

結腸間移植回腸上皮の組織学的, 粘液組織化学的 および細胞動態学的研究 —DMH 発癌との関連性について—

近畿大学第1外科

桂 康博 安富 正幸 松田 泰次
坂田 育弘 小川 雅昭 丸山 次郎

HISTOCHEMICAL AND CYTOKINETIC STUDIES IN TRANSPOSED ILEAL EPITHELIA WITH RELATIONSHIP TO DMH CARCINOGENICITY

Yasuhiro KATSURA, Masayuki YASUTOMI, Taiji MATSUDA
Ikuhiro SAKATA, Masaaki OGAWA and Jiro MARUYAMA
The 1st Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

DMH 発癌実験において癌がほとんど発生しないとされている回腸でも結腸間に移植することにより癌が好発すること, また移植回腸では好気性及び嫌気性菌叢の増加がみられることを報告した。そこで今回は Sprague-Dawley ラットを用い回腸を結腸間に有茎移植することによる回腸上皮の変化を組織学的, 粘液組織化学的, および³H-thymidine を用いた microautoradiography による検討を行った。その結果, 移植回腸では絨毛および腺窩の上皮細胞数はともに増加し, 組織学的に hyperplasia の像を呈した。HID-AB 染色では sialomucin 染色性の増強が認められ, また microautoradiography では標識率の増大, 増殖帯の上方への拡大がみられた。以上の所見は移植回腸に DMH 発癌が好発したという現象を支持するものである。

索引用語: 有茎回腸結腸間移植術, HID-AB 染色, 粘膜上皮細胞数, 細胞増殖帯, labeling index

I. はじめに

消化器癌としては胃癌に次ぐ頻度をもつ腸癌の大部分は大腸に発生し, 小腸癌は非常に少なく大腸癌のわずか1~2%といわれる。小腸粘膜の表面積は大腸の約10倍にも達するにもかかわらず小腸癌が少ない理由は, ①小腸粘膜自体の発癌性が少ないこと, ②腸内細菌叢が少ないため癌原性物質 (carcinogen) の産生が少ないこと, ③腸内容の通過が速いため carcinogen と粘膜との接触時間が短いこと, などがあげられている¹⁾。1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride²⁾ (以下 DMH と略す) を用いた実験腸癌でも, 大腸に好発し, 十二指腸および近位空腸には少数の発癌はあるが, 回

腸にはほとんど発生しないことが知られている²⁾⁻⁴⁾。Gennaro⁵⁾や Celik⁶⁾は小腸を結腸間に移植後 DMH あるいはその誘導体である azoxymethane を投与したが, 移植小腸には発癌しないことから小腸粘膜は carcinogen に対し発癌抵抗性があると結論している。しかし小川⁷⁾は DMH により移植回腸に大腸と同様に癌が多発したことを報告している。これらの報告の結果は移植回腸の発癌性に相反する結論を出している。このような大腸間移植回腸の発癌剤に対する差が何によるかを明らかにするために回腸の結腸間移植術を施行し, 腸管上皮の組織学的, 粘液組織化学的検索および³H-thymidine を用いた microautoradiography による細胞動態学的研究を行った。

II. 実験材料および方法

1. 実験動物, 8週齢の Sprague-Dawley (以下 SD

と略す) 系雄ラット (体重200~250g, 日本クレア) を使用した。室温23℃, 湿度50%, 12時間照明 (照明時間は7時から19時まで) の条件下で飼育し, ラット用飼料 CE-2 (日本クレア) と水道水を自由に摂取出来るようにした。

2. 手術方法 (図1)。回腸を結腸間に移植することによる回腸上皮の変化を観察する目的で, 次の2種類の手術を行った。すなわち,

a) 回腸結腸間移植術群: 回盲弁から20cmの回腸を長さ5cmにわたり切離して有茎遊離腸管とし, これを遠位側結腸間に移植した。

b) 回腸離断吻合術群 (偽移植術群): 回盲弁から20cmの回腸を長さ5cm離して2カ所で切離し, 移植せずにそのまま同部位にて再吻合した。これらの対照群として非手術群を作成した。腸管上皮の組織学的検索には, 術後6, 12, 18週目のラットを使用した。

2. 組織標本作成: 屠殺1時間前に³H-thymidine 0.5μCi/g (2Ci/mmol) を足背静脈より静注し, 屠殺後直ちに全腸管を切除して腸管膜附着反対側で開き肉眼的検索を行い, すばやく各検索腸管を採取し, 10%緩衝ホルマリン固定切片を作成した。各切片について以下に述べる方法を用いて HE 染色, high iron diamine-alcian blue (以下 HID-AB と略す) 染色, および microautoradiography を行った。

a) HID-AB 染色: 脱パラフィン後, HID 溶液 (蒸留水100ml, N,N'-dimethyl-m-phenyldiamin (HCl₂) 240mg, N,N'-dimethyl-p-phenyldiamin (HCl) 40 mg, FeCl₃ 溶液 (66.6% FeCl₃ · 6H₂O in 5% HCl) 3.2 ml) に20時間浸した。水洗後1%の alcian blue 染色 (pH 2.5) を30分間施行した。HID-AB 染色性を次の

4段階に分類し検討した。HID; ほとんど sulfomucin しか染まらないもの, HID>AB; sulfomucin と sialomucin がともに染まるが, sulfomucin 優位, HID<AB; sialomucin 優位, AB; ほとんど sialomucin しか染色されないもの, に分類した。

b) ³H-thymidine を用いた microautoradiography による細胞動態の分析: 脱パラフィン後1%氷冷過塩素酸に20分間浸し酸可溶性分画内の³H-thymidine を除去した。次に45℃に加温した2倍希釈 NR-M2乳剤 (小西六) を用い dipping を行った。4℃冷暗所で4週間露出させた後, 20℃コニドール X (小西六) 中で5分間現像処理, 20℃コニフィックス (小西六) で10分間定着し, hematoxylin-eosin 後染色を行った。腺管の中心を通る縦断像として認められる腺管について, 一側腺窩の上皮細胞の標識細胞数を調べた。標識細胞 (labeling cell) は核内の銀顆粒 (grain) が5個以上のものとした。腺窩を構成する上皮細胞を腺窩底部から絨毛上皮移行部まで図2のごとく10 segment に等分し, 各 segment の全上皮細胞数に対する標識細胞数の百分率をもって標識指数 (labeling index) とし, 切片1枚当たり7~15個の腺管について検索, その平均値を labeling index として算出した。

有意差の検定は student's t-test で行い p<0.05以下を有意と判定した。

III. 実験結果

屠殺したラットはすべて著明な腸管内容のうっ滞は

図1 手術方法

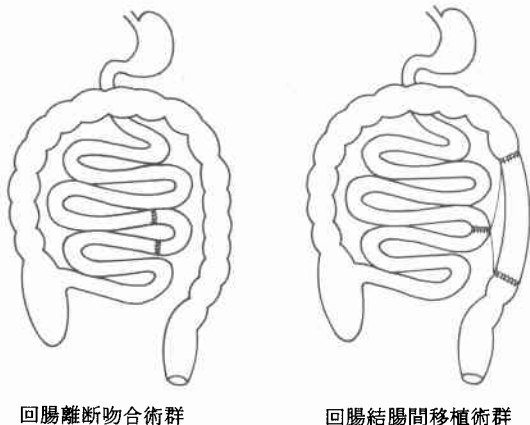
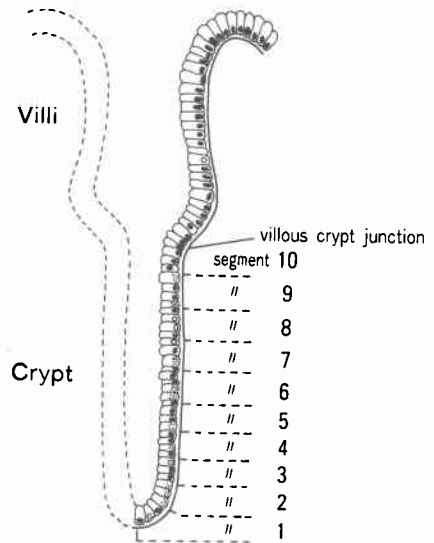


図2 腺窩上皮の区分



認められず、腹腔内臓器の病的所見も認めなかった。

1. 腸管粘膜の肉眼的所見：全腸管とも肉眼的に腫瘤形成は認めなかった。術後6週では吻合部の一部に粘膜欠損が見られたが、術後12週、18週では粘膜欠損部は確認されなかった。移植回腸には術後6週、12週、および18週とも粘膜欠損や炎症所見は認めなかった。

2. 組織学的所見：6週以降の移植回腸粘膜には、間質の浮腫、炎症性細胞浸潤など炎症性所見は認めず、正常回腸粘膜と差はなかった。吻合部は術後6週目のラットの一部分に粘膜欠損、再生上皮がみられたが、術後12週以降では粘膜欠損部は認めなかった。回腸の絨毛および腺窩を構成する上皮細胞数を経時的に比較すると図3のごとくである。まず絨毛上皮細胞数の平均値±標準偏差は非手術群では46±3.1個で、回腸離断吻合術群の術後6週、12週、18週では非手術群との間に有意差は認められなかった。これに対し回腸結腸間移植術群では、術後6週で66±7.9個、12週、18週でもおのおの66±4.3個、61±1.1個であって、いずれも非手術群の1.3倍となり、有意に増加した(6週 p<0.01, 12週 p<0.001, 18週 p<0.001)。一方、腺窩上皮細胞数では非手術群30±0.9個、偽移植である回腸離断吻合術群では、術後6週、12週、18週とも非手術群との間に有意差は認めなかった。これに対し、回腸結腸間移植術群では、術後6週で42±1.5個となり非手術群の約1.4倍に細胞数が増加し、12週、18週でもおのおの43±

3.2個、42±2.9個となり、6週とほぼ同じ細胞数に増加した(6週、12週、18週とも p<0.001)。

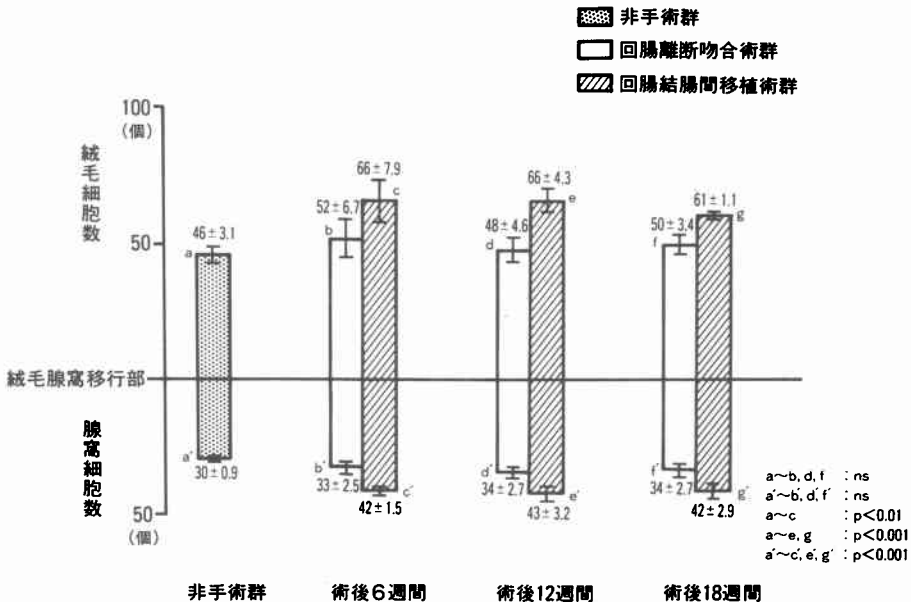
3. HID-AB染色：各手術群における回腸粘膜上皮のHID-AB染色性について検討した(表1)。絨毛上皮のHID-AB染色性は非手術群ではHID, HID>AB。回腸離断吻合術群では、術後経過日数に関係なくHID, HID>ABであり非手術群との差異は認めなかった。

表1 回腸粘膜上皮のHID-AB染色性

組織群		HID-AB染色性			
		HID	HID>AB	HID<AB	AB
非手術群		3	2		
回腸離断吻合術群	6週		3		
	12週		3		
回腸結腸間移植術群		1	2		
回腸結腸間移植術群	6週		3		
	12週		2	1	
移植術群				5	3

組織群		HID-AB染色性			
		HID	HID>AB	HID<AB	AB
非手術群		3	2		
回腸離断吻合術群	6週		5		
	12週		1	2	2
回腸結腸間移植術群		3	4	2	
回腸結腸間移植術群	6週		4	1	
	12週	3	3	4	1
移植術群				4	4

図3 回腸粘膜上皮細胞数の経時的変化



これに対し回腸結腸間移植術群の移植回腸では術後6週でHID>AB, 12週でHID>AB, HID<AB, 18週ではHID<AB, ABとAB好染性に変化した。一方, 腺窩上皮のHID-AB染色性は非手術群ではHID, HID>ABであるのに, 回腸離断吻合術群では術後6週でHID>AB, 12週および18週ではHID>AB, HID<AB, ABとなり, AB好染性に変化した。回腸結腸間移植術群でも術後6週HID>AB, HID<AB, 12週ですべてのパターンの染色性がみられ, 18週ではHID<AB, ABとなり, 回腸離断吻合術群と同様AB好染性に変化した。

4. microautoradiographyによる回腸上皮の細胞増殖動態: 回腸腺窩を構成する上皮細胞を底部から絨毛上皮移行部まで10等分し, microautoradiography (³H-thymidine)を用いて各segmentのlabeling index および増殖帯を測定し, 各手術群について比較検討した。非手術群, 回腸離断吻合術群, 回腸結腸間移植術群における標識率を表2に示す。腺窩全体の標識率を比較すると, 非手術群の回腸腺窩は19.1%であるが, 回腸離断吻合術では24.7~26.7%となり, さらに回腸結腸間移植術では27.6~30.8%と上昇している。腺窩下層1/2の標識率では手術群と非手術群の間で差は認められなかったが, 腺窩上皮の上層1/2であるsegment 6からsegment 10までの標識率では, 非手術群は1.1%であるのに対し回腸離断吻合術群では7.6~9.6%, さらに回腸結腸間移植術群では13.6~19.2%まで標識率が上昇しており, このため腺窩上皮全体としての標識率が増加していることになる。次に各実験群の標識率および増殖帯の変化を検討

表2 回腸腺窩上皮の標識率

術式 腺窩 上皮	非 手 術	回腸離断吻合術			回腸結腸間移植術		
		6週	12週	18週	6週	12週	18週
seg. 6~10 (%)	1.1	7.7	7.6	9.6	13.6	19.2	16.2
seg. 1~5 (%)	37.0	41.8	44.8	43.9	41.5	42.6	42.7
seg. 1~10 (%)	19.1	24.7	26.2	26.7	27.6	30.8	29.5

すると(図4), 標識細胞は, 非手術群ではsegment 1からsegment 6までの腺窩の下層部にみられるのに対し, 回腸離断吻合術群では, 術後6週, 12週, 18週で標識細胞の上限はsegment 8まで認められた。回腸結腸間移植術群では, 術後6週でsegment 8まで, さらに術後12週, 18週ではsegment 10まで上昇した。microautoradiography (³H-thymidine)による移植回腸上皮の組織像を図5に示す。非手術群回腸上皮にくらべ結腸間移植回腸上皮の標識細胞はcrypt上層部まで認められる。

IV. 考 察

DMHによる腸癌の発生は大腸に特異性が高く少数の腫瘤が十二指腸および近位空腸に発生するが回腸には発生しない^{2)~4)}。このようにDMH発癌が大腸に好

図4 回腸腺窩上皮の標識率および増殖帯

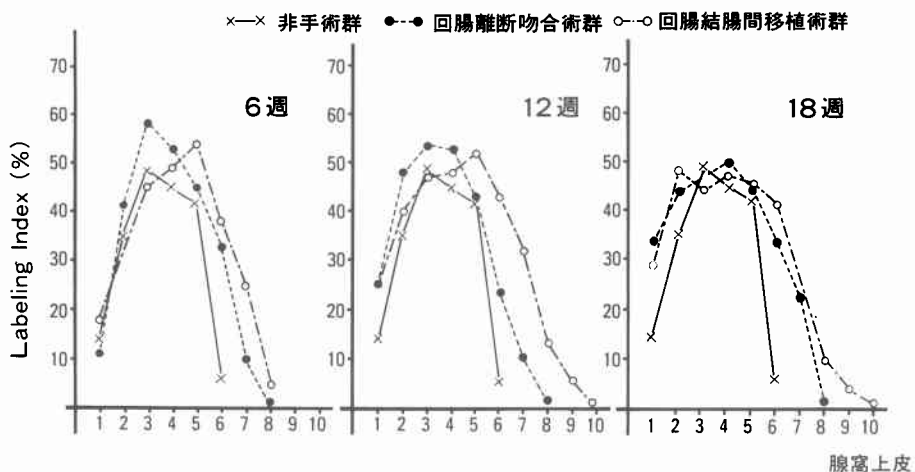
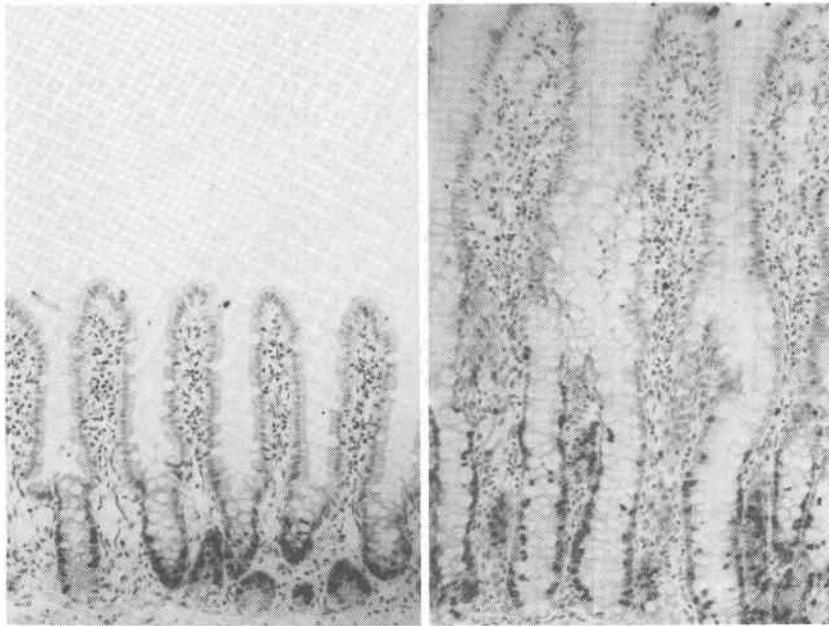


図5 回腸粘膜上皮の microautoradiograph.



非手術群

回腸結腸間移植術群

発する理由は、DMH そのもの大腸粘膜親和性にくわえて腸内細菌、大腸内容などが関与していると考えられている。小川⁷⁾は回腸結腸間移植術兼 DMH 投与により大腸のみならず移植腸管および腸管吻合部にも腫瘍が多発したと報告している。

腸吻合部に一致して腫瘍が発生する根拠については Williamson⁸⁾らの報告がある。腸吻合部では粘膜の欠損と修復・再生を繰り返し、DNA 合成が亢進しており、これが発癌に対し促進的に作用するというのである。Pozharisski⁹⁾、Furuya¹⁰⁾らは実験的に結腸の一部を結紮し、粘膜に非特異的な慢性潰瘍を作成することにより発癌が促進されることを示し、その理由としてこの結紮創周囲粘膜の³H-thymidine による labeling index が上昇することを報告している。Hagihara¹¹⁾らは酢酸を用いて急性大腸炎を作成し、ここに DMH 誘発発癌が多く発生することを報告しているが、これらの機序とも類似すると考えられる。ここで最も注目すべきに結果は結腸間に移植した回腸に腫瘍が多発したことである。Gennaro⁵⁾や Celik⁶⁾は小川らと同様 SD 系ラットを用い小腸の結腸間移植術を行い、それぞれ azoxymethane, DMH を投与して移植小腸の発癌性について検討しているが、結腸間に移植した小腸には腫瘍は発生しないことを報告しており、小川⁷⁾の結果

とは相反する。そこで本研究では、従来報告されていなかった結腸間移植回腸に腫瘍が多発した事実に着目し、移植回腸における腫瘍発生促進因子について検討を行うために発癌剤を投与せず結腸間移植回腸における粘膜上皮の組織学的変化について検討を行った。その結果、回腸離断吻合術群では絨毛および腺窩の上皮細胞数は変化しないが、回腸結腸間移植術群では非手術群と比較し絨毛上皮細胞数は約1.3倍に増加し、腺窩上皮細胞数は約1.4倍に増加した(図3)。小腸粘膜はその管腔内環境により4つのtypeの形態的变化をとることが知られている¹²⁾。すなわち、type 1は絨毛および腺窩上皮細胞数が減少する hypoplasia である。避腸栄養や self-emptying bypass のごとく腸管内に食物が通過しない状態でみられる。type 2は絨毛、腺窩の上皮細胞数がともに増加する hyperplasia である。これは寒冷環境下におくことによる多食状態あるいは小腸大量切除後の残存小腸で認められる。type 3は絨毛上皮細胞数は増加するが腺窩上皮細胞数が減少するもので管腔内を無菌状態にした場合にみられる粘膜構造である。type 4は絨毛上皮細胞数が減少するのに対し腺窩上皮細胞数は増加するもので coeliac 病、放射線照射、粘膜損傷を来す薬剤注入などの場合にみられる小腸粘膜上皮の変化はこの type である。腺窩上皮細

胞数の増加する type 2 と type 4 の発生因子についてみると, type 2 では, 小腸内栄養素の効果¹³⁾, 胆汁と膵液の影響¹⁴⁾, enteroglucagon¹⁵⁾, epidermal growth factor¹⁶⁾, gastrin¹⁷⁾などのホルモンがあげられる. type 4 では粘膜損傷による絨毛上皮細胞数の減少と, 絨毛上皮細胞数による腺窩上皮細胞数の feed back 機構¹⁸⁾が考えられている. 本研究で得た結腸間移植回腸粘膜上皮の変化は type 2 のパターンをとるが, その原因としては移植回腸の一過性血流障害後の回復期細胞増殖, あるいは腸内容とくに腸内細菌叢の変化による粘膜上皮の Hyperplasia が推定される. そこで, 回腸腺窩上皮の細胞動態を³H-thymidine による microautoradiography で調べた. 細胞動態を検討する上で注意すべきことは, ラット腸管上皮の再生には日内変動があり, 腺窩上皮の mitotic index や labeling index は時刻とともに周期的に変化することである¹⁹⁾²⁰⁾. そこで本研究ではこの変動を考慮して³H-thymidine の投与を日内変動の少ないとされている11時から15時の間に行った. 本研究結果では, 標識率は非手術群で19.1%であるのに対し, 回腸離断吻合術群26.7%, 回腸結腸間移植術群29.5%と, 手術群で標識率は上昇し, 特に回腸結腸間移植術群で最も高値を示した. 細胞増殖帯を比較すると非手術群では標識細胞は segment 1 から6まで, 回腸離断吻合術群で segment 1 から8まで, 回腸結腸間移植術群で segment 1 から10まで認められ, 特に結腸間に移植した回腸では増殖帯の表層への拡大は顕著であった. これらの研究結果からは結腸間移植回腸の腺窩上皮は組織学的に過形成を示し, ³H-thymidine による細胞動態学的検索でも標識率の増大と増殖帯の上層への拡大, つまり過形成病変でみられる所見をみとめた. このような hyperkinetic な変化は Lipkin²¹⁾の言う DMH 発癌実験において腫瘍の発生に先立って現われるいわゆる phase 1 の細胞増殖動態に似ている. すなわち Lipkin は phase 1 では腺窩細胞の上層部まで³H-thymidine の取り込みがみられ腫瘍発生のリスクが高くなると述べている. これらの変化は臨床的には家族性大腸ポリポージスの非腫瘍部²²⁾, 潰瘍性大腸炎²³⁾, 発癌実験では DMH のみならず MNNG (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) による過形成性粘膜内病変²⁴⁾においても同様に認められ, さらには発癌剤を投与せずに citrobacter freundii 処置²⁵⁾, 放射線照射²⁶⁾を行った場合, あるいは小腸切除術後などの場合にも粘膜上皮²⁷⁾²⁸⁾に hyperplastic な変化を来し, 細胞動態的には増殖帯の拡大や細胞周期

の短縮がみられる. この際 DMH を投与すると大腸の発癌性が増加することが知られている^{29)~32)}. 組織学的検索, および³H-thymidine を使用した細胞動態学的検索から判明した結腸間移植回腸における絨毛上皮細胞数の増加を伴う腸窩上皮細胞動態の亢進状態は, 発癌準備状態とも言える過形成性の変化であり, これに通常の小腸には発癌しない比較的少量の DMH を投与することにより癌が多発したと考えられる.

腸内細菌叢の腸管上皮あるいは発癌に及ぼす影響に関しては不明な点が多いが, 腸癌多発国民では腸内細菌量, 特に嫌気性菌が著しく増加しているといわれる. このような腸内細菌の変化が局所免疫, 腸上皮の細胞回転にも関与し, ひいては発癌とも関係するといわれる³³⁾. このように腸内細菌叢は大腸癌発生に重要な関係があることは以前より推測されているが³⁴⁾, どのようなメカニズムが発癌を促進しているかは不明である. 従来の腸内細菌叢の検索は排出された糞便中の細菌検索にとどまってお³⁵⁾³⁶⁾, 腸管の各部位ごとに発癌と腸内細菌叢の関係を調べた報告はみあたらなかった. 小川らは48時間絶食させたラットの腸管内容を嫌気性菌培養液で洗浄することにより腸管の各部位ごとの腸内細菌叢を検索する方法を考案した⁷⁾. この方法を用い各実験群における腫瘍発生部位と腸内細菌叢との関係について検討した結果, 好気性菌数は非手術回腸とくらべ離断吻合回腸では約20倍 ($p < 0.02$), 移植回腸では 6×10^2 倍 ($p < 0.001$) に増加し, 嫌気性菌数は非手術回腸とくらべ離断吻合回腸では約20倍 ($p < 0.05$), 移植回腸では 5×10^2 倍 ($p < 0.001$) に菌数が増加していた. 腫瘍は移植回腸には発生したが, 正常回腸および離断吻合回腸には発生がみられなかった⁷⁾ことを考えあわせると菌数の高い部分に一致して腫瘍発生率が高くなっている. さらにその増加数が 10^2 倍以上になると腫瘍発生に影響をおよぼすが, 20倍程度の増加では腫瘍発生に影響するにはいたらないとも考えられる.

次に大腸粘膜上皮の前癌性変化として粘液組織化学的变化があげられる. まず Barker ら³⁷⁾はヒト大腸癌組織中のシアル酸量が正常粘膜に比べ増加していることを見出した. 次いで Fillipe ら³⁸⁾は, ヒト大腸組織, ラット DMH 大腸腫瘍³⁹⁾を用い, 大腸粘膜の異型度が増すと sialomucin は増加すること, 癌周囲の正常粘膜では sulfomucin が減少し sialomucin が増加することを示し, これらの sialomucin 好染性粘膜を "transitional mucosa" と名づけ前癌病変とした. Kim ら⁴⁰⁾

は胎児の大腸組織が多量の sialomucin を含んでいることより、癌組織における sialomucin の増加は未熟な粘液産生の再現を示唆するものと結論づけている。さらに、Currie⁴¹⁾、Rios⁴²⁾らにより sialic acid は腫瘍細胞と抗体および免疫応答細胞との接触を阻害していると報告されている。本研究では各手術群の回腸粘膜上皮の mucin 分泌パターンは正常回腸では sulfomucin 優位であるが、回腸の結腸間移植術群と回腸離断吻合術群ではともに腺窩上皮は sialomucin 優位に変化し、絨毛上皮でも結腸間移植回腸では sialomucin 優位に変化している。これらの sialomucin 優位への変化は癌周囲の transitional mucosa の変化と似ているが、コントロール手術である回腸離断吻合術群の回腸腺窩でも同様の変化を認めることより、結腸間移植回腸に特異的なものでなく、手術操作による二次的な変化とも考えられる。しかし sialic acid が個体の免疫力を低下させる点を考えると、これらの粘液の変化は発癌と密接な関係があると考えられる。

以上の所見は形態学的、および細胞動態学的にも hyperplasia の所見であり、このことが DMH 発癌実験で移植回腸に癌が好発した原因であろうと考えられた。

V. 結 語

DMH 発癌実験で結腸間移植回腸に癌が好発した原因を解明するために結腸間移植術の回腸におよぼす影響を検索すべく結腸間移植回腸、離断吻合回腸および非手術回腸を比較検討し次の結果を得た。

- 1) 移植回腸の絨毛上皮および腺窩上皮の細胞数が増加した。
- 2) HID-AB 染色により、移植回腸上皮内粘液は AB 好染性に変化した。
- 3) 移植回腸腺窩上皮の microautoradiography により増殖帯の表層への拡大と標識率の増加がみられた。

本論文の要旨は第83回日本外科学会総会、第42回日本癌学会において発表した。また本研究の一部は昭和57年度文部省がん特別研究I(高山班)助成金、昭和58年度科学研究費補助金(一般研究C、課題番号58570524)によった。

文 献

- 1) 安富正幸：腸癌，亀田治男，武藤輝一編，消化器病學，東京，朝倉書店，1981，p515—534
- 2) Druckrey H：Production of colonic carcinomas by 1,2-dialkylhydrazines and azoxyalkanes. In: Burdette WJ Ed., Carcinoma of the colon and antecedent epithelium. Springfield Illinois, Charles C Thomas, 1970, p267—279
- 3) Martin MS, Martin F, Michiels R et al: An experimental model for cancer of the colon and rectum. *Digestion* 8 : 22—34, 1973
- 4) Ward JM: Morphogenesis of chemically induced neoplasms of the colon and small intestine in rats. *Lab Invest* 30 : 505—513, 1974
- 5) Gennaro AR, Villanueva R, Sukonthaman Y et al: Chemical carcinogenesis in transposed intestinal segments. *Cancer Res* 33 : 536—541, 1973
- 6) Celik C, Mittelman A, Paolini NS et al: Effects of 1,2-symmetrical dimethylhydrazine on jejunocolic transposition in Sprague-dawley rats. *Cancer Res* 41 : 2908—2911, 1981
- 7) 小川雅昭，桂 康博，安富正幸ほか：DMH 腸発癌に及ぼす腸内細菌叢の影響に関する研究。近畿大医誌 8 : 23—38, 1983
- 8) Williamson RCN, Bauer FLR, Terpstra OT et al: Contrasting effects of subtotal enteric bypass, enterectomy, and colectomy on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis. *Cancer Res* 40 : 538—543, 1980
- 9) Pozhariski KM: The significance of nonspecific injury for colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res* 35 : 3824—3830, 1975
- 10) Furuya K, Izumi K, Kumagai H et al: Effects of colonic ligation on the carcinogenesis by 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride in BALB/c mice. *Tokushima J Exp Med* 28 : 27—31, 1981
- 11) Hagihara PF: Experimental colitis as a promoter in large-bowel tumorigenesis. *Arch Surg* 117 : 1304—1307, 1982
- 12) Dowling RH: Small bowel adaptation and its regulation. *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 24 : 53—74, 1982
- 13) Jacobs LR, Bloom SR, Harsoulis P et al: Intestinal adaptation in hypothermic hyperphagia. *Clin Sci Mol Med* 48 : 14, 1975
- 14) Altmann GG: Influence of bile and pancreatic secretions on the size of the intestinal villi in the rat. *Am J Anat* 132 : 167—178, 1971
- 15) Bloom SR, Polak JM: The hormonal pattern of intestinal adaptation. A major role for enteroglucagon. *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 74 : 93—103, 1982
- 16) Al-Nafussi AI, Wright NA: The effect of epidermal growth factor on cell proliferation of the gastrointestinal mucosa in rodents. *Virchow Arch [Cell Pathol]* 40 : 63—69, 1982
- 17) Morin CL, Ling V: Effect of pentagastrin on the rat small intestine after resection. *Gas-*

- troenterology 75 : 224—229, 1978
- 18) Galjaard H, Meer-Fieggan W, Giesen J : Feedback control by functional villus cells on cell proliferation and maturation in intestinal epithelium. *Exp Cell Res* 73 : 197—207, 1972
 - 19) Sigdestad CP, Bauman J, Leshner SW : Diurnal fluctuations in the number of cells in mitosis and DNA synthesis in the jejunum of the mouse. *Exp Cell Res* 58 : 159—162, 1969
 - 20) Al-Dewachi HS, Wright NA, Appleton DR et al : Studies on the mechanism of diurnal variation of proliferative indices in the small bowel mucosa of the rat. *Cell Tissue Kinet* 9 : 459—467, 1976
 - 21) Lipkin M : Proliferative changes in the colon. *Am J Dig Dis* 19 : 1029—1032, 1974
 - 22) Deschner EE, Lipkin M : Proliferative patterns in colonic mucosa in familial polyposis. *Cancer* 35 : 413—418, 1975
 - 23) Bleiberg H, Mainguet P, Galand J et al : Cell renewal in the human rectum, In vitro autoradiographic study on active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 58 : 851—855, 1970
 - 24) 吉川宣輝, 安富正幸 : 大腸ポリープの増殖と隆起, 胃と腸 10 : 391—397, 1975
 - 25) Barthold SW : Autoradiographic cytokinetics of colonic mucosal hyperplasia in mice. *Cancer Res* 39 : 24—29, 1979
 - 26) Hagemann RF, Leshner S : Irradiation of the G. I. tract : Compensatory response of stomach, jejunum and colon. *Br J Radiol* 44 : 599—602, 1971
 - 27) McDermott FT, Roudnew B : Ileal crypt cell population kinetics after 40% small bowel resection. *Gastroenterology* 70 : 707—711, 1976
 - 28) Dowling RH, Gleeson MH : Cell turnover following small bowel resection and by-pass. *Digestion* 8 : 176—190, 1973
 - 29) Barthold SW, Beck D : Modification or early dimethylhydrazine carcinogenesis by colonic mucosal hyperplasia. *Cancer Res* 40 : 4451—4455, 1980
 - 30) Rithards TC, Tacha DE : Effects of sublethal irradiation on changes in crypts of the mouse colon during treatment with 1,2-dimethylhydrazine. *JNCI* 69 : 693—697, 1982
 - 31) Oscarson JEA, Veen HF, Ross JS et al : Ileal resection potentiates 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic carcinogenesis. *Ann Surg* 189 : 503—508, 1979
 - 32) Scudamore CH, Freeman HJ : Effects of small bowel transection, resection, or bypass in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat intestinal neoplasia. *Gastroenterology* 84 : 725—731, 1983
 - 33) 光岡知足 : 腸内細菌叢の話. 岩波書店, 東京, 1978
 - 34) 金沢暁太郎, 島田 馨 : 大腸細菌叢, <特集>大腸疾患. 総合臨 26 : 1042—1050, 1977
 - 35) 井上敏直 : 大腸手術後の各種人工肛門および吻合術における腸内細菌叢の変化. 日消外会誌 13 : 23—34, 1980
 - 36) 田村和臣, 西山洋周, 大野忠嗣ほか : 食餌成分と腸内細菌叢. 最新医 33 : 2017—2025, 1978
 - 37) Barker SA, Stacey M, Tipper DJ : Some observations on certain mucoproteins containing neuraminic acid. *Nature* 184 : 68—69, 1959
 - 38) Filipe MI : Value of histochemical reactions for mucosubstances in the diagnosis of certain pathological conditions of the colon and rectum. *Gut* 10 : 577—586, 1969
 - 39) Filipe MI : Mucous secretion in rat colonic mucosa during carcinogenesis induced by dimethylhydrazine. A morphological and histochemical study. *Br J Cancer* 32 : 60—77, 1975
 - 40) Kim YS : Glycoprotein alteration in human colonic adenocarcinoma. In : *Mucous in Health and Disease*. Edited by M Elstain, DV Park New York, Plenum Press, 1977, p443—468
 - 41) Currie GA, Bagshawe KD : The role of sialic acid in antigenic expression. Further studies of the landschütz ascites tumor. *Br J Cancer* 22 : 843—853, 1968
 - 42) Rois A, Simmons RL : Immunospecific regression of various syngeneic mouse tumors in response to neuraminidase-treated tumor cells. *JNCI* 51 : 637—744, 1973