たちが転移巣について集積標識法 (Cumulative Labeling) で測定した 6 例の腺癌では  $T$  が 5.4~12.3 日,  $S$  が 20~40 時間であった (表 2)<sup>1,4,26,52)</sup>。この値は, ヒトの他の臓器由来の腺癌や扁平上皮癌の癌細胞が, ほぼ 3~13 日の  $T$  をもつとされている<sup>13,18,26)</sup> のと比べて変っていると考える必要のない値である。

一方, 早期癌について細胞増殖の完全な分析データは未だ知られていない。しかし私たちが行った 6 例の早期癌のフラッシュ標識<sup>50,52)</sup> では, 表 2 に示すように, そのうち 5 例の腺管形成型 (Adenoplastic type) の癌では標識率が 14~23%, 1 例の印環細胞癌では 6% であった。この値は 22 例の進行癌の標識率 13~33%<sup>52,58)</sup>, 5 例の進行期印環細胞癌の 5~10%<sup>52,58)</sup> と比べて有意に偏っているとは言えないと考えられる

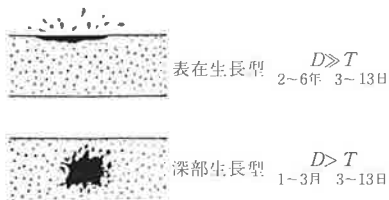


図 4. 癌の生長の 2 つのパターン。同じ性質をもつ癌細胞でも生長の場が違うとその生長の速度が異なっている。

(表 2)。

そこで私たちは一つの結論に達した。すなわち, 早期癌における極めて長い倍加時間  $D$  は, その構成癌細胞の増殖の遅いためとは考えられない。彼らの増殖は進行癌のそれとほとんど同じオーダーにあることは事実である。とするとその  $D$  の差は, 前者が表在性に生長しているという場の違いによって生じているものであり, その生長の場の特殊性による細胞喪失が, その  $D$  と  $T$  の間の大きなズレを説明する, というわけである<sup>13,16,18,19,24)</sup>。表在生長型 (図 4) とはこのような生長パターンを指している。

しかし, これに対する深部生長型 (図 4) でも, 進行癌や転移巣の  $D$  (表 1) と  $T$  (表 2) を比べるとすぐ分かるように両者の間には相当なズレが存在している。一般にそのズレは 10 倍にも達している<sup>18)</sup>。ここではズレの生ずるメカニズムについて深く立入ることはしないが, 私たちが既に論じたように<sup>24)</sup>, 腫瘍の間質の増殖が腫瘍実質の増殖に比べて 10 倍ていど遅いために腫瘍全体の生長に律動的に働いているという事実がこの背景に存在しているのである。腫瘍生長の制御という面からみると<sup>17)</sup>, この事実は大きな意義をもつのであるが, その議論はまた別の機会にとりあげられねばならないであろう。

<sup>3</sup>H-TdR ARG によってヒト胃癌組織の DNA 合成のもようを調べている間に, 私たちはそれがはっきり違った 2 つのパターンに区別されることに気がつい

た<sup>21)</sup>。その1つは管腔形成のはっきりした Adenoplastic type の腺癌（いわゆる高分化型腺癌、あるいは腸型癌）のものであって、標識率は13~33%と高く、癌組織は、粘膜内に存在している場合にも粘膜内の高さに関係なく、表面から粘膜深部までのどの位置でも、ほぼ同じ標識率でDNA合成を行っているのが特徴的であった。また、癌細胞と非癌上皮が接触している境界は常に明瞭で癌細胞がバラバラと非癌細胞の中に入れ混って入ってきているということは決して見られなかったのである。これは、この型の癌細胞がデスマソームなどで相互に強く連結し合っている Associative な性質をもつことを示唆している。

これに対して、いま1つのボタンを示したものは印環細胞癌（いわゆるビマン型癌）であって、この癌が比較的正常構造の保たれた粘膜内に存在しているときは、例外なく、図5にみられるように、その背景になっている非癌胃粘膜の増殖細胞帯（generative cell zone）の高さでだけDNAを合成しており<sup>21,22)</sup>そこで造りだされた癌細胞が上と下へ向って送りだされると、DNA合成を停止し、ムチンを蓄積し、粘液細胞としての分化を発現していく像が見出されたのである（図5）。この特異なボタンが細胞分化によって作りだされていることは確かである。というのは、Alcian blue, PAS, HID, 勝山の Con A 染色法<sup>48)</sup>などでムチンを染め分けるとDNA合成をやめて上へ向う印環細胞には被蓋上皮と共通した性質をもつムチンが合成されており、深部に向う印環細胞（図中の矢印）には深部に存在する固有幽門腺上皮と共通の染色性をもつムチンが出現していたからである。このようなボタンはヒト胃癌のみでなく実験イヌ胃癌でも同じであった。イヌ胃では被蓋上皮のムチンがAlcian blue陽性であるので、この関係が一見して明瞭であった。

印環細胞癌のフラッシュ標識率は表2に示すように5~10%と低いのがふつうである。しかし、この中には分化した細胞も一緒に算定されていると考えられる。私たちがヒト印環細胞癌のフラッシュ標識ARGにPAS反応を行い、注意してPAS陰性の幹細胞と思われるものだけの標識率を算定したところ、表2に示すように28%にも達する高い値となった。CLARKSON等<sup>9)</sup>が得た腹水型胃癌細胞も印環細胞癌に由来するものと考えられるがそのフラッシュ標識率は27%と28%とされており、これらの値を印環細胞癌の真の標識率と考えれば、ヒト胃癌の2つのタイプすなわち管腔形成型腺癌（Adenoplastic carcinoma）とビマン型の

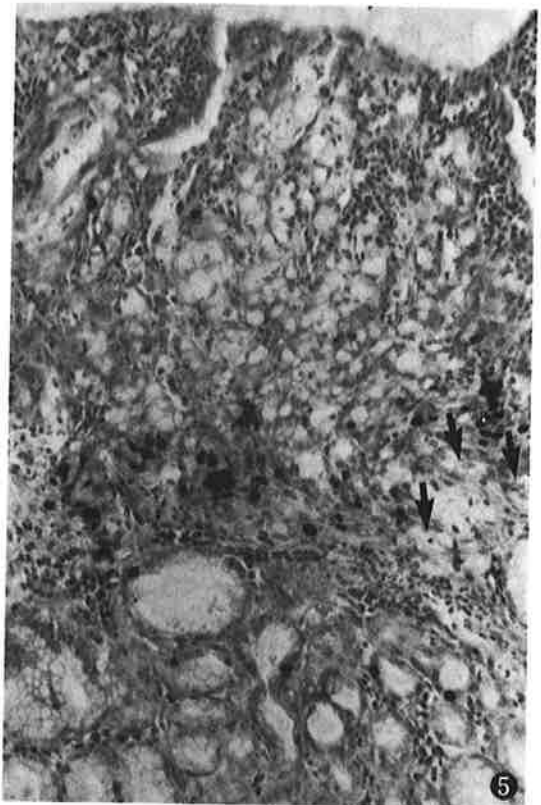


図5. ヒト胃粘膜内における印環細胞癌の増殖ボタン。<sup>3</sup>H-TdRフラッシュ標識オートラジオグラフ。DNA合成は増殖細胞帯の高さでのみ行われ、上向きに送り出された印環細胞も下向きに移動（矢印）して行く印環細胞も増殖力を失っている。

癌（Diffuse carcinoma）との間に、標識率や世代時間について、かつて考えられていたような差はないというのが事実のようである。その差は後者の、高度の分化能の発現というところにあると考えるべきであろう。

印環細胞癌あるいは一般にビマン型癌<sup>55)</sup>と呼ばれてきた癌が高度な分化能を保有していることは、今後このタイプの癌の治療や予防について生物学的な対策を考えるうえに極めて重要な意味をもつと考えられる。したがってこのタイプの癌を、かつて行われていたように、未分化とか低分化という名で呼ぶことは許されないことであると言えるであろう。

### 発癌の背景となる非癌胃粘膜の動態 ——胃底腺——

ヒトのほぼ正常と考えられる胃底腺は単純管状腺の

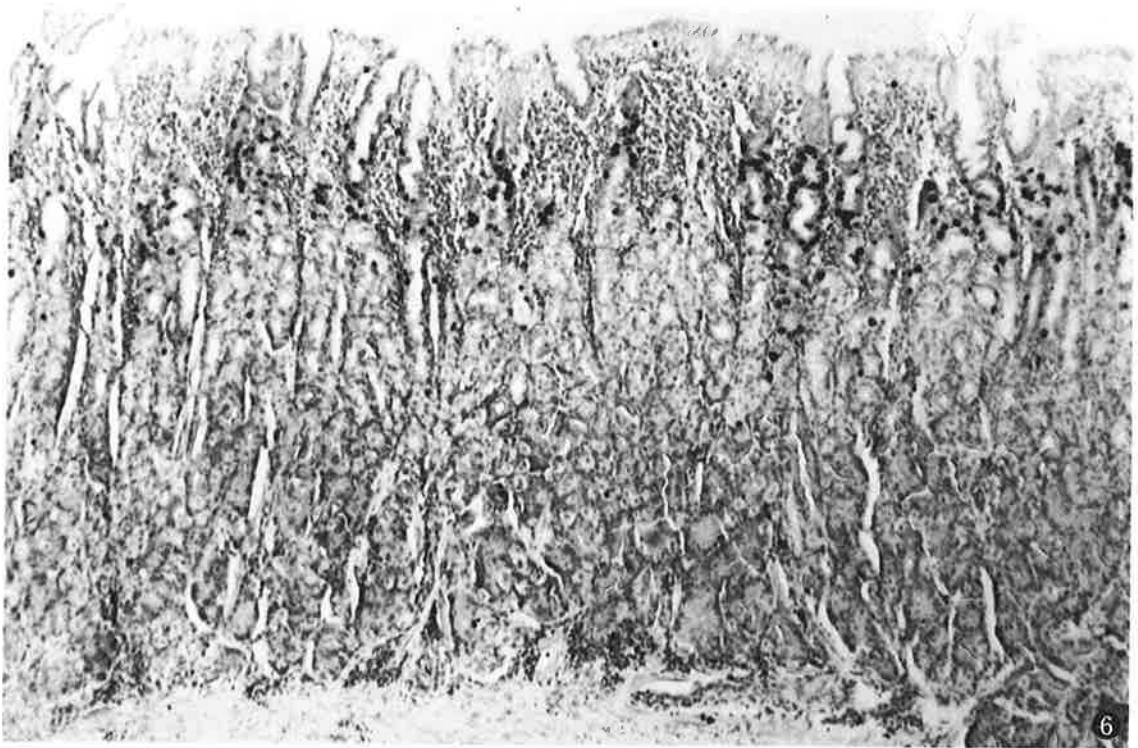


図6. ヒト胃底腺粘膜のフラッシュ標識オートラジオグラフ  
ほぼ正常に近い胃底腺粘膜であるが、既に軽度の表在性胃炎を伴っている。完全に正常なヒト胃粘膜は案外えがたいものである。

形をしており DNA 合成細胞は腺頸部の増殖細胞帯 (generative cell zone) に限局している (図6)<sup>30)</sup>。したがって、これより上にある被蓋上皮と、下にある固有腺の細胞は、この部分の増殖細胞から造りだされることは明らかである<sup>34-37)</sup>。胃底腺のなかの細胞分化と上皮細胞の運動を明らかにするため、私たちはヒト胃粘膜に最も類似した構造を示すハムスター胃を用いて<sup>3</sup>H-TdR ARG による実験を行った<sup>37)</sup>。

成熟ハムスターに体重 g 当り  $1 \mu\text{C}$  の <sup>3</sup>H-TdR を 6 時間おきに皮下注射し 4 日間 cumulative labeling を行った。6 時間というのは増殖細胞の S 期の長さより短いから、この頻回注射は連続標識の効果を生じ、この間に S 期に入った全ての細胞を標識しうることになるのである。標識中と、標識終了後に ARG をとってラベルをもった細胞の動きを見ると、初め増殖細胞帯だけにあった標識細胞が被蓋上皮に移行し、ちょうどエスカレーターに乗ったように非標識細胞の後を追って上昇してくるのが確認できる。このとき前のものと後のものの順序が決して変わらないのは興味のあることである。したがって、このような細胞移動はとこ

ろ式あるいは pipe line system と呼ばれている<sup>12, 16, 17)</sup>。ハムスターでは 3 日で標識細胞が表層に達しはじめ、4 日ではほとんど全部の非標識被蓋上皮が胃内腔に突落されて失われているから、被蓋上皮の寿命は 3~4 日であると見積もられた。ラットやイヌでもこの関係は同じで寿命も 3~4 日である<sup>30)</sup>。おそらくヒトの胃でも被蓋上皮はところてん方式に従い寿命 3~4 日で交替していると推定される。

これに対して腺細胞の移動は複雑である。連続標識 4 日終了時点の ARG (図7) でも若干の標識細胞が腺の中に移動してきているのが見出されたが、それはところてん形式ではなく、いくつかの非標識腺細胞を飛び越して前進していることを物語っていた。このような細胞移動を定量的に把えるため、私たちは固有腺部を図7のように 20 のコンパートメントに分け、それぞれの中で壁細胞と主細胞がどのような率で標識をもつようになるかを算定した<sup>30, 37)</sup>。これを経時的に行い、まとめて示したのが図8の実線のカーブである。ただここでは主細胞と壁細胞のデータを合算して用い、細胞種による変化を特にとりあげることはしていない。こ

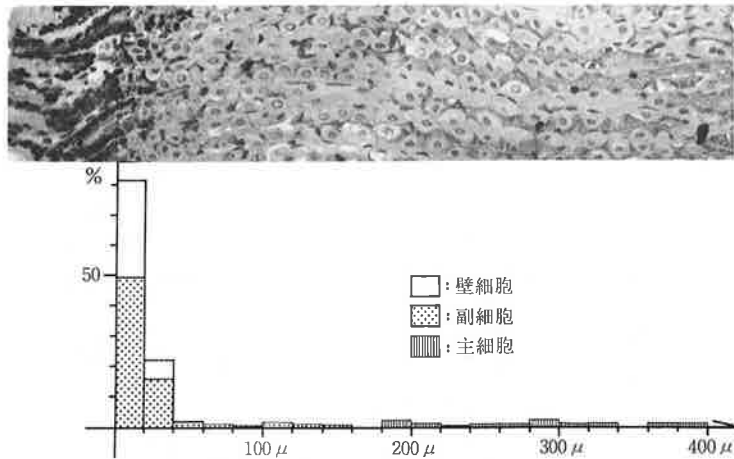


図7. ハムスターに  $^3\text{H-TdR}$  を4日間連続投与し直後にとったオートラジオグラフ。  
腺頸部から表層までの全ての細胞が標識されている。ヒストグラムは胃底腺腺部を20のコンパートメントに区切り、各コンパートメント中の標識細胞の分布を測定したデータである。

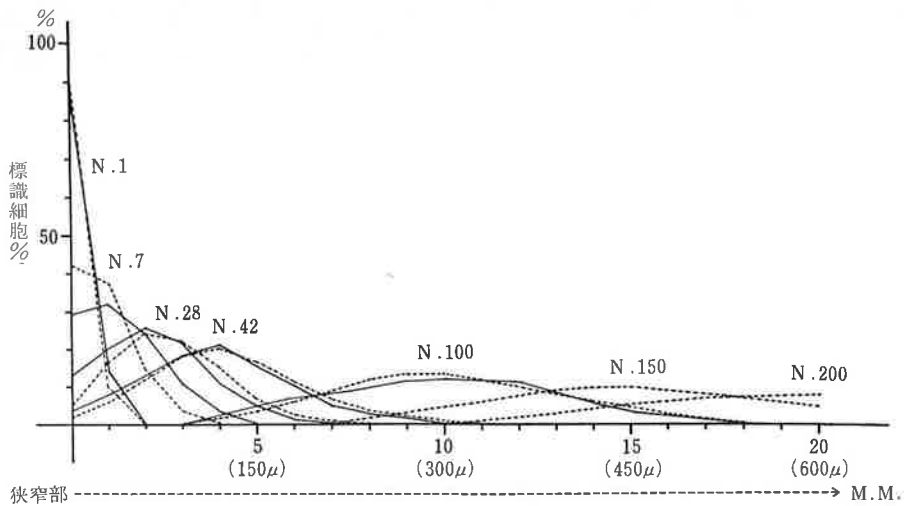


図8. 標識腺細胞の移動と二項分布曲線。実線は図7の標識細胞が  $^3\text{H-TdR}$  投与終了後1, 7, 28, 42, 100日目に示した分布の実測値であり、点線は二項分布の式で標識細胞の移動を確率論的にシミュレートした結果である。

の図8の結果をみて、すぐ思いついたことは、この一群のカーブが二項分布を示しているのではないかということである。二項分布とは、よく知られているように、相互独立な試行を  $N$  回試みた場合、1回の試行あたり確率  $p$  で生起する事象が総計  $k$  回起る確率  $b(k)$  をあらわすもので、

$$b(k) = \binom{N}{k} p^k q^{N-k}$$

ここで、 $\binom{N}{k} = \frac{N!}{k!(N-k)!}$

ただし  $k=0$  のとき  $\binom{N}{k} = 1$

で与えられる。そこで標識終了時点から算えた日数を



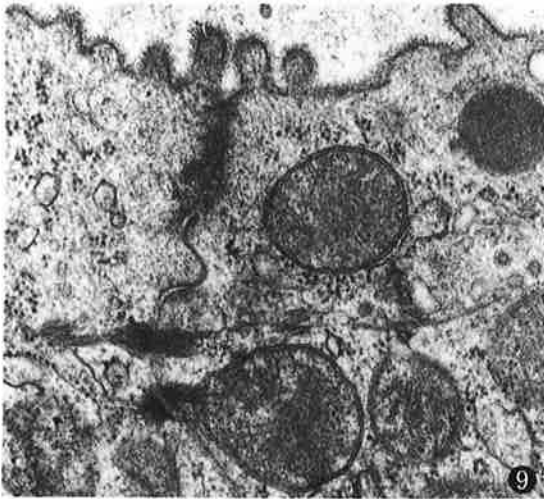


図9. 胃の被蓋上皮間にみられる接着装置(ラット)

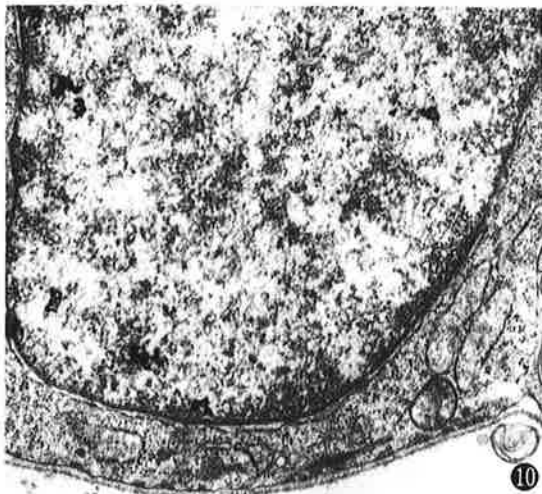


図10. 胃上皮増殖細胞の基底部にみられるヘミデスマソーム様接着装置。  
ラット胃フラッシュ標識オートラジオグラフ。

$N$  とし、確率  $p$  で生起する事象というのを、腺細胞が1つ下のコンパートメントに移動する現象と考えるとこの着想をテストしてみた。確率  $p$  の値を適当に変えながら数回試算した結果、 $p=0.1$  とすれば実験データとさきわめて良く一致するカーブが描きだせることが分った。図8の中の点線で示したのがそれである。この一致の良さから、胃底腺の腺細胞は相互独立に一定の確率に従って移動していると結論できよう。この運動にさいして、腺細胞は追い抜きや追い抜かれの現象を示し、被蓋上皮のところん方式とは全く異なった運動

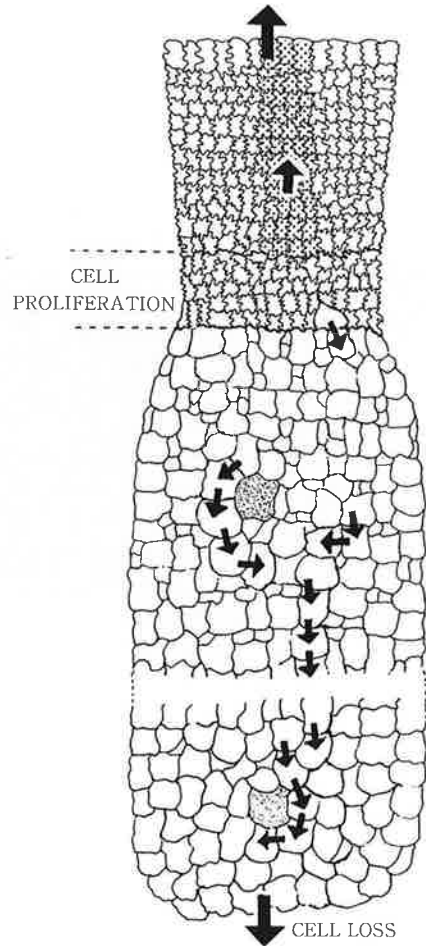


図11. 胃底腺上皮の細胞移動

の形式をもっていることがわかるのである。この形式の運動を抜きつ抜かれつ方式あるいは stochastic flow system と呼ぶ<sup>37,37)</sup>。

胃底腺の被蓋上皮と腺細胞のこの2つの運動形式がどのようなメカニズムで実現されているのかを次に考えよう。少くとも、この2つの形式で明瞭に異なっているのは細胞相互の連帯の強さである。ところん形式の運動では細胞はスクラムを組んでいるかのごとく相互位置を変えず一枚のシートのように動いて行く。一方、抜きつ抜かれつ運動は、細胞が隣りの細胞に縛られずに自由に動けることによるのみ可能になる(図11参照)。このような予想を考慮に入れて、電子顕微鏡でこれらの細胞をみると、たしかに、被蓋上皮や増殖細胞ではデスマソームが発達し(図9)、隣接する細胞は豊富な嵌合(interdigitation)によって結

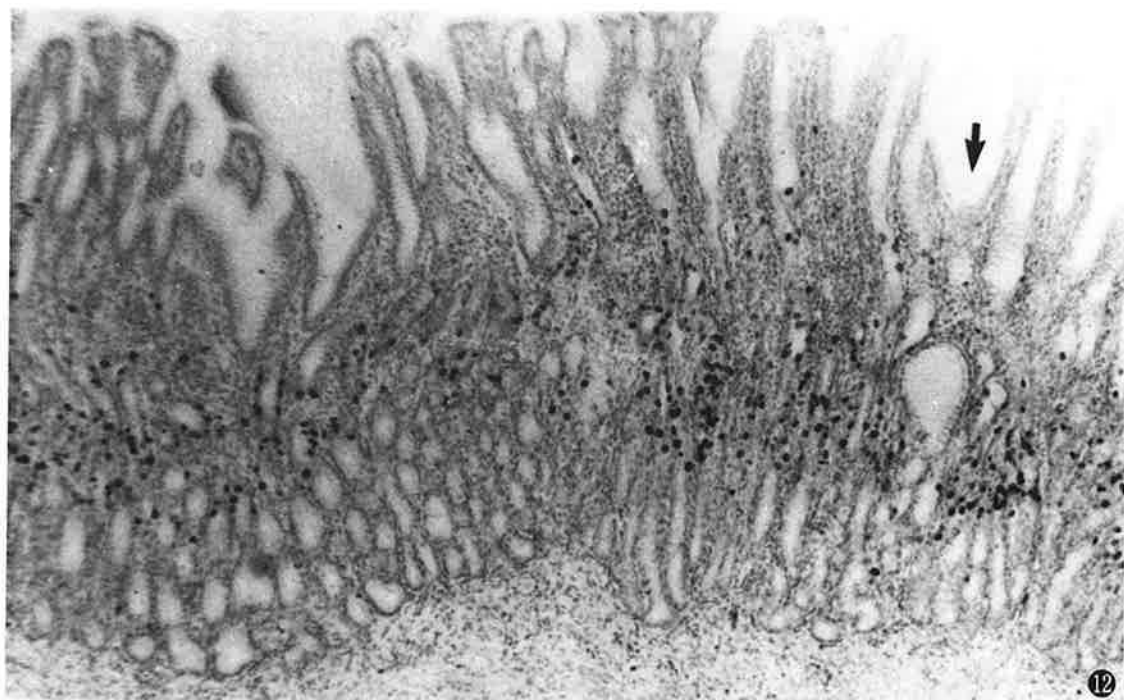


図 12. ヒト幽門腺粘膜のフラッシュ標識オートラジオグラフ。  
ほぼ正常の幽門腺粘膜であるがこの例にもやはり軽度の表層性胃炎と萎縮の始まりがみられる。

び合わされている。また増殖細胞では基底膜に向う細胞膜のところどころに極めて小形ながらヘミデスマソームを思わせる構造が存在する(図 10)。この構造は図 10 に示すように、anchoring fibril を含んでいないので扁平上皮のそれとは異なっているが、他のタイプの細胞(被蓋上皮や腺細胞)では量的にこれが乏しいから、私はこの構造がヘミデスマソームと同様に、増殖細胞を基底膜に強くはりつける力をもつものと推定している。つまり細胞の超微構造からみても被蓋上皮は Associative であって相互に堅くスクラムを組んでいる証拠があり、増殖細胞はさらに、基底膜とも強く結合していることが示唆されたのである。これに対し、腺細胞の代表的なものとしての壁細胞をみると、たしかに細胞間接着装置は存在しているものの量的には格段に乏しく、また嵌合も極めて少い。つまり超微構造からみても Dissociative であることが分るのである。考えてみると(図 11)、これら 2 種類の細胞が同じ増殖細胞帯で造りだされながら一方はシート状に上へ向って流れ、一方はバラバラと下の方に落ちてくるというのは、この細胞間接着の形式によって決ってくるらしいのである。腺細胞が増殖細胞から分化するのは疑い

もなく増殖細胞帯の中であるが、彼らは分化するやいなや細胞間結合を失うので、増殖細胞の細胞産生によって生ずる増殖細胞帯の中の圧力に抗して局所にとどまることができず腺部の中に排除されると考えられる(図 11)。ヒトやハムスターやイヌの胃底腺では、以下に述べる一つの例外の場合を除き、増殖細胞帯の中にほとんど壁細胞が存在していないのはこの排除機構が極めて有効に働いているためであろう。ラットでは、この関係がそれほど明瞭ではない。増殖細胞帯の中に多数の壁細胞が混在している。しかし、これも、上述の法則の例外ではない。というのは、ラットでは幼若な壁細胞が豊富な細胞間接着装置を増殖細胞からかなりの程度に受けついで保有しており、彼らがそれを失うのはやや分化が進んだ段階になってからだからである。いうならば、このラットの例は、胃底腺の動的構造が上述の法則によって支配されていることを傍証するものとも解しうる。

ヒトやイヌの胃底腺で Dissociative type の壁細胞が多数、増殖細胞帯に集積してくる例外的な場合というのは、腺の萎縮が進行しつつあると判断される場合であって、このようなものでは腺頸部に分裂像が消失

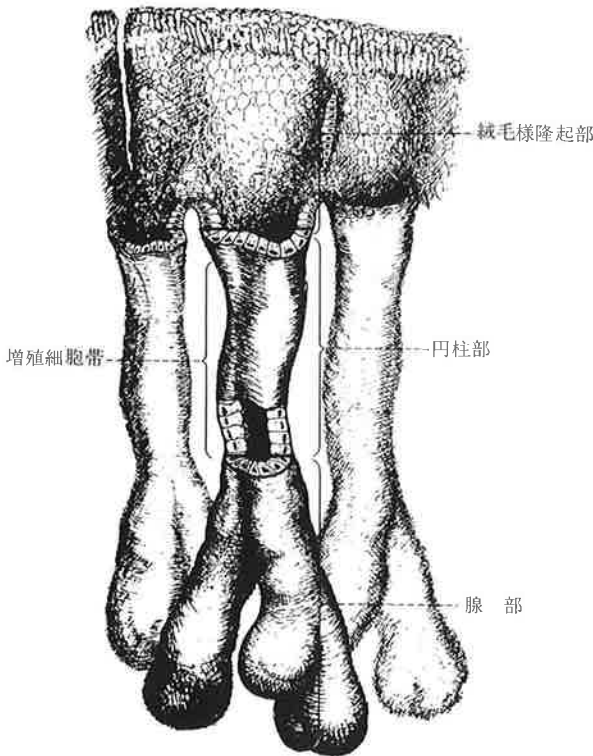


図 13. 幽門腺の立体構造

し、その腺の壊死崩壊しつつある腺頸部の腺上皮細胞に混って多数の壁細胞の出現してくるのが見られるのである。ヒトの慢性あるいは急性胃炎、イヌでは実験胃癌が発生してくるようになった胃粘膜にこのような変化が時に見られることに気づいておられる方も多いであろう。

### 発癌の背景となる非癌胃粘膜の動態 ——幽 門 腺——

ヒトのほぼ正常と考えられる幽門腺粘膜では胃底腺と異なり、粘膜の中ほど1/3かそれよりやや深部にずれた高さに増殖細胞帯が分布している(図 12)<sup>38)</sup>。個々の幽門腺の立体構造も胃底腺と異なっており、正常でも腺部に分岐の見られるのが特徴的である(図 13)<sup>39)</sup>。しかし一般にヒト胃粘膜は多かれ少かれ萎縮の傾向を示すが、そのような場合には図 14 の SEM Fractography(走査電子顕微鏡フラクトグラフィ)で示すように更に分岐の数を増やすことが多い。

ここで再びハムスターに<sup>3</sup>H-TdR を 20 日間与え続



図 14. ヒトの幽門腺の走査電子顕微鏡フラクトグラフ。

粘膜の断面に、分岐に富んだ数本の幽門腺がみられる。これらは萎縮に対する反応として腺部の代償性過形成を起したものである。

けながら幽門腺腺細胞の標識率の増加を算定し、ついでこの標識を停止してから標識細胞がどのように失われて行くかを追跡した。その結果は図 15 のようになった<sup>38)</sup>。このグラフから、ハムスター幽門腺の腺細胞の 98% は寿命 15 日でところてん式の細胞交代をしていることが推定された。一方、このグラフの右端を見ると 30 日目でもわずかではあるが標識細胞の残存がみられる。幽門腺の中に、細胞動態の異なるものが存在していることを示唆する所見である。電子顕微鏡 ARG で検索するとこれらは消化管内分泌細胞であることを示す顆粒をもっていることが明らかとなった。

そこで、これら内分泌細胞だけの動態を調べてみることにした。この目的のためには ARG と併用できる内分泌細胞の同定法が必要になるが、幸いなことに腸クロム親和性顆粒を特異的に染色する Fast Red B (PEARSE 1960)<sup>68)</sup> が ARG の現像定着後にも顆粒を美しい橙赤色に染めだすことが分った。またガストリン

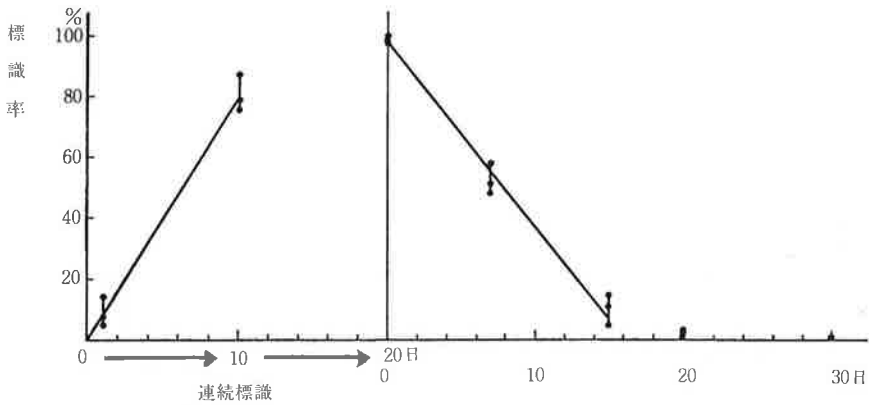


図 15. 幽門腺細胞の標識率増加曲線(左)と消失曲線(右)。  
 $^3\text{H}$ -TdR を 20 日連続投与し、その間の標識率の増加(左)と、投与を中止してから、どのように消失して行くかをみた。

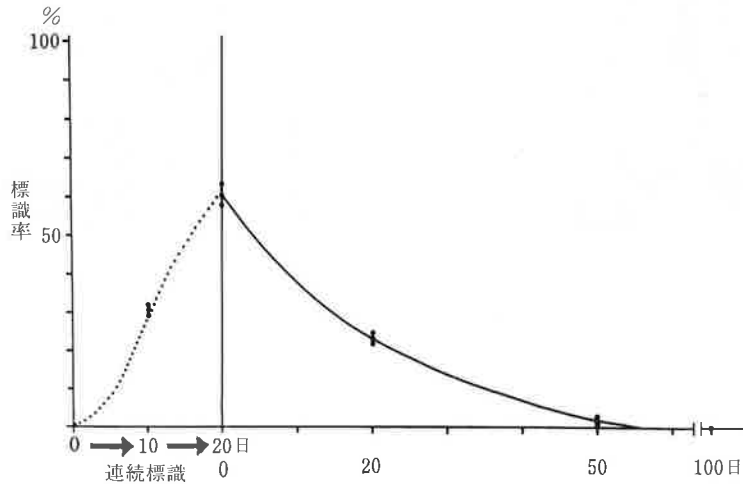


図 16. 幽門腺 EC 細胞の標識率増加曲線(左)と消失曲線(右)。  
 標識された EC 細胞は対数的な減少を示し、その半減期は約 15 日であった。Gastrin 細胞について行った実験でも、これと全く同じ曲線がえられた。

細胞は酵素抗体法によって ARG の中で容易に同定できる<sup>11)</sup>。そこで私たちはこれら 2 法を専ら用いて研究を行った<sup>40,43)</sup>。驚くべきことに、腸クロム親和性細胞(EC 細胞)とガストリン細胞は細胞動態的にまったく同じ振舞いを示すことが明らかになった<sup>11)</sup>。したがってここでは前者について得られた所見を述べる。

20 日間連続標識を行いながら EC 細胞の標識率がどのように推移するかを調べたのが図 16 である<sup>40)</sup>。フラッシュ標識では 0% であった標識率は 20 日目に 60% に達した。その後、標識を停止して観察すると 15 日で標識細胞の数は半減し 30 日でその大半が、60 日以後

ではそれらの全部が消失してしまったのである。幽門腺の内分泌細胞は成熟細胞で、それ自身は DNA 合成をしないけれども、その全てが最大寿命 60 日、半減期 15 日で交代している上皮細胞であることが結論された。彼らの造られる場所は疑いもなく他の粘膜上皮と同じ円柱部の増殖細胞帯であり、これは腸の EC 細胞が陰窩の増殖細胞帯で造られる<sup>65)</sup>の共通している。ということは、彼らが粘膜上皮増殖細胞の多分化能の一つの表現として造りだされているのに他ならないことを示すのである。

消化管には EC 細胞やガストリン細胞の他に何種類

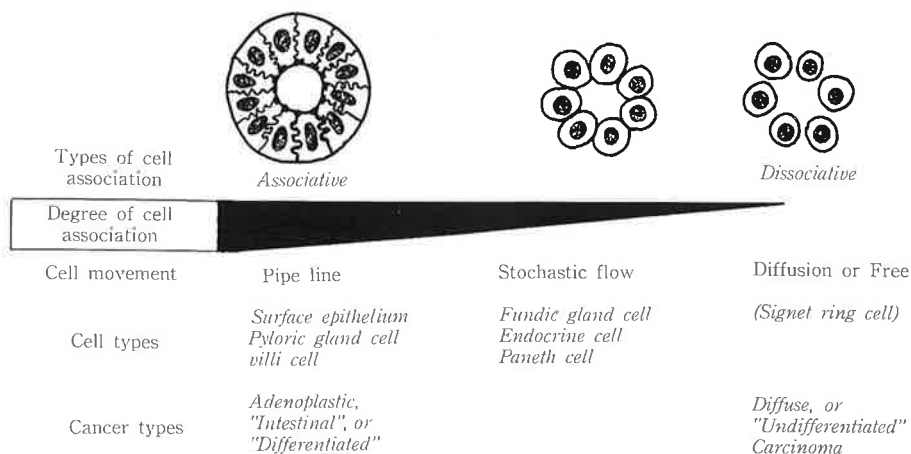


図 17. 消化管粘膜上皮細胞の生物学的特性とその運動パターン

かの内分泌細胞があるとされている<sup>25)</sup>。しかし、私たちが調べたハムスターの幽門腺に関するかぎり、これらの細胞が EC 細胞やガストリン細胞と著しく異った細胞動態を示すとは考えられない。というのは 20 日の連続標識とその後の 100 日に及ぶ追跡の結果、私たちは幽門腺の 99% 以上の細胞について実際に標識の出現とその消失を観察したわけなので、もし他種の細胞があったとしても、それらが幽門腺上皮かあるいは上記 2 種の内分泌細胞と異った細胞交代をしている可能性はまずないと言ってよいと思われるのである。

### 胃上皮細胞にみられる運動の 2 形式

上述してきたように、胃粘膜上皮の細胞交代の形式あるいは運動の形式を調べてみると大きく分けて 2 つのパターンのあることがわかった<sup>21)</sup>。これは胃だけではなく腸の上皮を含めて言えることである。それは図 17 に示すように、pipe line system (ところん形式) と stochastic flow system (抜きつ抜かれつ形式) である。前者には被蓋上皮、幽門腺の固有腺細胞のほか腸の絨毛上皮<sup>14)</sup>などが属している。彼らは、生れるやいなやエスカレーターに乗せられ早く造られたものは早く寿命を終えるという運命を負わされている<sup>12)</sup>。これは彼らがよく発達した細胞間接着装置をもって隣り合う細胞との間に入り組んだ嵌合もできているという Associative な細胞であるためである。

これに対して胃底腺の腺細胞や胃や腸の内分泌細胞あるいは腸の Paneth 細胞などは stochastic flow system による細胞運動を行っている。これは彼らが周囲

の細胞と緩くしか結合していないために自由な運動ができるせいなのである。ところで、この性質がもつと完全な形で発揮される場合を考えると、それは完全にバラバラの Dissociative な細胞でなければならないが、すぐ思いつくように、それは図 17 の右端に示したような印環細胞癌ということになるだろう。その運動は拡散的かあるいは完全に自由な運動ということになると考えられる<sup>21)</sup>。

印環細胞の例から分るように、Associative と Dissociative の 2 つの性質は非癌粘膜上皮細胞の運動を規定しているだけではない。消化管粘膜に出現する癌も、それを構成する細胞の示すこの性質によって 2 つに分類されるのである！ 細胞が常に相互にスクラムを組みながら発育するもの (Adenoplastic carcinoma) と、個々の細胞がバラバラになる傾向の強いもの (Signet ring cell carcinoma) である。前者は LAURÉN<sup>55)</sup> や 中村<sup>62)</sup> や MING<sup>59)</sup> によって intestinal type, differentiated type あるいは expansive type と分類されているものに大よそ相当し、後者は diffuse type, undifferentiated type, infiltrative type とされているものに大まかに相当する。

さてここでひるがえって考えてみよう。粘膜内における細胞の運動が、その細胞の示す Associative か Dissociative かの性質によって規定されているとするならば、癌細胞も、それが 1 個だけ非癌細胞の間に混って出現すれば、その運動はこの性質によって規定されることになるはずである。それが Associative であればその癌細胞は被蓋上皮と同様の取扱いを受けるであろう。またそれが Dissociative であれば、壁細胞と似

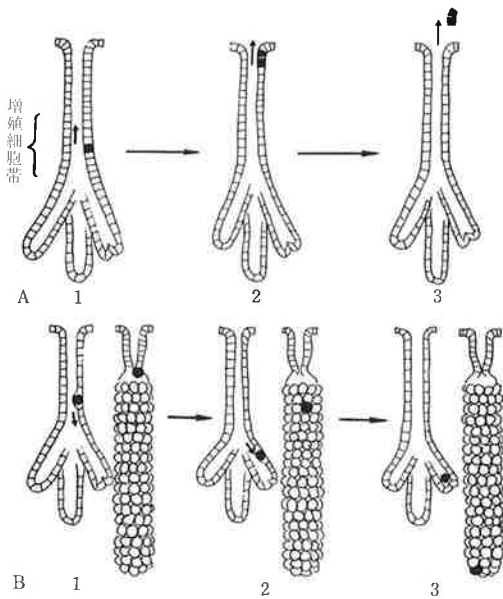


図 18. 正常胃粘膜における癌細胞の洗い流しメカニズム。

- A. 幽門腺に Associative type の癌細胞ができた場合を示す。胃底腺でもこれは同じである。
- B. Dissociative type の癌細胞が出現した場合を示す。これらは腺部におちこみ長時間滞在しうけれども増殖できず、したがって癌の形質を表現できないことを示す。

た取扱いを、まわりの非癌細胞から受けるであろうと推定される。

つまり、発癌の初期において、癌細胞が1個ないし数個出現したと考えると、それが Associative な性質をもったものであるならば、図 18 A に示すように、被蓋上皮と連帯し、まわりの細胞のエスカレーター運動に乗せられて3~4日のうちに胃内腔の中に突落され失われると推定される。世代時間が3~13日のヒト癌細胞がこの間に遂行できる細胞分裂はせいぜい1回であろう。一方、この時現われた癌細胞が Dissociative なものであれば、エスカレーターからこぼれ落ちて腺部の中に送り込まれる可能性が高いと考えられるが(図 18 B)、その場合には、DNA合成を行うことができず、分化して、その寿命のつきるとともに、癌の形質を発現することなく失われるであろう、と推定される。つまり、どんなタイプの癌細胞が出現しても、胃(や腸)の粘膜の動的構造が正常であるかぎり、完全に洗い流されてしまうと考えられるのである<sup>30,31)</sup>。

### 癌細胞排除の機構

以上のような考察から、胃や、腸の粘膜の動的構造が正常に保たれているかぎり癌細胞を洗い流し、癌という病気への発展を予防する機構が自然に備わっている、と考えなければならないことが結論される。小野江は既に<sup>67)</sup>1964年に、小腸に癌の少ない理由をこのようなメカニズムで説明することを試みている。胃にも、同様な考え方が適用できると私たちは結論したわけである。しかし、これらはあくまで理論的考察であって実証が必要であると私たちには思われた。

そこでハムスターに、MNNG (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) を  $50 \mu\text{g/ml}$  の水に溶し2週間 ad libitum に飲ませる実験を行った<sup>73)</sup>。飲用1週間から幽門腺に多数の異型細胞が出現しはじめ2週間でピークに達した。これら異型細胞には<sup>3</sup>H-TdRの活発な取りこみが見られ、粘膜上皮のDNA蛍光顕微測光<sup>23,32)</sup>を行ってみると最高10Cに及ぶ多倍体 (polyploid) や異倍体 (aneuploid) の核をもつものが出現していることが分かった。これらのほとんど全ては癌細胞ではないと考えられるが、非癌粘膜のなかに癌細胞が出現したらどうなるかという実験のモデルとしては好適なものと考えられた。このような動物でMNNG投与を中止し(投与を続けても結果はほとんど同じであるが)15日目に調べると、異型細胞は激減し、60日目に見るとそれらは完全に消失していた。このとき、DNA蛍光顕微測光でみてもそのDNA量の分布は完全な2nパターンに回復していたのである。この動物をMNNG投与を中止したままでいくら長期に飼育しても胃の癌腫は生じないから機能的な面からも、胃粘膜は正常な状態に復帰したといえるであろう。この異型細胞消失の時間経過はハムスター幽門腺上皮細胞の細胞交代のそれとよく平行しており、洗い流し運動の結果排除されたと考えるとよくつじつまが合う。事実MNNG投与中およびその後の15日間には粘膜表面にまで移動してきた多倍体細胞がしばしば見つかり、それらに軽度な核濃縮や細胞質の変性像を見ることが多いのである。これから考えると、多倍体や異倍体を含む異型細胞というものは、それが増殖可能な状態であっても、正常の増殖細胞と混在して増殖細胞帯の場を争うという状況におかれると、その競合には勝つことはできないようなものであるであろうと考えられるのである。たぶんこれはデスマソームによる隣接増殖細胞との連帯の強さやヘミデスマソーム様構造による基底膜

との結合が、本来の増殖細胞のように強くないことによるのであろう。いずれにせよ、結果として異型細胞は選択的に排除されるのは事実である。このようにして、私たちは、消化管粘膜の細胞と組織の動態が正常であるかぎり、癌細胞の定着する可能性はまずないと考えてよい、という結論に達したのである<sup>30,31)</sup>。

### DNA Cytofluorometry と癌細胞の同定

上述したようにハムスターの胃癌発生実験を DNA 蛍光顕微測光法 (DNA cytofluorometry)<sup>15,23,27,29,32)</sup> で調べている間に、私たちはこの方法が胃癌細胞の客観的同定に大きな力となるらしいことに気がついた。というのは、ハムスターやラットやイヌだけでなくヒト胃粘膜でも非癌上皮は年齢や、背景病変の種類とその有無にかかわらず常に完全な 2n パターンを示す<sup>29)</sup> ことが明かになったからである。図 19 はその実測データの一部を示している。私たちはヒト胃粘膜上皮について、正常噴門、胃底、幽門腺、偽幽門腺化生、腸上皮化生、などを含む 120 例の測定を行ったが 2n パターンには例外が全くなかった。一方、胃癌組織から単離した細胞について DNA 定量を行うと、ほとんど全例に多倍体 (4C 以上の DNA 量をもつ) 細胞が多少とも含まれることが明らかになった。また癌細胞では、G1 期にあると思われる細胞の DNA 量が 2C よりやや大きい方にずれる傾向も見られた。これは異倍体を示唆していた。そこで、これを厳密に検定するため図 20 に示すように胃粘膜をカルノア固定し、パラフィン切片にしたうえで、癌部と非癌部を切りだし、ソニケーターで細胞を単離したあと同一スライドに塗抹し、Azocarmine G, Acriflavin-Feulgen 重染色<sup>74)</sup> をほどこして DNA 量を蛍光顕微鏡的に定量した。そのさい、まず非癌部で上皮と間質の細胞をべつべつに測定し図 21 の下段のようなヒストグラムに現わし、ついで癌部の間質について測定し (上段下向きのヒストグラム)、この 3 つのピークが完全に一致するという条件を満たす場合に、癌細胞の DNA のピークが統計的に有意のズレを示すものだけを異倍体と認めた。測定した 110 例のうち一見してズレの分る例は 12.5% あった。また、そのようなピークが、ズレの軽度なもう 1 つのピークと共存しているものが 5.3%、統計的に計算してはじめて有意のズレと認めうるものが 64.3% あった。これらの総計は 82.1% であり、胃癌の絶対多数は異倍体であることが分ったのである。一方これらを多倍体の存在

から眺めると 110 例中ほとんど全例に多倍体を伴ったが 1 例だけに多倍体細胞が存在せず、この例では癌細胞のモードも異倍体の証明できない 2n パターンを示していた。この所見をまとめると図 22, 23 のようになるだろう。つまり、図 22 に示すように、非癌上皮細胞の全部は、DNA 量を調べると G1 細胞が 2C に、G2 と M の細胞が 4C に、S 期の細胞がその中間に分布する 2n パターンであったわけであり、癌細胞ではその 99% 以上の症例が多倍体を伴い、そのうちの絶対多数が異倍体であったが、例外的に少数の 2n 例が存在するということが明らかになったわけである (図 23)。ところで、これを逆にみると (図 23 の矢印を逆に辿ると) くもしヒト胃粘膜上皮細胞の DNA 量分布が多倍体のそれを含んでいるならば、これは癌以外のものと考えにくい」ということを示している (図 23) と解釈できる。もしこれに異倍体性が証明されれば、その同定は更に確実なものとなるだろう。

さて私たちは以上に、癌細胞の客観的同定の問題と、正常胃粘膜に存在する洗い流しメカニズムの問題を検討してきた。そうすると今度は、癌細胞が洗い流されないのはどのような場合であるかが問題となってくる。私たちはそれを細胞交代の流れの淀みでなければならぬと考えた<sup>21,30)</sup>。その淀みはどのような条件で発生するのであろうか。

### 胃癌発生の背景となる非癌胃粘膜の動態

#### ——萎縮の進行——

一般に私たちが胃粘膜の萎縮と診断するような場合には腺の数が激減し間質が粘膜固有層の大半を占めるような状態になっている。残存している腺はむしろ代償性過増殖を示し DNA 合成細胞の数は正常にみられるものよりむしろ多い (図 24)。このようなものでは洗い流し運動は正常よりも活発に働いていると考えられる。しかし、これらの残存した腺の間にかつては充満していた腺が消失している事実は今まで注意されずに見のがされてきた。この点に留意しながら萎縮が始まってきたばかりのヒト幽門腺粘膜の ARG を調べてみると (たとえば図 12)、見かけ上正常と区別のできないような粘膜の中で、<sup>3</sup>H-TdR の取りこみがむしろ活発になった腺に混って、DNA 合成細胞の数が著るしく少い腺管が時に検出される (図 12 の矢印参照)。これが、萎縮消失して行く腺管に他ならないと考えられる。萎縮の始った腺の腺部では腺をとりまくようにし

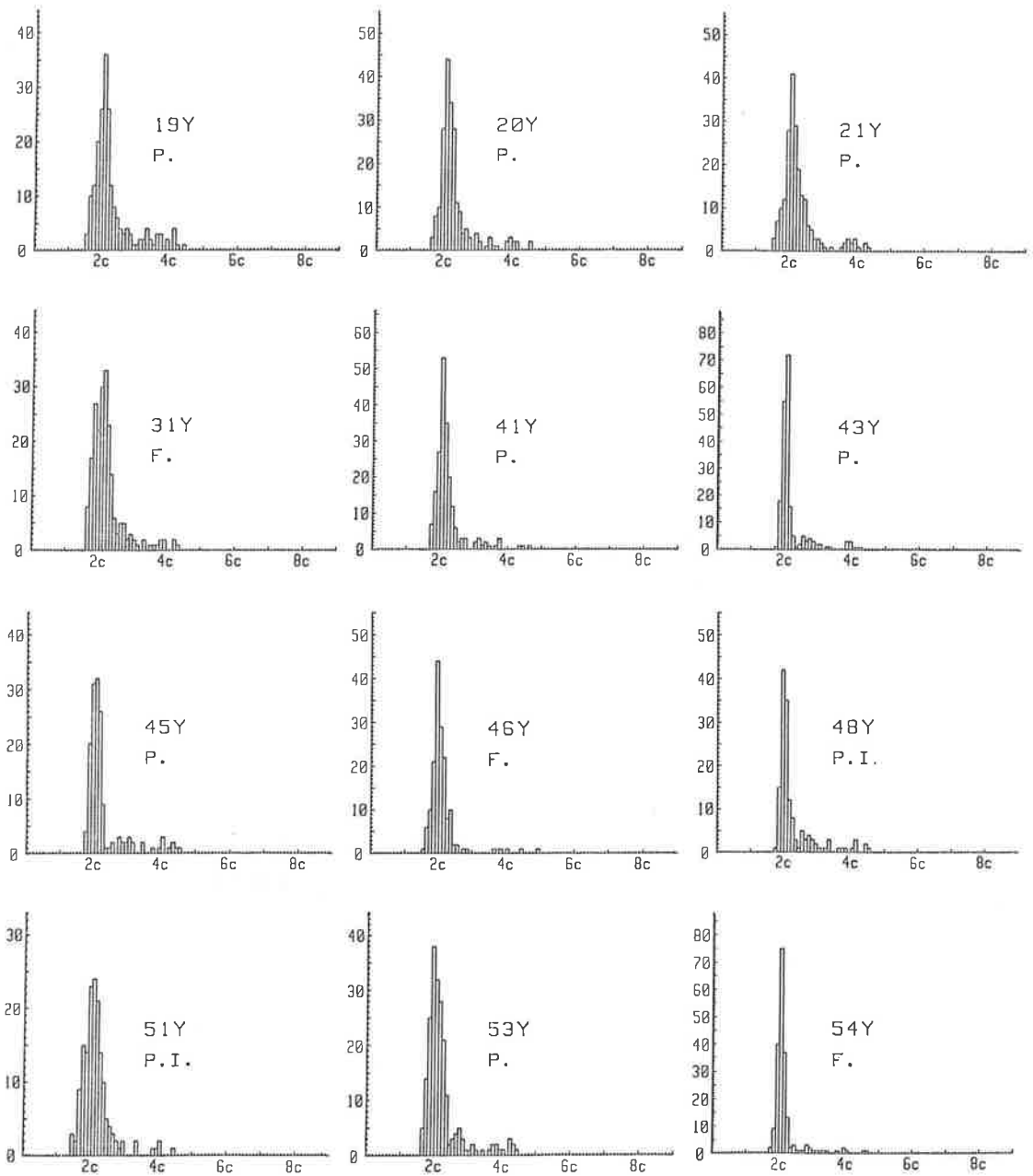
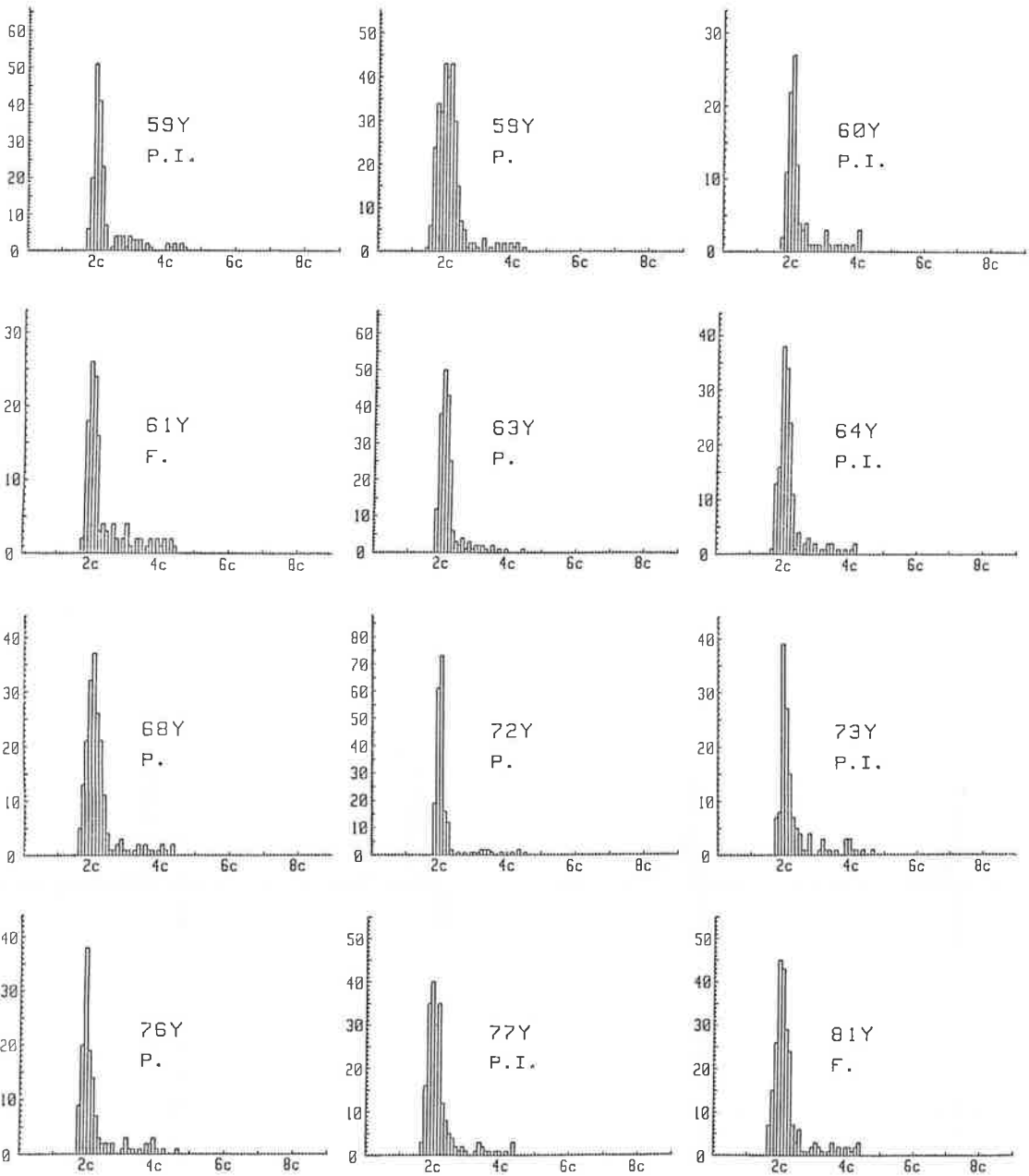


図 19. ヒト非癌胃粘膜上皮細胞の DNA 量分布。P. は幽門腺上皮, F. は胃底腺粘膜上皮,

てコラーゲンの増生が見られるのが特徴的である。このような腺部の上皮はしばしば空胞変性に陥っているのが観察できる(図 25, 1)。たぶんコラーゲンの厚い層が体液の環流を阻害し、腺管の変性萎縮の原因の一つとなるのであろう。このようにして腺管萎縮の第一段階は腺部に始まり腺部は短くなって、やがては痕跡的な

腺部が円柱部下端に附着しているような状態に到達する(図 25 の 1→2)。このようになるとコラーゲンの増生は円柱部の全周に達し、増殖細胞帯に相当する部分にも<sup>3</sup>H-TdR を取りこむ細胞はさらに少なくなる。ほとんど全く増殖細胞の認められないようなものすら現れてくる。腺は全長 0.5 mm くらいに短縮しており、腺





I. は腸上は化生上皮を示す。19才から81才まで全例がDiploidで例外はなかった。

腔が軽く拡張し全体として胃のような形になってくるものも多い(図25の2)。このような変形萎縮腺管を含む粘膜をずっと調べて行くと、ほとんど常に、増殖細胞帯の高さあるいは円柱部の高さで空腔変性に陥り腺管構造を失って崩壊しつつある腺が検出される(図25の3)。これらを Azan-Mallory 染色でみると増生した

コラーゲンの層が空腔変性に陥った上皮細胞の集団をつつむように存在しているのが分るのである。日本人の胃粘膜では既に20才台から、このような萎縮の進行しつつある像が認められるものが多い。

考えてみると、図25の1→2のような状態の胃腺では、上皮細胞の流れは、極めて緩やかになっているか

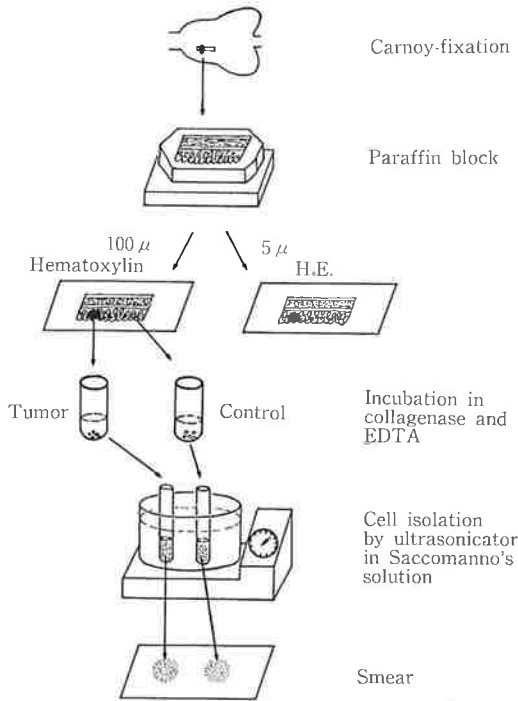


図 20. 癌部と非癌部との比較のための蛍光顕微測光用標本作製法

あるいは殆んど止まっている状態にあると考えられる。増殖細胞の数が非常に減っているのであるから流れの速さを正常に保てるわけがないのである。もしこの時、癌細胞が1個出現したとしたらどうであろうか。それが Dissociative なタイプのものであるなら遅い流れの中では拡散に近い運動を行い、腺頸部に停留したり腺管の全面に散らばって行く、というような運動が可能になるであろう。この流れの淀みが増殖細胞帯の高さに起ってくるというのは、このタイプの癌細胞にとって重要な条件を満たしているといえる。彼らにとってそこだけが初期生長をなしとげうる場であるからである。

このような腺において、やがて萎縮が進み腺上皮が空胞変性を起して腺が崩壊すると(図 25, 3→4), Dissociative な癌細胞の集団は粘膜固有層の中に投げだされ、そこで真の初期癌としてのスタートを切ることができるようになると考えられる。

印環細胞の発生が、じっさいこのような経過を迎えることを実証するような所見が広島大学の WATANABE *et al.* (1978)<sup>76)</sup> によって見いだされた。それは

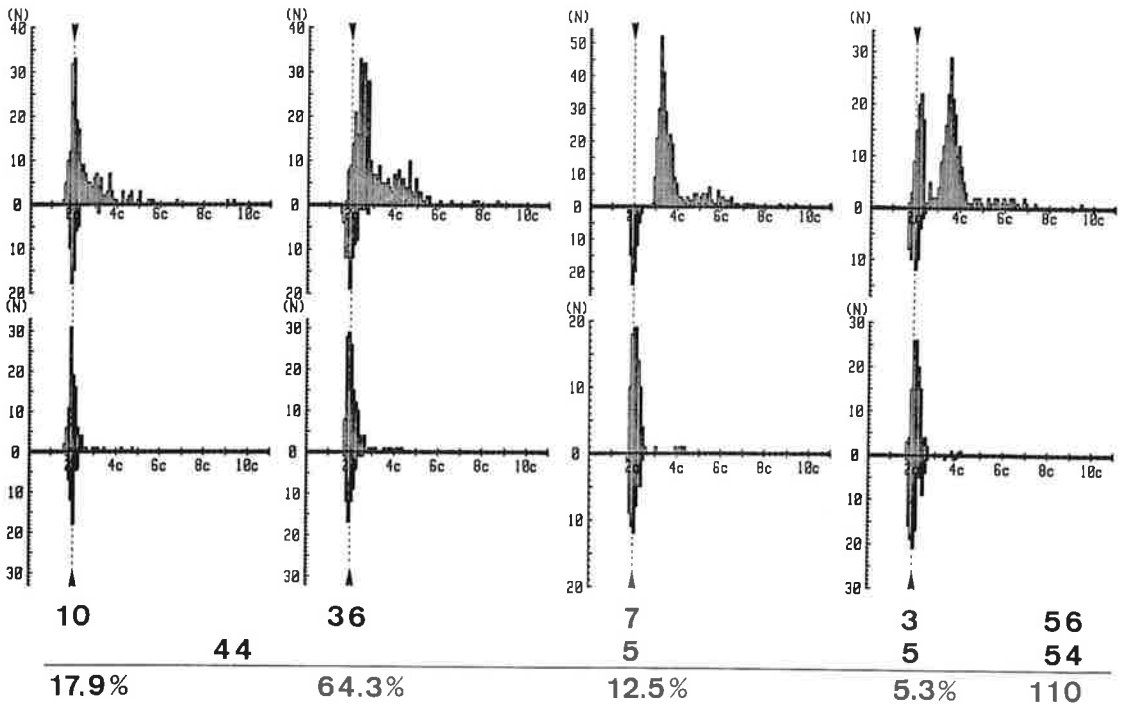


図 21. ヒト胃粘膜の癌と非癌部の DNA 分布。上段のヒストグラムは癌部、下段は非癌部からの細胞で上向きヒストグラムは上皮、下向きは間質の細胞を示す。110 症例中癌腫細胞(上段上向き)が軽度の Aneuploid を示すもの 64.3%, 高度の Aneuploid を示すもの 12.5%, ピークの 2 つあるもの 5.3% であった。

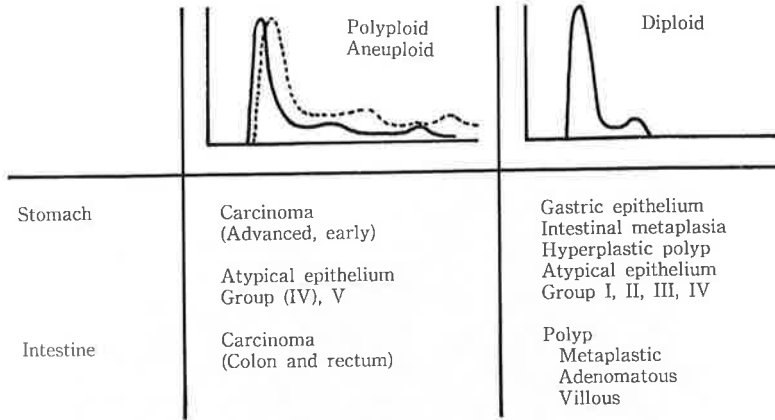


図 22. 消化管上皮と DNA 量分布のパターン

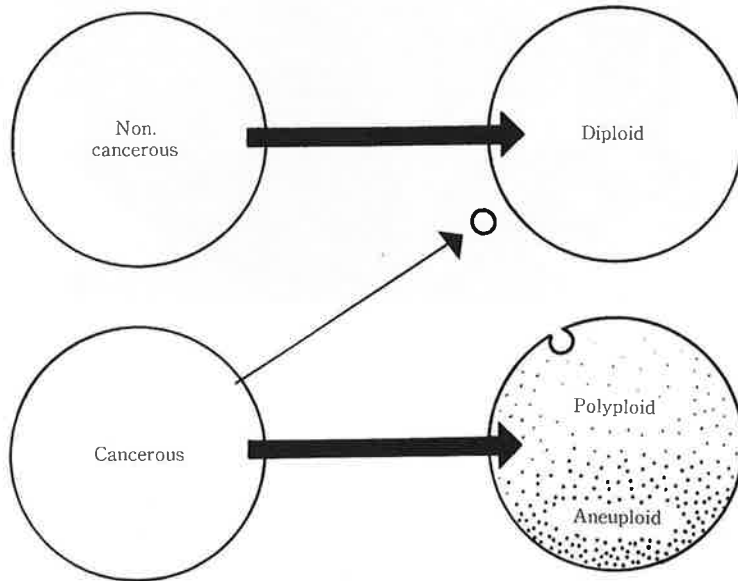


図 23. 消化管の非癌および癌上皮と DNA 量測定結果との関係

BNU (Butyl-nitrosourea) を約 12 カ月投与したイヌの体部粘膜にみられたものである。粘膜は萎縮を示し、ほとんど偽幽門腺に置換されている (図 26 右)。その 1 本に印環細胞癌が存在している。この腺は高さ 0.5 mm で粘膜の中ほどまでしか達していない。腺管のまわりは粗いコラーゲン増生層がとりまき、図 26 左の連続切片再構築像<sup>21)</sup>にみられるように、腺の形は胃のように膨れ、下端に痕跡的な幽門腺腺部が付着している。腺管の上半分には PAS・Alcian blue 陽性のムチンをもつ典型的な印環細胞があり、一部は腺頸部にできた基底膜の破れ目から粘膜固有層の中に出ている。拡張

した円柱部の上皮は全面にわたってほぼ 2 層になっており、その内腔側の 1 層は非癌上皮、基底膜側の 1 層は Dissociative な癌細胞の集団が拡がったものからなっている。非癌細胞には全連続切片中に分裂像が 1 つも見当らず、癌細胞には合計 3 個の分裂像が見られたが、その全ては PAS, Alcian blue 陰性の細胞で図の中に増殖細胞帯と書かれた部分に限局していた。これは、隣接する非癌幽門腺の分裂像の高さから決めた増殖細胞帯の高さである。この腺管が萎縮の進行しつつある 1 本の (偽) 幽門腺をあらわしているのは確かである。そして、この腺管の非癌上皮にほとんど増殖の



図 24. ヒト萎縮胃粘膜のフラッシュ標識オートラジオグラフ

徴候が認められないことから、これが遅かれ早かれ変性崩壊して図 25 の 3, 4 のように潰れてしまう過程にある腺であるというのも同様に確かなことのように思われる (図 27)。図 27 にこの様子を模式的に示す。

私はこの宿題報告をまとめるにさいして、わが国の病理研究施設の御厚意によって多数のヒト胃の微小癌を検索する機会を与えられた。それらのうち印環細胞からなるものは全例、増殖細胞帯の高さから発生したと考えてよい拡がりを示し、必発的に腺管の萎縮を伴っていた。私がここで指摘した萎縮過程にある腺管の腺頸部における淀みの出現とその腺管の崩壊という現象は、このような固有層内の印環細胞のクローンが、1つの腺管のなかでいかにして造りだされ、どのようにしてそこから放出されたかを示しているものと考えられる (図 27)。私はここで幽門腺の萎縮について主として論じたが胃底腺でもそれは同様に妥当するものと云えるであろう。というのは前に述べたように萎縮の進行しつつある胃底腺では、Dissociative である壁細

胞が増殖細胞帯の高さに激んでくる事実が観察されているからである。もし、そのような腺管に Dissociative type の癌細胞が出現したと仮定すれば、それらもまた腺の崩壊に先立って腺の頸部に集積しうるであろうと推定されるのである。

胃粘膜における萎縮の進行と印環細胞癌の発生の間<sup>63)</sup>にはこのようなメカニズムを介する、間接的ではあるが、密接な因果関係のあることが結論された。それでは、腸上皮化生と胃癌発生の因果関係<sup>6,45,46,55,61)</sup>はどのような連鎖によるものであろうか。それを細胞動態の面から次に見てみよう。

#### 胃癌発生の背景となる非癌粘膜の動態 ——腸上皮化生の進行——

完成した腸上皮化生では、細胞交代はほとんど小腸と同じであり<sup>14,30)</sup>、したがって上皮の洗い流し運動の中に淀みというものはないと考えられる<sup>21,30)</sup>。ここで

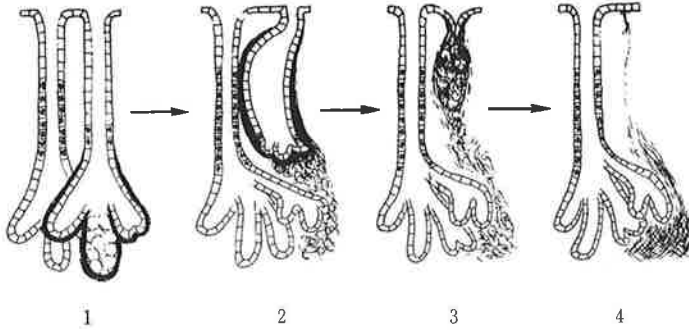


図 25. 胃粘膜における萎縮の進行

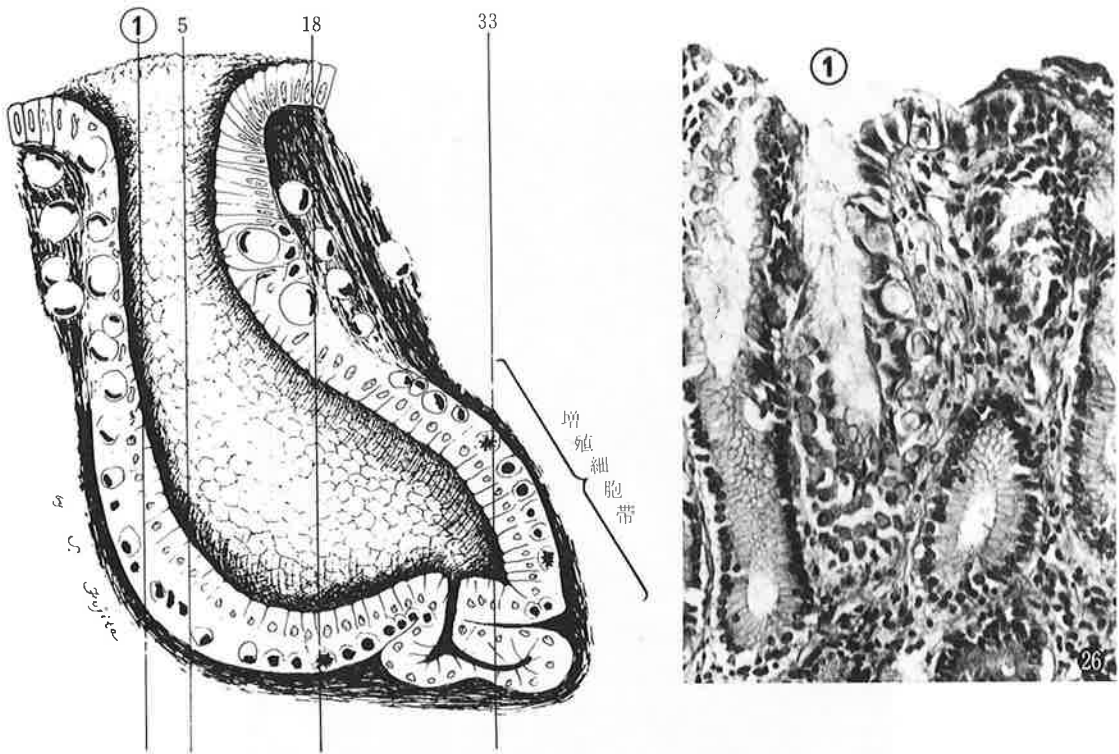


図 26. イヌ実験胃癌の初期生長像<sup>21,79)</sup> BNU 投与によって作りだされた Dissociative type の(印環)癌細胞を宿す 1 本の萎縮しつつある偽幽門腺。癌細胞は左の再構築像の中では黒い核をもつ円形細胞として示されている。右は、この再構築を行うために使用した連続切片の ① に相当する組織像を示す。(WATANABE *et al.*, 1979)

は、小腸そのものについて小野江が指摘した<sup>67)</sup>のと同じ考え方がそのまま通用するであろう。しかし腸上皮化生は胃のなかで一挙に完成するのではなく、とくに胃底腺領域ではまず胃底腺が偽幽門腺に化生する過程が先行する。このような胃では固有の幽門腺粘膜にも多かれ少なかれ萎縮性変化が見られるのがふつうであり、胃に残存している幽門腺や新たに化生で出現した

偽幽門腺も腺部の多分岐がめだってくる。図 28 はこのような状態のヒト胃粘膜における偽幽門腺腺部のフラクトグラフである。腸上皮化生はこのような腺管の中に起ってくるのである。上にも述べたように、完成した腸上皮化生はほとんど小腸と同じ形態をとるようになる。ということは究極的には 1 本の単純な腸型腺管になるということの意味する。理論的にみて、スター

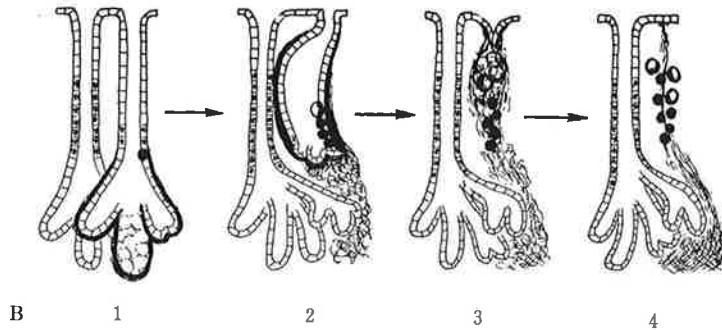


図 27. ヒト胃癌（印環細胞癌）の初期生長<sup>21,31)</sup> 単純な腺管萎縮が進行しているところへ Dissociative type の癌細胞（黒丸）が出現した場合、増殖細胞帯の高さに生じる淀みに定着し、ついで腺管の完全萎縮と崩壊によって固有層の中へ放出され、初期癌に発展しうると考えられる。

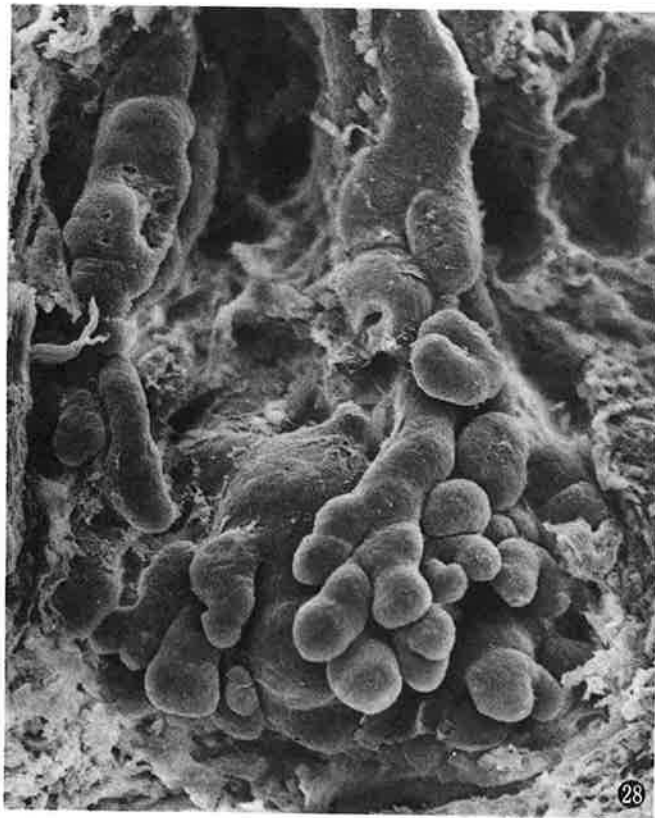


図 28. ヒト慢性胃炎にみられた幽門腺のフラクトグラフ（図 14 の一部の強拡大）

トの時点に存在していた多数の分岐腺管のほとんど全てが切りすてられ、その内の1本（あるいは2本）<sup>42)</sup>だけが腸上皮腺管として残ることになるわけである。この切りすてられる腺管はどうなるのであろうか。これを私たちは、ヒトの慢性胃炎粘膜の連続切片で追求

してみた<sup>39,41,42)</sup>。

腸上皮化生の始まりはまず（偽）幽門腺の増殖細胞が腸上皮型の増殖細胞に部分的に変るところからスタートするらしい<sup>39,42)</sup>。量的質的に軽度なものは幽門腺上皮の中に少数の杯細胞が混ることによって気付か

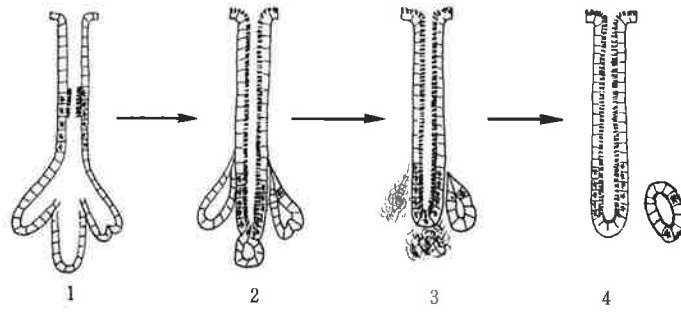


図 29. 腸上皮化生の進行

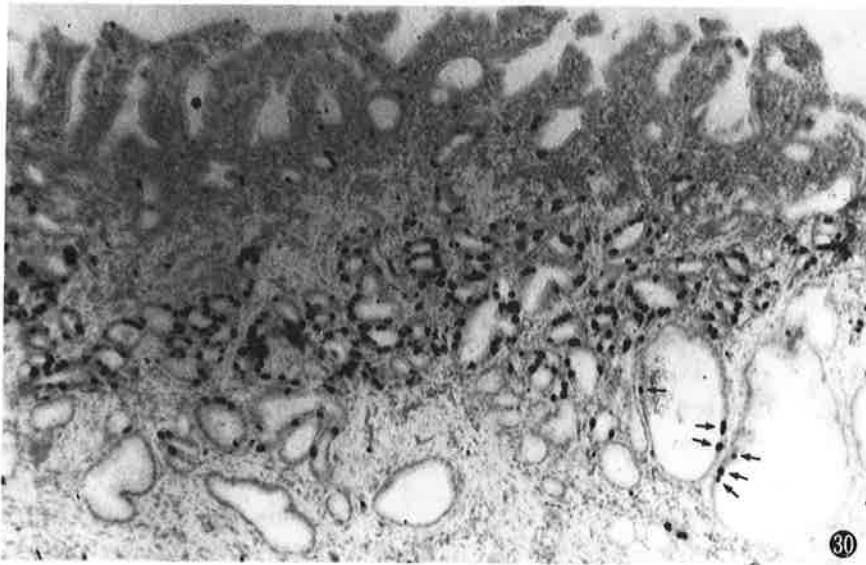


図 30. ヒト慢性胃炎のフラッシュ標識オートラジオグラフ。  
粘膜深部の microcysts における増殖細胞 (矢印) と、残存腺管の過増殖を示す。

れる程度であり、高度なものは典型的な刷子縁をもつ腸上皮が増殖細胞帯の中にも証明されるようになっている (図 29 の 1)。化生は増殖帯からまず上に、ついでゆっくり下に伸びる。腸上皮化生の下への伸びに伴って幽門腺上皮は次第に駆逐されて行くがこのとき、初め複数個あった幽門腺腺部の枝は、そのうち 1 ないし 2 本だけが腸型腺管に転用され、残りは閉鎖され本管から切りはられる (図 29, 2→3→4)。実際に、連続切片によって、このように盲管になった腺部が腸型腺管に付着しているのが証明できる。この切りすてられた枝にあたる腺管のうち、その中に固有腺細胞だけしか含んでいないものは、その寿命 (15 ないし 60 日) が終るとともに消失してしまうと予想される (2→3)。その後軽い一過性の fibrosis だけを残すのがふつうで

ある<sup>21)</sup>。しかし、この切りすてられた腺の断片の中に図 29 の 2 に示すように増殖細胞がとり込まれていれば話は別である。この断片の寿命は半永久的となり microcyst として粘膜固有層の中に存在しつづけることが可能となると考えられる (3→4)。じじつ、そのような microcysts は慢性胃炎にはしばしば見られるものであり、ARG によってその中には常に増殖細胞の存在が証明される (図 30)<sup>30,31)</sup>。考えてみると、これらが microcysts として存在し時にはかなりの大きさにまでなりえたのは、その中に "正常な" 増殖細胞が迷い込んでいたせいである。

ここでひるがえって考えてみよう。もし、この増殖細胞が腫瘍細胞、とくに癌細胞であったらどうであろうか、と。このような断片や microcyst の中では流れ

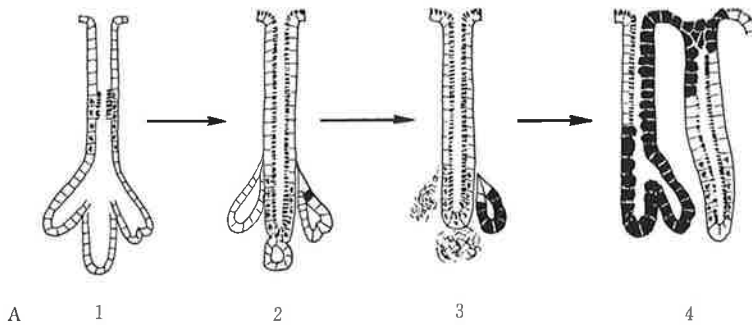


図 31. ヒト胃癌 (Adenoplastic carcinoma) の初期生長<sup>1,31)</sup>

腸上皮化生の進行途中に Associative type の癌細胞が出現した場合、それらが、深部に切りすてられつつある腺管断片にとり込まれれば、正常上皮の洗い流しメカニズムから逃れて初期癌へ発展しようと考えられる。

は淀んでいる。彼らはこの中で正常粘膜の洗い流し運動から免がれ、時間をかけて増え拡げることができるだろう。図 31 の 2→3 はこの仮定的な状況を示している。このような条件が満たされるならば、彼らが深部でも増殖しようとする Associative な細胞であるかぎり、浸潤性のない異型上皮 (腺腫) であろうと浸潤破壊性の癌細胞であろうと、同じようにこの機会を利用できるであろうと考えられる。

それでは実際にこのような粘膜深部の腺の断片や microcyst から Associative type の癌が初発するという証拠はあるのであろうか。

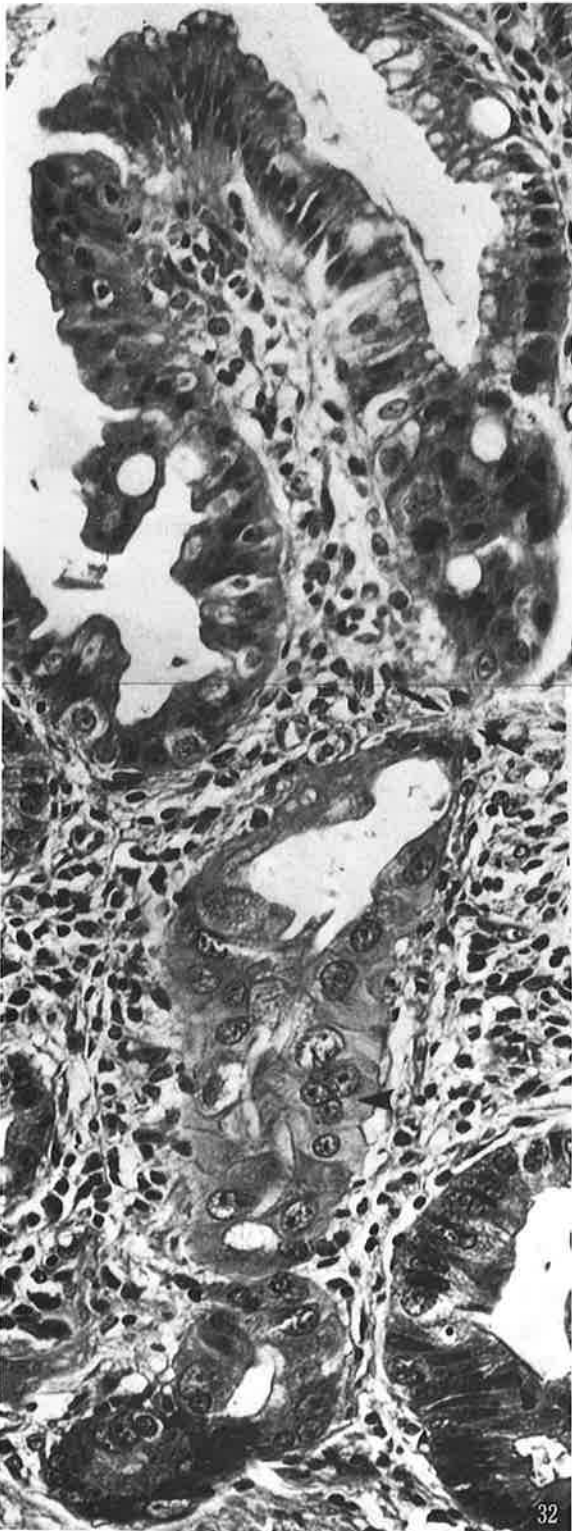
私たちは、その証拠はあると考えている。その 1 つの例を図 32 に示す。これは 79 才の早期癌を多発していた男性の胃粘膜を全割、連続切片にしたさいにみられたもので、癌病巣とは遠く離れた場所である。深部に存在する異型細胞からなる腺は、かつて切りはらわれ埋めこまれた幽門腺の断片と思われるものであるが ◀ で示されるように分葉を示す多倍体の核を含んでいる。この腺は → ← の部分を介して、上右に隣接する腺 (図 31 の上部) に破れ異型性を示す一群の細胞がその腺を下から充実性のプラグのように閉塞している。この異型細胞もよく見ると分葉した多倍体と思われる核をもつものがある。この上の細胞の集団と下の集団とは一見べつべつの形態的特徴をもつので、両者は同一の細胞集団とは考えにくいように思われるかも知れないが、私はこれが同一のもので下から上に吹きあげてきたものと解しようと考えている。深部の細胞の細胞質が豊富なのは、この細胞の世代時間が非常に長くタンパク合成に費やされた時間が上の細胞に比べて長かったせいであろうと考えられる。じじつ、この標本

の連続切片で細胞分裂像は上のグループの中のみ見いだされたのである。私は、この図 32 に示される異型細胞の集団は Associative type の癌 (Adenoplastic carcinoma) の最も初期の像であると推定した。これは図 31 でいえば 3 と 4 の間に位置するものであろう。

わが国で見いだされた Adenoplastic type の癌で最も小さいものの 1 つである Taki and Kuwabara (1981)<sup>75)</sup> の例は、これらの細胞がこの次の段階でどのように周囲を浸潤しつつ生長して行くかを端的に示している (図 33)。この例では全連続切片を再構成して計測された癌の表面の広がりには 1 mm と小さく粘膜深部に 4×4 mm の広さを持ち、癌の最深部には粘膜筋板に半ば埋るようにして microcyst が存在し (図 33)、矢印で示す多倍体細胞を含む細胞質の豊富な細胞の集団がそれを構成している。これは図 31 の 4 に示す状態をわずかに越えた段階をあらわしていると考えられる。

粘膜深部に腺の断片が埋め込まれ、そこに Associative type の腫瘍細胞の定着と初期生長を promote する条件がつけられるのは、ヒトでは腸上皮化生の進行が最も頻度が高いと考えられる。しかし、それ以外にも 2 つの場合を挙げるができる。その 1 つは異型上皮と呼ばれてきた腺腫に随伴するものである。腺腫が胃粘膜の表面に拡がっているとき、しばしばその深部に大小さまざまな microcysts が見いだされる。図 34 はその 1 例である。これは腺腫自身の腺管分岐とその断片に由来するもの以外に既存の胃粘膜がその上端を腺腫で閉塞されるために生じているものが多い。この状況は腺管断片の埋め込みみという点にかぎり腸上皮化生の進行と同じ意味をもつ。私たちは、じじつ、腺腫に隣接する 1 つの cyst の中に多倍体細胞を含





in situ の癌細胞集団といえるものを見いだすことができた。これは腺腫というものの存在が Associative type の癌細胞の初期生長の場を提供する働きをもつことを証明するものといえるであろう。

いま1つの場合は、手術的に胃腸吻合の行われた部分の胃断端粘膜に生じる microcystic change<sup>66)</sup>である(図35はその1例を示している)。断端癌(stump carcinoma)という名でよく知られているように、胃の良性病変の手術後15年以上37年に及ぶ潜伏期間のうちに<sup>7,60,66,69)</sup>この部分に癌が好発してくることは以前から気づかれていたが、欧米では最近とみに注目を集めている。その理由は、1972年で全世界で1200例くらいのものであろうと推定されていた<sup>60)</sup>断端癌が今では3000例を優に越えるであろうとされる<sup>44)</sup>ほどの急増を示してきたからである。欧米の学者は、この癌の原因を胆汁の逆流による慢性胃炎の発生に求めようとしている<sup>44,69)</sup>が、癌がほとんど吻合端の胃粘膜からのみ発生してくる理由はこれでは全く説明できない。その局在の真の理由は、この部分における microcystic change(図35)を生ずるような腺管断片の埋め込み現象が局所に反復持続していることにあると考えられる。

## 結 語

日本病理学会の第1回会長であった山極勝三郎教授は、そのライフワーク「胃癌発生論」<sup>79)</sup>の総括として“境遇ノ感化ハ独リ能ク癌細胞ヲ養成ス”と述べられている。これは世界に先がけて、癌の発生における環境の重要性を指摘されたものといえるであろう。本宿題報告も、この問題を細胞と組織の動態の面からやや定量的に追求した結果と言うことができるかもしれない。

ヒトの胃では粘膜上皮の規則正しい細胞交代が起っており、たとえ癌細胞が一定の確率にしたがって局所に出現したとしても、この粘膜の動的構造が正常に保たれているならば、それらは洗い流されて、癌という

図32. ヒト胃癌の初期生長像, 79才の早期癌と腺腫を多発していた症例の一見正常にみえる胃粘膜部連続切片の1枚。◄で示された多倍体細胞を含む癌性上皮が深部の腺管断片中にあり←を通して、隣接腺管に下から吹き上げるようにして侵入している。この病変は孤立性であって他の腫瘍性病変とは遠くはなれている。

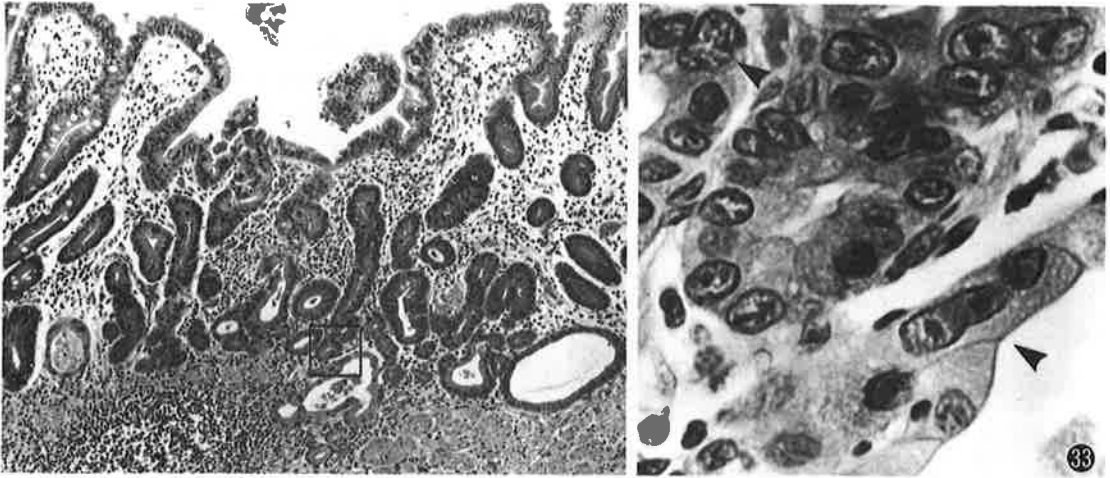


図 33. ヒト胃癌の初期生長像<sup>75)</sup>

表層の拡がりか1 mmの微小癌。初期生長の次の段階と考えられるもの。深部にcysticな変化があり、細胞質の多い多倍体細胞(右図◄)を伴っている。(TAKI and KUWABARA 1981)<sup>75)</sup>

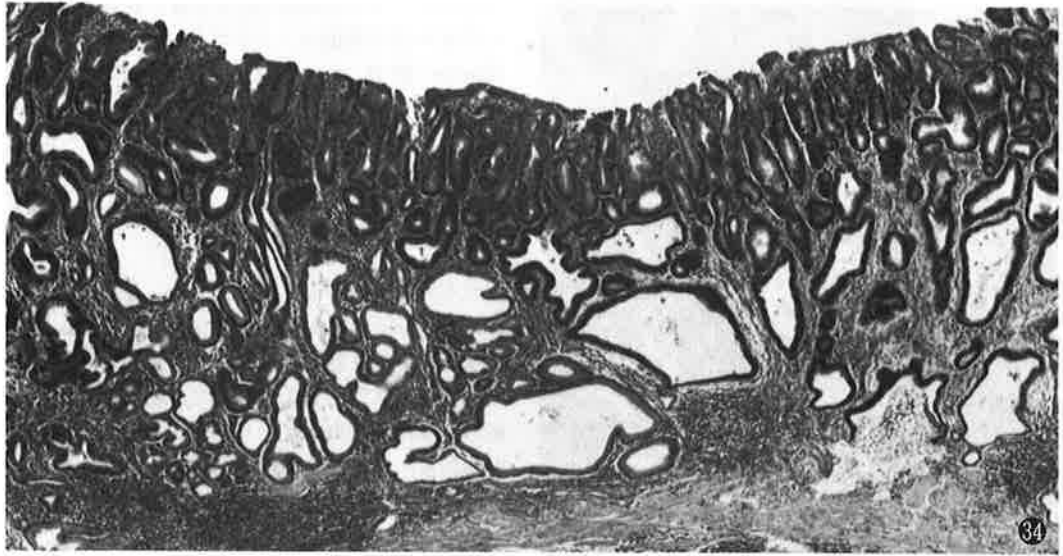


図 34. 腺腫(いわゆる異型上皮)による粘膜深部への腺管断片の埋め込み現象

病気に発展するチャンスはほとんどないと考えられる。しかし、ヒトの胃の中に腸上皮化生が始まり進行して行く過程では無数の腺管断片が粘膜固有層の深部に埋め込まれるという状況が作りだされる。腺腫の発生した場所や胃粘膜が縫合された部分にも同様の状況が現われてくる。たまたま出現した癌細胞がAssociativeな性質をもつとすれば、粘膜固有層内部に発生するこの断片の中で、洗い流し運動から免がれて、初期癌へ発展する可能性をつかむことになるだろう。ま

た、腸上皮化生よりもっと若い年齢から始まってくる個々の腺管の萎縮の進行は、その一時期に増殖細胞帯の高さに特異的な淀みを形成する。Dissociativeな(印環細胞癌の)性質をもつ癌細胞がたまたまこの部に出現すれば、初期癌に発展することが可能になる。これらの初期像と思われる組織像が本報告に示したように少ないながらもとらえられるようになってきた。

しかし、実際に癌という病気が発見されるようになってくるのは、これらの初期変化が現われてから

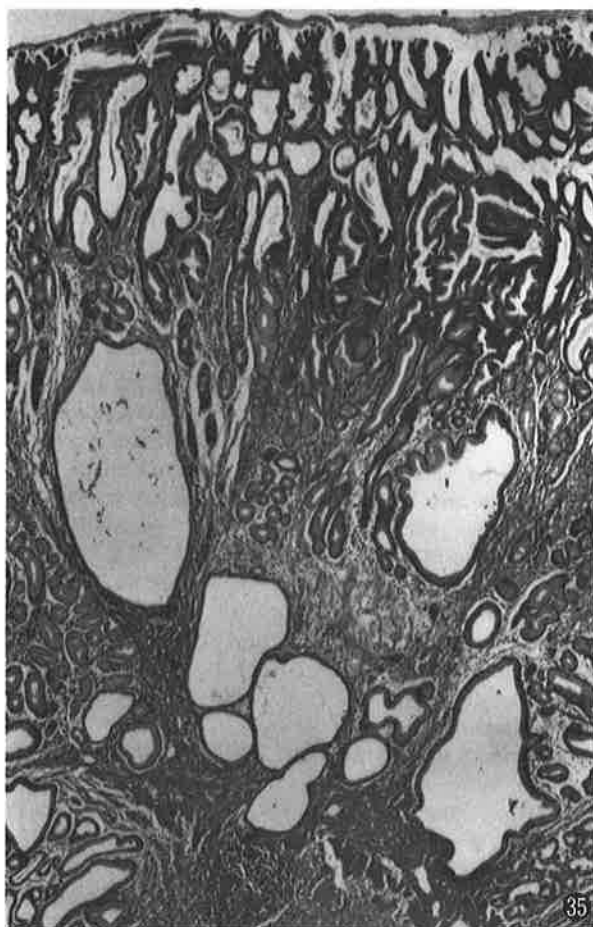


図 35. 胃腸吻合部の胃粘膜断端における粘膜深部への腺管断片の埋め込み現象。術後 20 年，男性。

ずっと後のことである。この潜在性の胃癌生長の期間を考慮に入れたヒト胃癌の全経過は、今まで莫然と予想されていたのよりもはるかに長く、平均的にみて 16.5 ないし 33 年と見積られる。

ヒト胃癌の発生から、臨床的なレベルで気づかれるまでのこの長い期間の存在は、われわれ病理学者に対する一つのチャレンジとして受けとることができるであろう。彼らをこの時期において、いかにとらえ、どのように、具体性をもって、彼らの初期生長の生物学を解明して行くか、その昂奮に満ちた開拓の物語りは、すべてこれからに残されているといえるのである。

本研究を遂行するにあたって御指導御鞭達を賜り、あるいはまた本報告にさいして貴重な資料を自由に利用するこ

とをお許しいただいた(札幌医科大学)和田武雄，小野江為則，(東北大学)粟冠正利，(新潟大学)渡辺英伸(国立がんセンター)杉村隆，河内卓，(都立老人総合研究所)太田邦夫，(癌研究所)菅野晴夫，北川知行，加藤洋，(東京医歯大学)村上忠重，(順天堂大学)福田芳郎，桑原紀之，滝和博(虎の門病院)望月孝規，(愛知県がんセンター)長与健夫，西塚泰章，(松下病院)安達弘，(京都第一日赤病院)井辻勇，山本浩，(広島大学)広瀬文男，田原栄一，渡辺敦光，(熊本大学)武内忠男，(京都府立医科大学)角田隆，田中秋三，荒木正哉，三宅清雄，米沢猛，島田信男，川井啓市，の諸先生に深く感謝の意を表する。

また，第 70 回日本病理学会総会における宿題報告の機会を与えていただいた影山圭三会長，渡辺陽之輔副会長ならびに日本病理学会会員の各位に心から感謝する次第である。

なお、本報告は1961年以来20年間の業績を要約したものであり、そのすべては下記の協同研究者の献身的な協力によるものであることを、ここに明らかにしておきたい。

芦原 司, 藤本荘太郎, 福田 優, 伏木信次, 浜田新七, 服部秀雄, 服部隆則, 細川洋平, 伊勢村卓司, 垣内 孟, 加来博, 木村英之, 小玉正智, 小島 晃, 郡 大裕, 北村忠久, 久保雄治, 弘中 武, 前川治郎, 松本 甫, 松本喜博, 中西和夫, 永根隆治, 中川雅夫, 仁木弘典, 西川僚一, 越智雅晴, 岡田勝弘, 岡本一也, 岡村九郎, 島本和彦, 篠田正昭, 杉原洋行, 多田奈良司, 高松哲郎, 竹岡 成, 建部 敦, 手越敬二, 土橋康成, 辻 勝弘, 魚住玄通, 山下滋夫, 吉田 悟

### 文 献

- 1) 芦原 司, 藤田哲也: 人癌の *in vivo* cell kinetics の研究. 日病会誌 **58**, 115 (1969)
- 2) 芦原 司, 藤田哲也: ヒト癌細胞の増殖と分化の分析 (第27報)——シミュレーションによる分析——. 日病会誌 **59**, 161-162 (1970)
- 3) ASHIHARA, T, KITAMURA, T, TAKEOKA, O, FUJITA, S, KODAMA, M, SHINODA, M, HASHIMOTO, I: Autoradiographic studies on cell proliferation and differentiation in the human epidermis *in vivo*. Arch. histol jap **28**, 399-410 (1967)
- 4) 芦原 司, 永根隆治, 中川雅夫, 吉田 悟, 北村忠久, 竹岡 成, 藤田哲也: オートラジオグラフィによる人体細胞 *in vivo* 増殖の解析に関する方法論的検討. 日病会誌 **57**, 128 (1968)
- 5) BAYLIN, SB, GANN, DS, HSU, SH: Clonal origin of inherited medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. Science **193**, 321-323 (1979)
- 6) BONNE, C, HARTZ, PH, KLERKS, JV, POSTUMA, JH, RODSMA, W, TIJOKREONEGORO, S: Morphology of the stomach and gastric secretion in Malays and Chinese and different incidence of gastric ulcer and cancer in these races. Am J Cancer **33**, 365-379 (1938)
- 7) BORCHARD, F: Formal pathogenesis of chemically-induced cancers after gastric operation. In: Gastric Cancer, eds Herfarth, C, Schlag, P, pp 60-63, Springer, 1979
- 8) CLARKSON, B, OTA, K, OHITA, T, O'Connor, A: Kinetics of proliferation of cancer cells in neoplastic effusions in man. Cancer **18**, 1189-1213 (1965)
- 9) FIALKOW, PJ: Clonal origin of human tumors. Biochem Biophys Acta **485**, 283-321 (1976)
- 10) FIALKOW, PJ, KLEIN, G, CLIFORD, P, SINGH, S: Immunoglobulin and G-6-PD as markers of cellular origin in Burkitt lymphoma. J Exp Med **138**, 89-102 (1973)
- 11) FUJIMOTO, S, HATTORI, T, KIMOTO, K, YAMASHITA, S, FUJITA, S, KAWAI, K: Tritiated thymidine autoradiographic study on origin and renewal of gastrin cells in antral area of hamsters. Gastroenterol **79**, 785-791 (1980)
- 12) 藤田哲也: オートラジオグラフィによる細胞の増殖と分化の分析. 妹尾左知丸, 高木康敬編, 新細胞学 pp 605-685, 朝倉, 1965
- 13) 藤田哲也: 人癌の体内における生長と増殖. 日本臨床 **29**, 111-116 (1971)
- 14) 藤田哲也: 腸上皮細胞の増殖と分化. 日医会誌 **67**, 113-127 (1972)
- 15) FUJITA, S: DNA cytofluorometry on large and small cell nuclei stained by pararosaniline Feulgen. Histochemie **36**, 193-199 (1973)
- 16) 藤田哲也: 癌のポピュレーションカイネティクス. 癌の臨床 **21**, 501-506 (1975)
- 17) 藤田哲也: 増殖と生長の制御機構. ホルモンと臨床 **23**, 753-758 (1975)
- 18) 藤田哲也: 癌細胞増殖と癌成長の速度論. 岩波現代生物学講座 15, 癌 (杉村隆, 山村雄一編), pp 248-261, 岩波, 1976
- 19) FUJITA, S: Stomach Cancer, UICC Technical Report Series, Vol 34, ed. DW, Piper, pp 1-138, UICC, Genève, 1978
- 20) FUJITA, S: Biology of early gastric carcinoma. Path Res Pract **163**, 297-309 (1978)
- 21) 藤田哲也: 消化管粘膜の細胞交代とその病態——とくに胃癌のはじまりについて——第64回日本消化器病学会総会招待講演. 日消誌 **76**, 757-762 (1979)
- 22) 藤田哲也: ヒト胃癌の発生と進展. 日赤医学 **31**, 31-36 (1979)
- 23) 藤田哲也: 定量的蛍光組織化学の現在と未来. 最新医学 **35**, 782-789 (1980)
- 24) FUJITA, S: Stroma as a rate limiting factor for growth of tumors *in vivo*. GANN Monograph on Cancer Research 25, Cancer Cell Biology, ed by Nagayo, T, Mori, W, pp 57-66, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1980
- 25) FUJITA, T: The gastro-enteric endocrine cell and its paraneuron nature. In: Chromaffin, Enterochromaffin and Related Cells, eds Coupland, RE, Fujita, T, pp 204-208, Elsevier, Amsterdam, 1976
- 26) 藤田哲也, 芦原 司: 生長と増殖. 菅野晴夫, 小林 博編, 腫瘍病理学, pp 39-60, 朝倉, 1970
- 27) FUJITA, S, FUKUDA, M: Irradiation of specimens by excitation light before and after staining with pararosaniline Feulgen: A new method to reduce nonspecific fluorescence in cytofluorometry. Histochemistry **40**,

- 59-67 (1973)
- 28) 藤田哲也, 福田 優, 芦原 司: 顕微分光法による人体組織動態の研究. 日病会誌 **62**, 185-186 (1973)
- 29) 藤田哲也, 福田 優, 中西和夫: サイトフォトメトリー. 医学のあゆみ **100**, 873-879 (1977)
- 30) FUJITA, S, HATTORI, T: Cell proliferation, differentiation, and migration in the gastric mucosa: A study on the background of carcinogenesis. *Pathophysiology of Carcinogenesis in Digestive Organs*, ed. by FARBER, F, KAWACHI, T, NAGAYO, T, SUGANO, H, SUGIMURA, T, WEISBURGER, JH, pp 21-36, Tokyo University/Park Press, 1977
- 31) FUJITA, S, HATTORI, T: Sogennante präcanceröse Veränderungen in der Magenschleimhaut und ihre Bedeutung bei der Carcinogenese. *Verh Dtsch Ges Path* **63**, 261-263 (1979)
- 32) FUKUDA, M, BÖHM, N, FUJITA, S: Cytophotometry and Biological Application. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, **11**, 1-119, Gustav Fischer, Stuttgart, 1978
- 33) GARLAND, LH, COULSON, W, WOLLIN, E: The rates of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. *Cancer* **16**, 694-707 (1963)
- 34) 服部隆則, 藤田哲也: 胃体部粘膜の間質特殊構造と胃体部腺新生のメカニズム. 日病会誌 **61**, 208 (1972)
- 35) 服部隆則, 藤田哲也: 消化管粘膜における組織動態 (IV) 胃体部粘膜の細胞回転. 日病会誌 **62**, 236 (1973)
- 36) HATTORI, T, FUJITA, S: Scanning electron microscopic study on the growth and multiplication of the gastric gland of the hamster—the gland division cycle—. *Cell Tiss Res* **153**, 145-149 (1974)
- 37) HATTORI, T, FUJITA, S: Tritiated thymidine autoradiographic study on cellular migration in the gastric gland of the golden hamster. *Cell Tiss Res* **172**, 171-184 (1976)
- 38) HATTORI, T, FUJITA, S: Tritiated thymidine autoradiographic study of cell migration and renewal in the pyloric mucosa of golden hamsters. *Cell Tiss Res* **175**, 49-57 (1976)
- 39) 服部隆則, 藤田哲也: 腸上皮化生の組織発生とその進展様式. 医学のあゆみ **98**, 483-485 (1976)
- 40) 服部隆則, 藤田哲也: 胃粘膜の細胞動態. 代謝 **14**, 3-17 (1977)
- 41) 服部隆則, 藤田哲也: 腸上皮化生の発生とその細胞動態. 日病会誌 **46**, 259 (1977)
- 42) HATTORI, T, FUJITA, S: Tritiated thymidine autoradiographic study on histogenesis and spreading of intestinal metaplasia in human stomach. *Path Res Pract* **164**, 224-237 (1979)
- 43) HATTORI, T, NIKI, H, FUJITA, S: Tritiated thymidine autoradiographic study on the origin and renewal of argentaffin cells in the pyloric gland of hamsters. *Cell Tiss Res* **181**, 15-25 (1977)
- 44) HERFARTH, C, SCHLAG, P (eds): *Gastric Cancer*. Springer, 1979
- 45) IMAI, T, KUBO, T, WATANABE, H: Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Nat Cancer Inst* **47**, 179-196 (1971)
- 46) JARVI, O, LAURÉN, P: On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Path Microbiol Scand* **29**, 26-43 (1951)
- 47) 垣内 孟, 松本 甫, 岡村九郎, 久保雄治, 永根隆治, 竹岡 成, 藤田哲也: 腫瘍の細胞増殖解析における<sup>3</sup>H-チミジンの全身標識法, 経動脈標識法の比較検討. 日病会誌 **58**, 119 (1969)
- 48) 勝山 努: 複合糖質の組織化学. 組織細胞化学の基礎技術と応用, pp 219-239, 日本メディカルセンター, 東京, 1978
- 49) KAWAI, K, MIYAOKA, T, KOHLI, Y: Evaluation of early gastric carcinoma from the clinical point of view. In: *Early Gastric Cancer, Current Status of Diagnosis*, eds. Grundmann, E, Grunze, H, Witte, S, pp 63-66, Springer, 1974
- 50) 郡 大裕: 胃の腫瘍性変化, ことに胃癌. 川井啓市編, 胃——その形態と機能, pp 203-229, 医学書院, 1975
- 51) 郡 大裕, 山下滋夫, 島本和彦, 竹岡 成, 北村忠久, 芦原 司: 胃癌の生長と増殖の解析. 日病会誌 **57**, 161 (1968)
- 52) 郡 大裕, 山下滋夫, 島本和彦, 芦原 司, 竹岡 成, 藤田哲也, 川井啓市, 角谷 仁, 篠田正昭: 人の体内における胃癌の増殖と生長. 最新医学 **24**, 471-481 (1979)
- 53) 久保雄治, 小玉正智, 篠田正昭, 橋本 勇, 芦原 司, 藤田哲也: ヒト食道粘膜と食道癌の細胞増殖の解析. 癌の臨床 **17**, 599-606 (1971)
- 54) 草間 悟, 石川浩一, 上垣恵二: 癌腫瘍発育の臨牀的観察, とくにその Doubling time について. 癌の臨床 **10**, 213 (1964)
- 55) LAURÉN, P: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta path microbiol Scand* **64**, 31-49 (1965)
- 56) LAIRD, AK: Dynamics of tumor growth; Comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell. *Brit J Cancer* **18**, 278-291 (1965)
- 57) LIPKIN, M, SHERLOCK, P, BELL, B: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal

- tract of man. II. Cell renewal in stomach, ileum, colon and rectum. *Gastroenterol* **45**, 721-729 (1963)
- 58) 松本 甫: 胃粘膜および胃癌細胞の増殖に関する経動脈的標識法オートラジオグラフィによる研究. *京府医大誌* **80**, 399-418 (1976)
- 59) MING, SC: Gastric carcinoma—A pathological classification. *Cancer* **39**, 2475-2485(1977)
- 60) MORGENSTERN, L, YAMAGIWA, T, SELTZER, D: Carcinoma of the gastric stump. *Am J Surg* **125**, 29-38 (1973)
- 61) MORSON, BC: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br J Cancer* **9**, 377-385 (1955)
- 62) 中村恭一: 胃癌の病理——微小癌と組織発生. 金芳堂, 1972
- 63) 長与健夫: 胃癌発生に関する組織学的, 実験的研究. 第63回日本病理学会宿題報告. *日病会誌* **65**, 3-25 (1976)
- 64) NATHAN, MH, COLLINS, VP, ADAMS, RA: Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiol* **79**, 221-232 (1962)
- 65) 仁本弘典, 服部隆則, 藤田哲也: 腸クロム親和性細胞の動態. *医学のあゆみ* **98**, 712-714(1976)
- 66) OEHLERT, W: BIOLOGICAL significance of dysplasias of the epithelium and of atrophic gastritis. In: *Gastric Cancer*, eds HERFARTH, C, SCHLAG, P, pp 91-104, Springer, 1979
- 67) 小野江爲則: 小腸にはなぜ癌がすくないか. *医学のあゆみ* **48**, 695 (1964)
- 68) PEARSE, AGE: *Histochemistry, Theoretical and Applied*. 2nd Ed, p 992, Little, Brown & Co, Boston, 1960
- 69) SCHLAKE, W, NOMURA, K: Histogenesis of carcinoma in the glandular stomach of the rat after BI resection. In: *Current Topics in Pathology* **67**, Carcinogenesis (ed Grundmann, E), pp 1-67, Springer, 1979
- 70) SPRAT, JS, ACKERMAN, LV: The growth of a colonic adenocarcinoma. *Am Surgeon* **27**, 23-28 (1961)
- 71) SPRAT, JS, SPJUT, HJ, ROPER, Cl: The frequency distribution on the rates of growth and the estimated duration of primary pulmonary carcinoma. *Cancer* **16**, 687-693(1963)
- 72) 菅野晴夫: ヒト癌の自然史. 第69回日本病理学会総会宿題報告. *日病会誌* **69**, 27-57 (1980)
- 73) 竹岡 成, 服部隆則: N-methyl-N-nitrosoguanidine (NG) による胃上皮細胞の初期変化. *日病会誌* **60**, 167 (1971)
- 74) TAKAMATSU, T, NAKANISHI, N, ONOUCHI, Z, FUKUDA, M, FUJITA, S: Nonspecific ("pseudo-plasma") dye-binding in the Feulgen nuclear stain and its blocking by Azocarmine G. *Histochemistry* **66**, 169-180 (1980)
- 75) TAKI, K, KUWABARA, N: Studies on histogenesis of the gastric carcinoma using minute cancers. *Path Res Pract* in press, 1981
- 76) WATANABE, H, FUJII, I, TERADA, Y, TAKIZAWA, S, HIROSE, F, OHKITA, T, TAKAHASHI, H, ENZAN, H: A mode of incipient growth in chemically induced signet ring cell carcinoma of the canine stomach. *Path Res Pract* **164**, 216-223 (1979)
- 77) WELIN, S, YOUKER, J, SPRAT, JS: The rates and pattern of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed serially by double contrast. *Am J Roentgenol* **90**, 673-687 (1963)
- 78) 山田 明: 職業性毒ガス中毒の病理解剖学的研究. 第63回日本病理学会宿題報告. *日病会誌* **63**, 17-61 (1974)
- 79) 山極勝三郎: 胃癌発生論, 半田屋, 東京, 1905.

**質疑** 長与健夫: 胃癌の発生について多年モヤモヤしていた点を新しい方法を使って明快に説明され感銘深く拝聴しました。先生のお話ですと萎縮しつつある或いは腸上皮化生を起しつつある粘膜が癌化の場として重要であって、完成した腸上皮化生のようにそれなりに安定状態にある粘膜には癌をおこすチャンスがないから癌が生じにくいと理解したがそのような考えで良いのでしょうか？

また腸癌発生にも同じメカニズムが関係すると理解できますか？

**応答** 藤田哲也: 1. おっしゃる通りでありまして、萎縮が起ってしまった粘膜や腸上皮化生が完成してしまった粘膜では、洗い流し運動の効率性はむしろ高いものになっていると考えられます。そういう粘膜では、かえって淀みが発生しにくく、したがって癌を養成する効果はほとんどないであろうと考えております。

2. 本日の宿題報告では、腸における発癌の問題を論じる余裕がありませんでしたので、その問題をとりあげることを意識的に避けざるをえませんでした。御指摘のとおり、同じ原理が大腸や小腸の発癌にも適用できるのであります。潰瘍性大腸炎によってもクローン病のようなものになっていたとしても、癌が発生してくる状態では、常に粘膜内部への腺管断片の埋め込み現象の存在を示唆する cystic change が観察されます。私はこのような変化が腸の癌の発生には essential であろうと考えております。Familial polyposis でも上皮が腺腫化している状態は早くから、広い範囲に見出されますが、これが平らな粘膜の正常に近い構造をした腺管を被っているときは癌の発生がほとんどなく、ポリープを形成し、腺管の Umbau とその断片の深部への埋め込みの見られるような状態になると癌を合併してくる事実も同じような原理で理解できると思われま。一般に腸の粘膜は胃の粘膜より Umbau が起り難くしたがって

癌が発生しにくいのですが、腺腫や腺腫性ポリープはこのルールを破るものでありまして、それらがある大きになると粘膜深部に腺管の埋め込みを起してきます。ここでも癌の発生は、深部への腺管断片の埋め込みという現象によって統一的に理解できるのであります。

**質疑 菅野晴夫：**藤田教授のこれまでの細胞動態のご研究に敬意を表します。また本日のご講演を大変興味深く拝聴しました。

排除の問題ですが、癌細胞が出来た時正常構造でも癌として成立し得ると思われる。というのは、がん細胞が出来るときその管の generative zone (cells) にも同様の変異(変化)がおこっていると考えられるからであり、あるがん細胞が流されても、同様のものが必ず残っているからです。また印環細胞における腺萎縮も、原因でなく結果としても説明し得るように思われますが、いかがでしょうか。

**応答 藤田哲也：**正常の増殖細胞がいつまでも増殖細胞帯に残っているのに癌細胞だけがどうして洗い流されなければならないのか、という御質問であろうと思います。じつは、正常のあるいは非癌の胃粘膜では増殖細胞がずっとその場に残っているわけです。これはさきほどもちょっと触れましたように、増殖細胞には基底膜に接する側にヘミデスモソームのようなものがあるが他の細胞よりも強くはりついているというような特殊性があると考えております。癌細胞にこの構造は殆どありません。基底膜との結合は正常ないし非癌の増殖細胞に比べてずっと弱いと考えられます。したがってそういうものは選択的に増殖細胞帯から排除されるということになるんだと思われまます。さきほどのハムスターの MNNG の実験でも、異型細胞が選択的に排除されたのは、この理由によると考えられるのであります。正常の増殖細胞に最も近いもの、という正常あるいは非癌の増殖細胞そのものでありますけれども、そういうものは増殖細胞帯に残りうるんですが、ほんのちょっと偏倚しただけで、もうその細胞はそこに留まれなくなるらしいのであります。老人においても非癌胃粘膜に多倍体細胞が全くないのは、このようなメカニズムがあるためと考えられますし、familial polyposis の病変の最初に adenoma の細胞が出現してくるときも、これらの細胞は癌などよりはるかに正常の増殖細胞に近いものなのですが、排除されて上の方へ上ってきます。このような場合に腺腫性の腺管が初めて出現するのは常に大腸の表層に近いところであって、増殖帯そのものが一次的に腺腫細胞によって置換されることがないのは、この腺腫細胞ですら正常の増殖細胞との競合には勝つことができず排除されることを示していると考えられます。しかし、正常の増殖細胞がなぜ増殖細胞帯に永久的にとどまりうるかという問題は、御指摘のように、未だ十分な証拠をもって説明できるようになっておりません。今後は、更に検討を加えて行きたいと考えております。

**質疑 渡辺恒彦：**まことに理路整然としたご演説で大変

興味深く拝聴しました。一つだけ次のような素朴な質問をお許し下さい。胃粘膜の増殖層から表面へおし上げられて流れ去るトコロテン型の細胞の動きはよく理解できるのですが、逆に深部にゆくおいつおわれつ細胞の方は結局どこにゆくのでしょうか。しかも元来ランダムに方向を選ぶ癌細胞はどちらに行ってもよい筈でしょうが、実際は表面に行く方から癌巣はでき、下の方に行く方からはまずできない、ということになれば単に確率論のみでは割り切れない別の因子があるのではないかと思いました。全体の論理が明快なだけにすこし気になりましたので、これについてご教示下さい。

**応答 藤田哲也：**1. 抜きつ抜かれつ型の細胞の方が流れにくいので、その中に癌がもつと出来てもよいであろうに、実際そういうことがないのはどうしてなのか、という御質問であります。癌細胞が、この型の細胞の集積している所へ降りて行くためには、癌細胞も抜きつ抜かれつ型すなわち Dissociative type でなければいけないわけです。そのタイプの癌細胞は腺頸部の増殖細胞帯の高さでだけ DNA 合成をし増殖をしようのであって、腺部の中へ降りてしまうと増殖できないのであります。これが、先生のおっしゃるように、実際にそういうところで癌の初発する像が見られないという理由であると思えます。

2. 非癌胃粘膜の中で抜きつ抜かれつ型の細胞の運命はどうなっているのかについて、私たちも非常に興味もっておりますが寿命が  $200 \pm 100$  日であって腺の深部で失われるらしいということ以外はよく分っておりません。病理形態学は消えて行く細胞については大へん無力でありまして消えて行く瞬間というものがどうしても把えられないのであります。オートラジオグラフィで標識細胞の流れをみておりますと腺の深部ことに底部で消えているようでありまますけれどもそれは象の墓場のようなものでありまして決定的にここだと言える証拠を私たちはまだ得ておりません。

**質疑 飯島宗一：**山極先生の「環境ヨリ癌細胞ヲ生ゼシムル」というお考えの中には、ウィルヒヨウの nutritiver Reiz の思想があり、主として細胞の「癌化」における「環境」を問題にされたのだと思えますが、藤田さんが、それに対し、「癌細胞」の増殖と進展における「環境」に着目されたのは、敬服すべき着眼であると思えます。しかし、ひるがえって「癌化」における組織環境をどのように評価されるかをうかがいたい。従来萎縮性胃炎、潰瘍、化生性胃炎などは、むしろ「癌化」の組織環境として論じられて来たと考えられ、この点について何か御所見があれば教えて下さい。

また、萎縮や化生にともなう腺の変容改築のような現象は、時間的にはそれ程長い process だとは思えません。20~30年に及ぶ latent な発育経過を前提としては、少々解離に感じられるのですが、この点はどうでしょうか。

**応答 藤田哲也：**1. 初めの御質問は、山極勝三郎先生

のテキストについての意味論的な問題かと思いますが、私は山極先生の真意を汲んだつもりであります。山極先生がこの研究を行われたころには癌の養成という表現の中に、現在でいう initiation と promotion の両方の概念が含まれていたと思うのであります。私の本日の報告は、どちらかという、promotion の側から、“境遇ノ感化” というところに焦点をしばったものと言えるかもしれません。癌細胞の側からみて、どういうふうに癌細胞が造りだされるか、癌原性物質との関係はどうか、という問題については汗牛充棟もただならぬ業績がございますので私としては、むしろそれは専門の研究者におまかせして、山極先生の御指摘以来あまり注目されて来なかった側から、できるだけ定量的な手段で、この問題を明らかにしたいと考えたわけがあります。この問題を Figur だけでなく Grund にも光を当ててその全貌を把握しようとしたという意味に御理解願いたいと存じます。

2. ヒト胃癌の自然史が平均 25 年という経過をもつという推論と、今日お話し申しあげた初期生長とが時間的に繋るかとの御質問であります。ヒト胃癌の Doubling time を時間の単位とした自然史のスキームを考慮に入れますと、この間にとくにギャップはないと考えてよいと思います。今日論じましたような、細胞が 1 個とか 2 個とかという時期から、顕微鏡の強拡大の視野にすっぽりとおさまってしまう程度の初期癌というものは、臨床家が肉眼で検出する早期癌、末期癌を構成する 100 億以上、兆個のレベルの癌細胞集団に発展するまでに、それだけの時間を要すると考えられます。

質疑 勝山 努：2つ御質問したいと思います。

1. 先生の胃粘膜における細胞分化のお仕事の一つに、generative cells が chief cells に分化すると言う結論が含まれていると思います。ヒト胃癌では、様々な形質を示す腫瘍細胞が出現しますが、なぜか、chief cell type の腫瘍細胞はみられません。この点はどのように考えたらよいでしょうか。

2. 正常粘膜の被覆上皮が associative、腺上皮が dissociative であるという事実を、胃癌の diffuse type、intestinal type に直ちに結びつけてよいものでしょうか。

応答 藤田哲也：1. 主細胞が胃癌の中でどういう役割をしているか、という御質問ですが、これは動物の種差が大きいのではないかと思います。イヌの ENNG 実験胃癌

では狭義の胃底部に癌が好発しますがこのようなものには Adenoplastic type の癌も多いのであります。このとき粘膜の中で microcyst をつくってくるのは主細胞の脱分化したものが主であって、腸上皮化生は決して見られず、また偽幽門腺化生も多くありません。したがって、このようなものでは、いわゆる高分化型腺癌の中に主細胞を思わす分化がみられることがあります。ただしこれは脱分化した細胞に類似したものであって、先生のおっしゃるように Go 期の主細胞に類似するものは少ないと思います。なお、ヒトにおいて、主細胞がもし自主独立の増殖細胞なら、主細胞だけの癌があってもよいでしょうが、おっしゃるように、そのようなものは知られておりません。

2. Associative と Dissociative という概念を癌細胞にもってくる問題であります。私は被蓋上皮と Adenoplastic type の癌細胞をイコールと置いたり、壁細胞と Dissociative type の癌細胞を等しいと見ているわけではありません。両者の、細胞間結合能という点に話をかぎるならば、それぞれが共通した特徴をもつ、ということを推定しているにすぎないのであります。ただ癌細胞のなかに、形態的な判断基準からいって Associative と Dissociative の 2 型があるのはたしかであります。電子顕微鏡で癌組織を観察してその中で最も極端な細胞だけを取りだして論じるのでないならば、癌の組織を構成する細胞集団に Associative なものと Dissociative なものの 2 型があることも、事実であると思います。前者は Adenoplastic type の癌の振舞いをしますし、後者は Diffuse type の癌の振舞いをします。これは癌細胞の統計的な分布によって決ってくるものと考えられます。ただこの主張は癌のすべての症例がこの 2 つの型に峻別しようというような意味はもっておりません。時間的にも空間的にも両型の癌の間に移行があるのは確かであります。ただし、私が言いたいのは、癌細胞の生物学的特性が Associative と Dissociative の両型の間で移行すれば、それらがつくる癌の組織の生物学的特性もまた、その時点あるいはその場所で、Adenoplastic と Diffuse の両型の間を移行するということであります。

付言 荒木正哉：諸先輩も手がけられた表題にみる古くとかつ新しい問題に、独自の手法により新しい解釈を見事に加え得たこの報告に讃意を呈する。いくらかのスペキュレーションは、さらに漸次実証し得ることを期待したい。

応答 藤田哲也：お言葉有難うございました。