

# 実験的イヌ胃隆起性病変に関する電子顕微鏡的研究 —とくに核内小体を中心として—

群馬大学医学部第1外科(主任:中村卓次教授)

村 谷 貢

## ELECTRON MICROSCOPIC STUDIES ON EXPERIMENTALLY INDUCED PROTRUDED LESIONS OF THE STOMACH IN DOGS —WITH SPECIAL REFERENCE TO NUCLEAR BODY—

Mitsugu MURATANI

Department of Surgery I, Gunma University School of Medicine  
(Director: Prof. Takuji Nakamura)

ENNG誘発実験イヌ胃腫瘍において、過形成性ポリープ、良性腺腫および分化型腺癌の隆起性病変を正常胃粘膜とともに電子顕微鏡的に研究した。とくに核内小体の出現頻度と種類について検討した。正常胃粘膜では3.7%に核内小体が出現し、過形成性ポリープ14.3%、良性腺腫12.1%、分化型腺癌34.2%であった。核内小体は5種類に分類され、正常胃粘膜と過形成性ポリープでは、Type I, II, IIIのみが出現し、Type IVは良性腺腫と分化型腺癌に、Type Vは分化型腺癌にのみ認められた。とくに良性腺腫と分化型腺癌の間には、核内小体出現頻度と種類別出現分布に関して各々 $p < 0.01$ で有意の差を認めた。

索引用語: ENNG実験イヌ胃癌, 核内小体の電顕, 胃の良性腺腫, 胃良性・悪性境界病変

### I 緒 言

従来、胃癌に関する研究は臨床症例や剖検による人体材料についてのみ行われてきた。

ところが、1967年 Sugimura と Fujimura<sup>1)</sup>がラット腺癌を N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) により発生せしめたことに端を発し、1974年 Kurihara ら<sup>2)</sup>は N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG) の経口投与でイヌ胃癌の発生実験に成功した。とくに ENNG によるイヌ胃癌は、組織学的にヒト胃癌との間に多くの類似性が認められ、ヒト胃癌の研究におけるモデルとして利用されるようになった。

胃良性腫瘍のうち胃ポリープに関する研究もヒト材料を中心に行われてきた。ヒト胃ポリープに関する重要研究課題として残されているのは、いわゆる border-line lesion の問題である。この中にはいろいろの程度の異型を示す病変が含まれているが、癌との鑑別の上で困難な組織学的診断の問題が未解決である。イ

ヌの場合も ENNG の経口投与により、胃癌のみならず、過形成性ポリープやヒト大腸腺腫に似た胃ポリープ(良性腺腫)も発生する。イヌにおいても、この良性腺腫と腺癌(分化型)との組織学的な相違を明確にすることは重要な研究課題であり、ヒトの border-line lesion の研究にとって大きな示唆を与えてくれることが期待できる。

しかし、従来イヌ胃ポリープに関する研究は少なく、とくにその超微形態の研究は初歩的なところで止まっている。本研究は、ENNG の経口投与で発生したイヌ胃ポリープ(過形成性ポリープとヒト大腸腺腫に似た良性腺腫)とイヌ胃癌(隆起性分化型腺癌)とを電子顕微鏡を用いて、相互の超微形態上の相違点を明確にする目的で検索した。とくにイヌ胃癌を観察中に高頻度に出現した核内小体(Nuclear body)<sup>3)</sup>に着目して比較検討した。なかでも、良性腺腫と分化型腺癌との相違点に重点をおいて検索した。

なお、正常イヌ胃粘膜の各種細胞の核内小体に関す

表1 実験イヌ胃腫瘍作成方法と結果

Dog No. #	ENNG 投与方法			実験 期間 (月)	結 果		
	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	投与量 ( $\text{ml/日}$ )	期間 (月)		過形成性 ポリープ	腺腫	腺癌
1. B	50	400	7	22	+	+*	+
2. B	50	400	7	24	--	-	-
3. B	50	400	7	11	-	-	-
4. M	83	400	7	34	+*	-	-
5. B	83	400	7	38	+	--	-
6. B	100	400	7	33	-	-	+
7. B	100	400	7	33	+	-	+
8. B	100	400	7	8	-	-	-
9. B	100	400	7	38	+*	-	+
10. M	150	400	7	19	+	-	+
11. B	150	400	7	38	+*	-	+**
12. M	150	500	7	8	-	-	-
13. M	150	500	10	19	+	+	-
14. M	150	500	10	16	+	+**	+*
				合計	9	3	6(頭)
				*	3	3	3(病変)

B: ビーグル犬, M: 雑犬  
\*: 電顕的検索をした病変

る研究発表に接していないので、それらについても電子顕微鏡的観察を行った。

## II 研究材料と方法

### 1. 研究材料

#### (1) 実験動物

表1に示すように、腫瘍作成には生後8カ月前後の体重6.5~11.0kgの日本ビーグル犬9頭、雑犬5頭の計14頭(全て雄, #1~#14)を使用した。正常胃粘膜検索用には、同様の日本ビーグル犬3頭、雑犬3頭の計6頭(全て雄)を使用した。

#### (2) 腫瘍誘発物質

腫瘍作成用の化学物質として、N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG) (半井化学薬品)を用いた。ENNGの水溶液を作り、冷所に保存した。

### 2. 研究方法

#### (1) 正常胃粘膜の採取

ビーグル犬3頭はネブタール静脈麻酔下に内視鏡検査を施行し、生検鉗子で胃粘膜を採取した。雑犬3頭は胃切除を施行して採取した。各々採取した試料を光顕ならびに電顕的に検索した。

#### (2) 隆起性病変の作成と検索

栗原の方法<sup>2)</sup>に準じENNG水溶液を固形飼料(ゲインズ・ミール)に浸潤させて、毎日経口投与した。濃度、量、投与期間を表1に示した。ENNG投与開始後1~2カ月間隔で内視鏡検査と生検を施行し、病変の有無を観察した。各イヌの衰弱程度に応じ胃を摘出した。これにより、#1, #4, #9, #11, #14のイヌに発生した隆起性病変を光顕ならびに電顕的に検索した。

#### (3) 光顕的検索方法

電顕試料採取部位の隣接部を10%中性ホルマリン固定後、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色およびPAS染色を行い、組織学的検索を施行した。なお、過形成性ポリープ、腺腫、腺癌の診断は以下に述べる基準によった。

##### a) 過形成性ポリープ

胃小窩に類似した腺管と鬆疎な間質で構成され、腺管は不規則に増生しているが、腺管を形成する上皮は背の高い円柱上皮で豊富な粘液を有し、細胞異型は認められない。中村I型ポリープ<sup>4)</sup>に相当すると考えられるものである。

##### b) 腺腫

腺腫を構成する上皮は、濃染した異型上皮で核は単

層または多層に配列している。粘液産生は乏しいか、全く認められない。しかし、基底膜は明瞭で back to back arrangement や intraglandular budding, bridging などの癌と診断するに十分な異型像は認められない。構造的には腺管状、腺管絨毛状、絨毛状を呈する。ヒト大腸腺腫に類似し、中村IV型ポリープ<sup>9)</sup>に相当する所見である。

### c) 腺癌

胃癌研究会の「外科・病理、胃癌取扱い規約」の診断基準による。

### (4) 電顕的検索方法

電顕用に採取した試料は、ただちに氷冷した2.5%グルタルール・アルデヒド(1/15Mリン酸緩衝液, pH7.4)で2時間前固定し、1%四酸化オスミウム(1/15Mリン酸緩衝液, pH7.4, 14%蔗糖含有)で1時間の後固定を行った。エタノールとプロピレンオキサライドで脱水後、エポン-アララルダイト混合液に包埋した。ここで、厚さ約1 $\mu$ mのsemithin sectionを作製し、トルイジンブルー染色と必要に応じ、その連続切片を脱エボンしてヘマトキシリン・エオジン染色を施行した。これらの光顕標本により、当該の試料が光顕的に診断された病変と同一部であることを確認した。つぎに、Porter-Blum MT2B超ミクロトームを用いガラスナイフにより、超薄切片を作製し、8%酢酸ウラニル水溶液とSato<sup>9)</sup>の鉛液にて二重染色を施行し、加速電圧75KVにおいて日立HU-11D型透過型電子顕微鏡によって、直接倍率2,000~20,000倍にて観察した。

## III 研究結果

### 1. 正常胃粘膜について

正常胃粘膜に存在する7種類の細胞、すなわち、表層粘液細胞、副細胞、壁細胞、主細胞、EC細胞、幽門腺細胞およびFibrillovesicular cell<sup>10)</sup>の電顕所見は、Kurosumiら<sup>9)</sup>や竹下<sup>9)</sup>の報告とほぼ同様である。

これら7種類の細胞における核内小体の出現頻度を表2に示した。出現頻度とは、[核内小体を有する細胞の数]を[観察した細胞の総数]で割った値を百分率で示したものである。正常胃粘膜では、核内小体は稀に出現し、7種類の細胞を合計すると3.7%(51/1393)の出現頻度である。なお、出現頻度に関して、ビーグル犬と雑犬の差および各実験個体間の個体差は認められなかった。

### 2. 隆起性病変について

#### (1) 病変発生状況

前述の診断基準による検索の結果、表1に示すように、9頭に過形成性ポリープ、3頭に腺腫、6頭に腺

表2 正常イヌ胃粘膜における核内小体出現頻度

	頭数	出現頻度*(%)
表層粘液細胞 胃底腺領域	4	5.1(20/389)
幽門腺領域	3	3.0(6/197)
副細胞	3	7.1(5/70)
壁細胞	3	1.9(3/154)
主細胞	3	0.4(1/225)
Fibrillovesicular cells	6	3.8(1/26)
EC細胞	6	8.3(4/48)
幽門腺細胞	3	3.9(11/284)
	合計	3.7(51/1393)

$$* \text{出現頻度} = \frac{\text{〔核内小体を有する細胞の数〕}}{\text{〔観察した細胞の総数〕}}$$

癌を認めたが、このなかで隆起性病変として過形成性ポリープ3病変(3頭)、腺腫3病変(2頭)、分化型腺癌3病変(2頭)について電顕的に検索し比較検討した。なお、two layer structureを示す中村III型ポリープ<sup>9)</sup>に相当する隆起性病変は認められなかった。また、ヒトにおけると同様に、腺腫と腺癌の判別はかならずしも容易ではなかった。

### (2) 光顕および電顕所見と核内小体出現頻度

#### a) 過形成性ポリープ

#4, #9, #11の3頭に発生した3病変(No.1, 2, 3)を検索した。図1にHE染色結果を示す。細胞の異型性はなく、粘液の豊富な腺窩上皮(表層粘液細胞)の過形成から成っている。

電顕像(図4)では、細胞は高円柱状で微絨毛を持ち、輪郭の不正な核と豊富な粘液顆粒を有している。桿状のミトコンドリア、豊富な粗面小胞体なども認めるが、特殊な細胞小器官はみられない。

過形成性ポリープの核内小体出現頻度(表3)は3病変を合計すると、14.3%(42/293)である。しかし、#4においては5.7%と低値を示し、正常の表層粘液細胞に近い値となっている。一方、#11の病変では21.2%と、後述する腺腫3病変のいずれよりも高値を示している。

#### b) 腺腫

#1の胃前底部前壁に、ENNG投与終了後13ヵ月目に、表面微細顆粒状で山田分類III型の大きさ約1.2×0.8×0.4cmの小隆起(病変No.1)を認めた。#14ではENNG投与終了後6ヵ月の切除胃で胃体部前壁に山田分類IIないしIII型の小隆起を多数認め、このうち2病変に腺腫の発生をみた。大きさは、約0.5×0.4×

図1 過形成性ポリープ [No.3(#11)]

腺管を形成する上皮は背が高く豊富な粘液を有する円柱上皮で構成され、いつれの腺管も異型性を認めない。(HE)

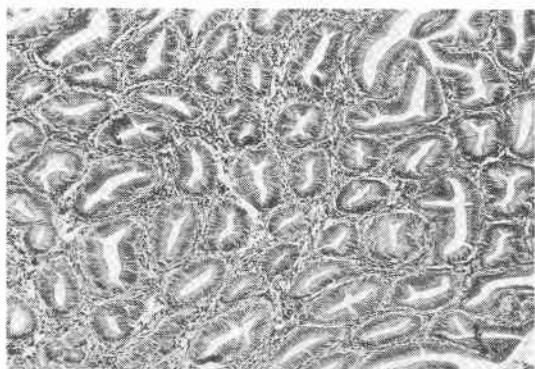


図2 腺腫 [No.3(#14)]

明瞭な基底膜と核の極性を有する細胞で構成される腺管状腺腫。(HE)

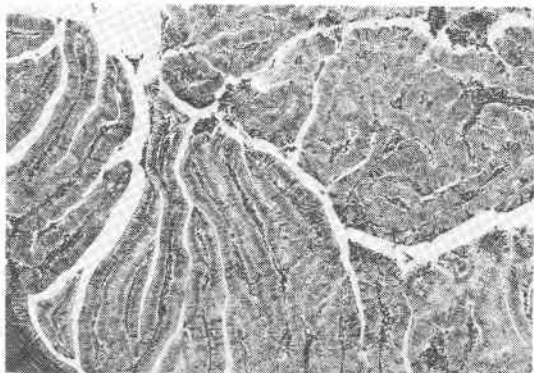


図3 腺癌 [No.1(#11)]

核は大小不同で核の極性が失われ基底膜が一部不明瞭な腺管状腺癌。(HE)

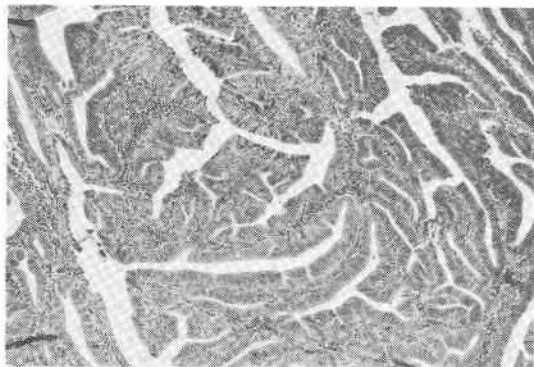


図4 過形成性ポリープ [No.3(#1)]

矢印は Type I の核内小体



図5 腺腫 [No.1(#1)] 矢印は Type II の核内小体

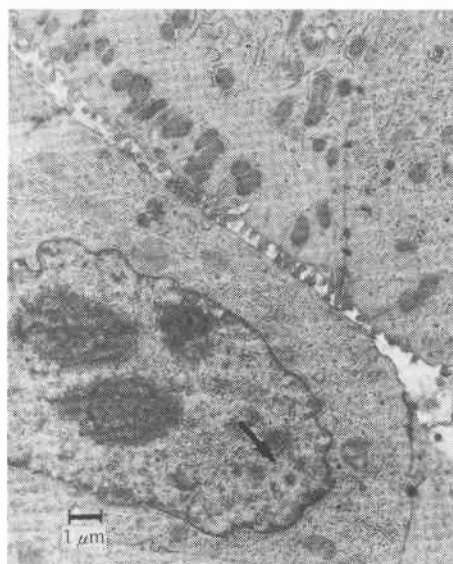


図6 腺腫 [No. 2 (#14)]

細い矢印は Type I, 太い矢印は Type IIIの核内小体

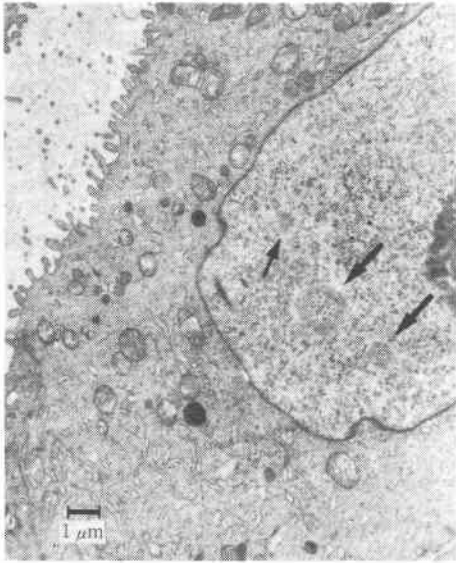


図7 腺癌 [No. 1 (#11)] 矢印は Type IVの核内小体

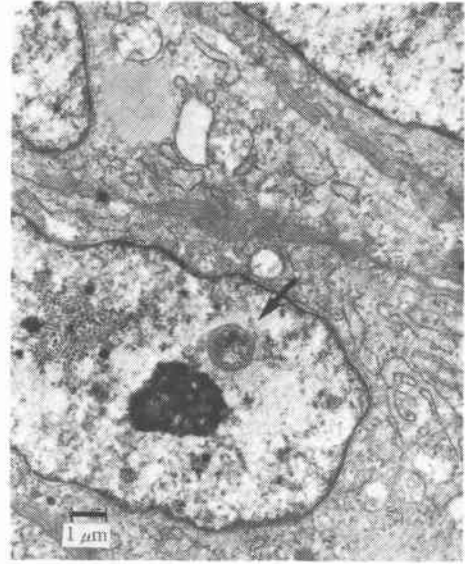


図8 腺癌 [No. 1 (#11)] 矢印は Type Vの核内小体

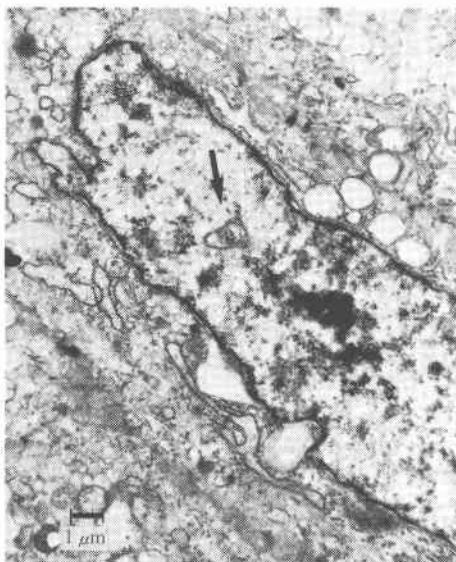


図9 腺癌 [No. 3 (#14)] 右下に annulate lamellae (AL) を認める.

矢印は Type Iの核内小体

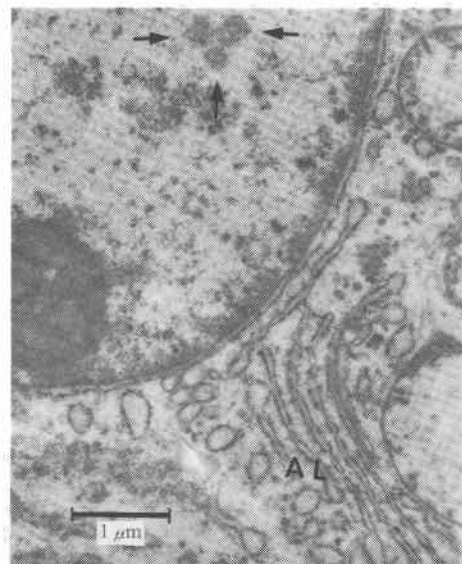
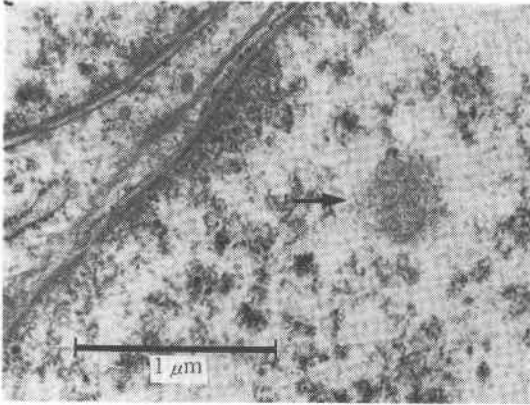
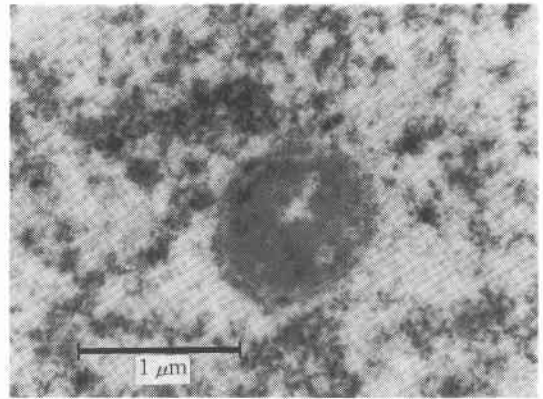


図10 核内小体の5分類

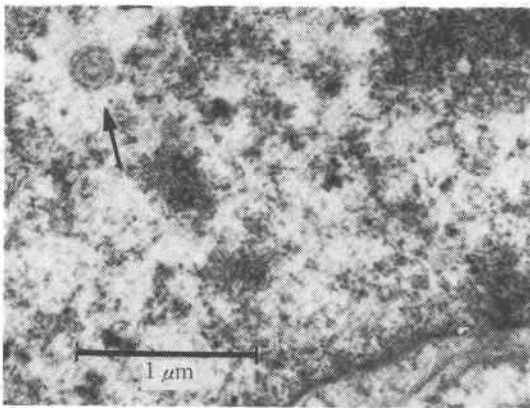
Type I 雲架状の微細線維で構成され、周辺に無構造の量を有する(矢印). ……腺腫 [No. 3 (#14)]



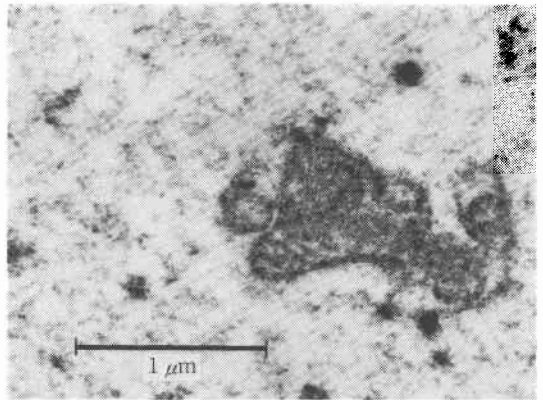
Type IV 二重ないし三重の被膜で包まれ、内部に直径約90nmの顆粒を含む. ……腺癌 [No. 1 (#1)]



Type II 微細線維が渦巻状あるいは同心円状に配列する(矢印). ……腺腫 [No. 3 (#14)]



Type V 微細線維と顆粒成分が混じり念珠状となり、それが複雑にからみ合う構造を呈する. ……腺癌 [No. 1 (#1)]



Type III 微細線維構造の内部に、直径約30nmの顆粒を含む. ……腺腫 [No. 3 (#14)]

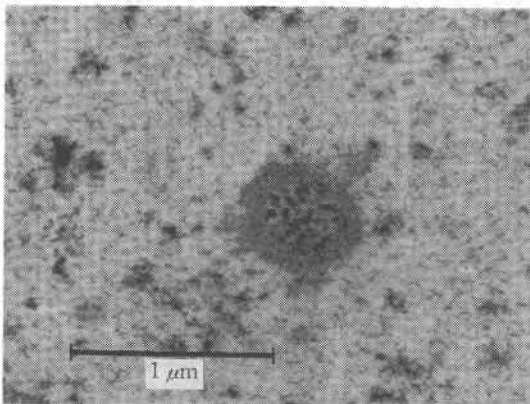


表3 隆起性病変における核内小体出現頻度

	病変 (Dog No.)	出現頻度 (%)	
		各病変	合計
過形成性 ポリープ	No. 1 (#4)	5.7 (6/105)	14.3 (42/293)
	No. 2 (#9)	17.5 (18/103)	
	No. 3 (#11)	21.2 (18/85)	
	No. 1 (#1)	5.3 (13/245)	
腺腫	No. 2 (#14)	18.4 (32/174)	12.1 (69/569)
	No. 3 (#14)	16.0 (24/150)	
	No. 1 (#11)	34.5 (30/87)	
腺癌	No. 2 (#11)	35.1 (33/94)	34.2 (103/301)
	No. 3 (#14)	33.3 (40/120)	
	No. 1 (#1)		

0.4cm(病変 No.2)と約0.6×0.5×0.4cm(病変 No.3)であった。以上の腺腫3病変は、おもに腺管絨毛状の組織像を呈した(図2)。

電顕像(図5,6)では、細胞は円柱状ないし立方状で、核は基底側に位置しているが、細胞の配列がやや不規則になっている。核は大きく、核小体も明瞭であるものが多い。粘液顆粒は減少し、ほとんど有しない細胞もある。短桿状または長桿状のミトコンドリアと粗面小胞体を中等量有し、遊離リボゾームが多い。微絨毛の発達は不良である。

腺腫における核内小体出現頻度(表3)は、3病変を合計すると12.1%(69/569)である。過形成性ポリープよりも低値をとり、特に#1においては5.3%ときわめて出現頻度が低かった。

### c) 腺癌

分化型腺癌3病変(#11, #14)を検索した。#11はENNG投与終了後31カ月目に胃を摘出した。この胃前庭部の前壁と小弯側に、各々大きさ約1.7×1.0×0.5cm(病変 No.1)と約0.5×0.5×0.5cm(病変 No.2)の山田分類III型で表面凹凸不整の病変を認めた。#14では、ENNG投与終了後6カ月目に胃切除を行い、胃体部前壁に約0.5×0.5×0.4cmの山田分類III型の病変(No.3)を認めた。以上の3病変は、分化型腺癌と診断され、#14においては脾動脈幹リンパ節に転移を認めた。

組織学的には乳頭状腺癌あるいは管状腺癌で代表像を図3に示す。腺管内腔を被覆する上皮は濃染し背が低く、核は円く大きく大小不同も認められ核の極性も乱れ、核小体は大きく明瞭である。基底膜も一部不明瞭になっている。

電顕像(図7,8)では、細胞は不定多角形のものも多く、核は大きく、著明な核小体を有する。粘液顆粒を比較的多く含むものもあるが、乏しいものが多い。腺腫でみられる桿状のミトコンドリアはほとんど認められず、大型で球状のものが多い。粗面小胞体を中等量有し、きわめて豊富な遊離リボゾームを持つ。微絨毛の発達は細胞により一定していない。また、時にannulate lamellae(AL)を有する細胞(図9)も散見される。

核内小体の出現頻度(表3)は、3病変の合計で34.2%(103/301)と高値を示した。3病変とも30%以上の出現頻度であり、過形成性ポリープ、腺腫のいずれの病変よりもはるかに高い値となっている。

### 3. 核内小体の種類について

一般的に核内小体の超微形態は、微細線維の円形構

造と、時にその内部に顆粒を含むという特徴を持っている。しかし、これまで述べてきた正常胃粘膜と隆起性病変に出現した核内小体は、同じ形態を有しているわけではない。観察された核内小体を詳細に検討し、顆粒成分の有無と、顆粒の大きさを基準にして、全ての核内小体を5種類に分類した。電顕像を図10に示す。

Type I: 直径0.4~0.6 $\mu$ mで雲架状の微細線維で構成され、周辺に無構造の明るい量を有している。

Type II: Type Iと同程度の大きさで、微細線維が渦巻状あるいは同心円状に配列する。

Type III: 直径0.6~1.0 $\mu$ mと大きく、微細線維構造の内部に約30nmの直径を有する顆粒を含む。顆粒の数は、数個から多数のものまで変異に富んでいる。

Type IV: Type IIIと同程度の大きさで、二重ないし三重の微細線維の被膜で包まれ、内部に直径約90nmの大きな顆粒を多数含む。顆粒の電子密度は一般に高いが、時に空胞化したようにみえるものもある。

Type V: 微細線維が小さな顆粒成分と混じり念珠状となり、これが複雑にからみ合うような構造となっている。

正常イヌ胃粘膜および実験腫瘍における、これら5種類の核内小体の種類別出現頻度を表4に示す。正常胃粘膜においては、Type I, II, IIIのみが出現し、Type IIIは9.2%と少ない。腫瘍性増殖ではなく腺窩上皮(表層粘液細胞)の過形成による過形成性ポリープでは、Type I, II, IIIのみが出現し、これは表層粘液細胞における種類と一致している。Type IVは腺腫と腺癌にのみ認められ、さらにType Vは腺癌だけに出現しているが、これは重要な所見と考えられる。

また核内小体を有する細胞は、ひとつの細胞に1ないし3個の核内小体を持ち、種類が異なることもある。この細胞1個あたりの、核内小体平均所有数を表5(A/B)に示した。正常胃粘膜では1.06であるが、過形成性ポリープ1.12, 腺腫1.25, 腺癌1.44としだいに多くなる傾向を認める。

表2, 3, 4をグラフにしたのが、図11である。

表6には、5種類の核内小体の直径を、平均値±標準偏差値で示した。Type IからType Vに移行するにつれ、直径が大きくなる傾向があり、とくにType IIIとIVはType IとIIより大型であることがわかる。なお、Type Vは不定形な構造であるため、その最大径を示した。

## IV 考 察

Nuclear BodyはDe Théら<sup>10)</sup>, Hinglais-Guillaudら<sup>11)</sup>によって報告された核内に存在する一定の形態を



表4 種類別の核内小体数と出現頻度 (%)

	核内小体 総数	I	II	III	IV	V
正常胃粘膜の各種細胞						
表層粘液細胞	27	13 (48.2)	11 (40.7)	3 (11.1)	—	—
副細胞	6	5	1	—	—	—
壁細胞	4	2	—	2	—	—
主細胞	1	1	—	—	—	—
Fibrillovesicular cells	1	—	1	—	—	—
EC細胞	4	4	—	—	—	—
幽門腺細胞	11	11	—	—	—	—
合計	54	36 (66.7)	13 (24.1)	5 (9.2)	—	—
隆起性病変						
過形成性ポリープ	47	31 (66.0)	6 (12.8)	10 (21.2)	—	—
腺腫	86	44 (51.2)	13 (15.1)	26 (30.2)	3 (3.5)	—
腺癌	148	60 (40.5)	46 (31.1)	23 (15.5)	10 (6.8)	9 (6.1)

表5 核内小体含有細胞の核内小体平均所有数 (A/B)

	A 核内小体総数	B 核内小体を有する 細胞総数	A/B
正常胃粘膜の各種細胞			
表層粘液細胞	27	26	1.04
副細胞	6	5	1.20
壁細胞	4	3	1.33
主細胞	1	1	1.00
Fibrillovesicular cells	1	1	1.00
EC細胞	4	4	1.00
幽門腺細胞	11	11	1.00
合計	54	51	1.06
隆起性病変			
過形成性ポリープ	47	42	1.12
腺腫	86	69	1.25
腺癌	148	103	1.44

備える小体で、安澄<sup>3)</sup>により“核内小体”と邦訳され、現在も用いられている。いろいろの正常細胞<sup>12)13)</sup>や病的組織細胞<sup>14)</sup>とくに腫瘍細胞<sup>15)16)</sup>の核内に存在することが報告されている。核内小体の機能や形態学的意義についての研究<sup>17)18)</sup>もあるが、不明な部分が多い。

正常イヌ胃粘膜の各種細胞の核内小体に関する研究は見当たらない。とくにENNG誘発実験イヌ胃腫瘍の

核内小体に関する研究は、本報告が始めてのものである。

正常イヌ胃粘膜にも3.7%と低頻度ながら核内小体が存在し、過形成性ポリープ14.3%、腺腫12.1%、腺癌34.2%であった。これら4者間における出現頻度について“割合の差の検定”を行い、[過形成性ポリープ]対[腺腫]においてのみ有意差はなく、ほかは相互間



表6 核内小体5種類の平均直径 直径(μm) Mean±SD(n)

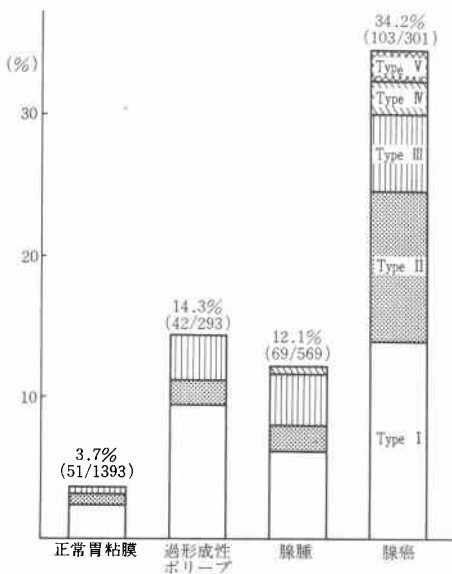
	I	II	III	IV	V*
正常胃粘膜の各種細胞					
表層粘液細胞	0.417 ± 0.12 (13)	0.567 ± 0.14 (11)	0.595 ± 0.08 (3)	—	—
副細胞	0.363 ± 0.07 (5)	0.536 (1)	—	—	—
壁細胞	0.387 ± 0.09 (2)	—	0.477 ± 0.06 (2)	—	—
主細胞	0.446 (1)	—	—	—	—
Fibrillovesicular cells	—	0.357 (1)	—	—	—
EC細胞	0.380 ± 0.06 (4)	—	—	—	—
幽門腺細胞	0.403 ± 0.09 (11)	—	—	—	—
合計	0.400 ± 0.10 (36)	0.548 ± 0.14 (13)	0.548 ± 0.10 (5)	—	—
隆起性病変					
過形成性ポリープ	0.545 ± 0.19 (31)	0.640 ± 0.22 (6)	0.746 ± 0.24 (10)	—	—
腺腫	0.540 ± 0.31 (44)	0.439 ± 0.20 (13)	1.079 ± 0.36 (26)	1.290 ± 0.37 (3)	—
腺癌	0.514 ± 0.21 (60)	0.524 ± 0.17 (46)	0.961 ± 0.29 (23)	0.929 ± 0.31 (10)	1.204 ± 0.46 (9)

\* Type Vは最大径を示す

において出現頻度に有意差 (p<0.01) を認めた。

核内小体の分類は Bouteille ら<sup>14)</sup>, Popoff と Stewart<sup>19)</sup>, Henry と Petts<sup>20)</sup>, Vázquez ら<sup>21)</sup>, 安澄<sup>3)</sup>, 計

図11 核内小体の病変別出現頻度と種類別出現頻度



良ら<sup>22)</sup>によっていろいろの組織について行われている。安澄<sup>3)</sup>は核内小体を機能の面から、蛋白合成の旺盛時に出現するものと退化過程中的の核に出現するものとに二大別している。ほかの研究者は、形態面から数種類に分類している。本研究における分類は形態的特徴により行った著者独自の分類であるが、ほかの研究者の分類と共通する部分もある。

Type I は simple type とも言われ、Bouteille ら<sup>14)</sup>, Popoff と Stewart<sup>19)</sup>, Vázquez ら<sup>21)</sup>, 計良ら<sup>22)</sup>も同様の所見を記載している。Smetana ら<sup>23)</sup>はこの型の核内小体を、核小体の nucleolar fibrillar center と関係があるとしている。

Type II は、Bouteille ら<sup>14)</sup>もタイプIIに分類しているが、Type I との間に移行像も認められ本質的には Type I と Type II は同類の核内小体と考えられる。

Type III は、内部に顆粒を有し Bouteille の分類のタイプIII, IVに相当し、Popoff と Stewart<sup>19)</sup>や Vázquez ら<sup>21)</sup>の type II に類似している。顆粒の直径は各報告で差があるが、全て50nm 以下である。

Type IV は、大きな顆粒となり Bouteille 分類のタイプVや Henry と Petts<sup>20)</sup>の complex 型に類似している。Henry と Petts<sup>20)</sup>はヒト胸腺を観察し、この型の核内小体は正常胸腺には出現せず、病的胸腺 (Myasthe-

nia gravis 合併時など)にのみ認められるとしている。本研究においても、Type IVは腺腫と腺癌にのみ認められたことはHenryの報告<sup>20)</sup>と類似性があり、興味深い所見である。

Type Vは、PopoffとStewart<sup>19)</sup>のtype IIIのみが相当する。彼らはBurkitt lymphomaから得られたvirusをハムスターの脳内に接種し、脳症状を呈した時期に脳を検索し、この型の核内小体が上衣細胞において多数発見されたと述べている。実験イヌ胃腫瘍においては、腺癌にのみ認められている。

以上より、Type I, II, IIIは、正常イヌ胃粘膜の各種細胞における正常の核内構造物と考えられ、他方Type IVとVは病的組織、本実験においては腫瘍性増殖をなす組織に出現するものと考えられる。

安澄<sup>3)</sup>は老人性角化症とBowen病の巨大核における研究で、核内小体の出現は核小体の代謝が活発になった結果であり、核内小体はリボソーム合成における核小体の機能を代行している、と述べている。さらに安澄は<sup>3)</sup>、退化性の核にも、ある特殊な形態の核内小体が出現することを指摘し、この型の核内小体を仁小体(Nucleolar body)とし区別しているが、本研究においては認められなかった。

ヒト胃ポリープの病理組織学的記載は、Borrmann<sup>24)</sup>およびKonjetuny<sup>25)</sup>によって始められ、その後Gieseler<sup>26)</sup>やMingとGoldman<sup>27)</sup>などによって組織学的分類が試みられてきた。本邦においては、中村(卓)<sup>4)5)</sup>により詳細な研究がなされている。中村<sup>4)5)</sup>は、ヒト胃ポリープを組織学的にI~IV型に分類しているが、本実験によって発生した隆起性病変のうち、過形成性ポリープは中村I型に、腺腫は中村IV型に対応する組織学的所見を有する。中村IV型ポリープは、大腸の腺腫性ポリープによく類似しており、中野と中村<sup>28)</sup>によると癌化率も高いが本質的には良性腺腫とされている。IV型ポリープはよく分化した腺癌ではないかという疑問が提起されることがあり、同様の疑問が実験イヌ胃腫瘍における腺腫と分化型腺癌との間に生ずることもまれではない。中村<sup>29)</sup>は、種々の組織学的所見によって、この問題に考察を加えている。

本研究においては、電顕的に分類された腺腫と分化型腺癌について電顕的に比較検討し、両者の相違点を更に明確にしようと試みた。

腺腫と分化型腺癌に共通する所見がある。核は大きく、核小体も明瞭で、粘液顆粒に乏しく、遊離リボソームは豊富である。しかし、以上の所見は腺癌において、すべての面でより著明になっている。ミトコンドリア

に関しては、腺腫では桿状のものが大部分であるが、腺癌においては球形大型で数が多い。また、本研究によって核内小体に関して明瞭な差異が認められた。第一に出現頻度に関して、腺腫における出現頻度12.1%(69/569)と腺癌の34.2%(103/301)との間に、 $p < 0.01$ において有意差を認めた。つぎに、5種類に分類した核内小体の分布に関して $X^2$ (Chi-square)テストを行い、やはり両者間に $p < 0.01$ ( $df = 3$ ,  $X^2 = 64.52$ )で有意差を認めた。また、Type Vの核内小体は、腺癌にのみ出現した。

そのほか、特殊な細胞小器官であるannulate lamellaeが腺癌にのみ認められたことも、重要な所見と考えられる。これらの電子顕微鏡的所見により、光顕的に分類された腺腫と分化型腺癌との間には、電顕的所見に明らかな相違が認められた。

ヒト胃のborder-line lesionは病理学的診断ならびに治療の選択にあたって、癌として扱うか、良性病変として扱うかの困難な二者択一を迫られることが少なくない。実験イヌ胃腫瘍における腺腫と腺癌の以上のような電顕的相違点、とくに核内小体の出現頻度ならびに形態の相違は、上述のヒト胃のborder-line lesionの診断においても貢献するところが大きいと期待できる。

## V 結 語

正常イヌ胃粘膜と実験イヌ胃腫瘍における核内小体出現頻度を求め、核内小体を5種類に分類した。

1. 正常イヌ胃粘膜の各種細胞の出現頻度は3.7%で、Type I, II, IIIのみを認める。
2. 過形成性ポリープでは、14.3%の出現頻度であるが、Type I, II, IIIのみが出現する。
3. 腺腫では、12.1%と低値をとるがType IVも出現する。
4. 分化型腺癌では、34.2%と最高値を示し、他に出現しないType Vを認める。
5. 以上より、過形成性ポリープ、良性腺腫、分化型腺癌の三者間には、超微形態上、とくに核内小体に関して明確な相違があることが認められた。

稿を終るにあたり、御校閲を賜った教室主任中村卓次教授、ならびに電子顕微鏡技術および所見に関して直接の御指導と御校閲を賜った群馬大学内分泌研究所形態部黒住一昌教授に深甚の謝意を表します。また、本研究に御協力をいただいた教室員各位、ならびに内分泌研究所形態部の各位に深謝いたします。

本論文の要旨の一部は、第13回日本臨床電子顕微鏡学会で発表した。

なお、本研究の一部は、厚生省がん研究助成金、小山班54-2によった。

### 文 献

- 1) Sugimura, T. and Fujimura, S.: Tumor production in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, *Nature*, 216 : 943-944, 1967.
- 2) Kurihara, M., Shirakabe, H., Murakami, T., et al.: A new method for producing adenocarcinomas in the stomach of dogs with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, *Gann*, 65 : 163-177, 1974.
- 3) 安澄権八郎：核の電顕像の診断学的価値, *細胞*, 220-237, 1974.
- 4) 中村卓次：胃ポリープ, *日本臨床*, 22 : 125-133, 1964.
- 5) 中村卓次：大腸の腺腫性ポリープに似た胃ポリープ, *日消会誌*, 68 : 1043, 1971.
- 6) Sato, T.: A modified method for lead staining for thin sections, *J. Electron Micr.*, 16 : 193, 1967.
- 7) Hammond, J.B. and Ladeur, L.: Fibrillovesicular cells in the fundic glands of the canine stomach, *Anat. Rec.*, 161 : 393-411, 1968.
- 8) Kurosumi, K., Shibasaki, S., Uchida, G., et al.: Electron microscope studies on the gastric mucosa of normal rats, *Arch. hist. jap.*, 15 : 587-624, 1958.
- 9) 竹下公矢：イヌ実験胃癌の電子顕微鏡的研究, *日消会誌*, 76 : 1080-1095, 1979.
- 10) De Thé, G.M., Riviére, M. et Bernhard, W.: Examen au microscope électronique de la tumeur VX2 du lapin domestique dérivée du papillome de Shope, *Bull Assoc. Franc. Etude Cancer*, 47 : 570-584, 1960.
- 11) Hinglais-Guillaud, N., Moricard, R. and Bernhard, W.: Ultrastructure des cancers pavimenteux invasifs du col utérin chez la femme, *Bull Assoc. Franc. Etude Cancer*, 48 : 283-316, 1961.
- 12) Sugimura, M., Ohtaishi, N., Kudo, N., et al.: Nuclear bodies in cells of various lymphatic organs, *Jap. J. Vet. Res.*, 17 : 55-66, 1969.
- 13) Klinick, G.H., Oertel, J.E. and Winship, T.: Ultrastructure of normal human thyroid, *Laboratory Investigation*, 2-22, 1970.
- 14) Bouteille, M., Kalifat, S.R. and Delarue, J.: Ultrastructural variations of nuclear bodies in human diseases, *J. Ultrastruct. Res.*, 19 : 474-486, 1967.
- 15) Robertson, D.M. and Maclean, J.D.: Nuclear inclusions in malignant gliomas, *Arch. Neurol*, 13 : 287-296, 1965.
- 16) Tonitti, G., Baschieri, L. and Salabe, G.: Papillary and microfollicular carcinoma of human thyroid, *Arch. Path.*, 84 : 601-614, 1967.
- 17) Krishan, A., Uzman, B.G. and Hedley-Whyte, E.T.: Nuclear bodies: A component of cell nuclei in hamster tissues and human tumors, *J. Ultrastruct. Res.* 19 : 563-572, 1967.
- 18) Simar, L.J.: Ultrastructure et constitution des corps nucléaires dans les plasmocytjs, *Z. Zellforsch.*, 99 : 235-251, 1969.
- 19) Popoff, N. and Stewart, S.: The fine structure of nuclear inclusions in the brain of experimental golden hamsters, *J. Ultrastruct. Res.*, : 347-361, 1968.
- 20) Henry, K. and Petts, V.: Nuclear bodies in human thymus, *J. Ultrastruct. Res.*, 27 : 330-343, 1969.
- 21) Vázquez, J.J., Ortuño, G. and Cervós-Navarro, J.: An Ultrastructural study of spheroidal nuclear bodies found in gliomas, *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.*, 5 : 288-293, 1970.
- 22) 計良恵治, 武田清一, 小川 清：ヒト甲状腺乳頭癌実質細胞中の核内小体, *日本臨床電子顕微鏡学会誌*, 12 : 321-332, 1979.
- 23) Smetana, K., Gyorkey, F., Gyorkey, P., et al.: Compact filamentous bodies of nuclei and nucleoli of human prostate gland, *Exptl. Cell Res.*, 64 : 133-139, 1971.
- 24) Borrmann, R.: *Geschwulste des Magens*, Henke-Lubarsch, *Handbuch d. spez. pathol. Anatomie u. Histologie*, 4 : 812-1054, 1926.
- 25) Konjetzny, G.E.: *Die Entzündung des Magens*. Henke-Lubarsch, *Handbuch d. spez. pathol. Anatomie u. Histologie*, 4 : 768-1116, 1928.
- 26) Gieseler, H.: *Zur Klinik u. Pathologie der Magenpolypen*. Langenbecks, *Arch. Chir.*, 299 : 637-653, 1962.
- 27) Ming, S. and Goldman, H.: A histological classification and its relation to carcinoma, *Cancer*, 18 : 721-726, 1965.
- 28) 中野眼一, 中村卓次：胃ポリープの癌化—とくにIV型ポリープについて—, *胃と腸*, 10 : 369-377, 1975.
- 29) 中村卓次：胃ポリープの病型—腺腫を中心に—, *最新医学*, 36 : 5-20, 1981.