

ラットの結腸間有茎移植回腸上皮における細胞動態学的研究 —Dimethylhydrazine 発癌の促進要因について—

近畿大学第1外科

桂 康博 松田 泰次 丸山 次郎
小川 雅昭 坂田 育弘 安富 正幸

CELL KINETIC STUDY ON TRANSPOSED PEDICLED SEGMENTS OF THE ILEUM BETWEEN THE COLONIC LOOPS IN RATS —ANALYSIS OF PROMOTING FACTORS IN DMH CARCINOGENICITY ON ILEAL MUCOSA—

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

ラットを用いた DMH 発癌実験では発癌しない回腸でも結腸間に有茎移植することにより癌が好発する。この発癌性亢進の原因究明のため DMH 非投与ラットの腸管上皮における細胞動態を解析した。その結果、結腸間移植回腸では偽移植回腸にくらべ mitotic index が増加し、細胞周期時間および DNA 合成期時間が軽度延長、growth fraction は軽度増加した、migration rate は1.4倍に増加し、transit time は6.2時間短縮した。以上より回腸粘膜上皮は結腸間に移植されることにより細胞動態学的に hyperplasia の所見を呈し、このことが DMH 発癌に対し促進的に作用したと考えられた。

索引用語：有茎回腸結腸間移植術、細胞周期 (cell cycle)、growth fraction、細胞移動 (cell migration)

I. はじめに

ラットを用いた1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride (DMH) 腸癌実験ではおもに大腸に発癌し、時には十二指腸、近位空腸にも発生するが回腸発癌はきわめてまれである¹⁾²⁾。この臓器特異性の解明のために Gennaro³⁾や Celik⁴⁾は小腸 segment の結腸間移植術を行った後に DMH やその誘導体である azoxymethane (AOM) による発癌実験を行い、移植小腸には発癌が認められないことから小腸粘膜上皮は発癌剤に抵抗性があり、結腸粘膜には感受性があると述べている。ところがほぼ同様の回腸結腸間移植術後 DMH 発癌を行った小川⁵⁾、安富⁶⁾は移植回腸に癌が発生したことを報告し、Gennaro³⁾や Celik⁴⁾と逆の結論を出している。さらにわれわれは結腸間に移植した回腸上皮は発癌剤を併用せずとも絨毛および腺窩の延長と細胞数の

増加が認められ、³H-thymidine (³H-TdR) による microautoradiography で labeling index (LI) の増加、細胞増殖帯が上方へ拡大することを報告した。

本稿では結腸間に移植され、結腸と同様の管腔内環境におかれた回腸粘膜上皮細胞の細胞動態を調べ発癌との関連性を検討した。このため³H-TdR uptake による pulse labeling 法により細胞周期、細胞移動の諸因子を解析した。

II. 実験材料および方法

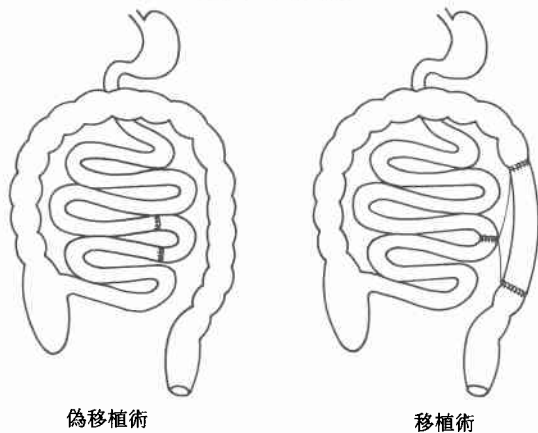
1. 実験動物

8週齢の Sprague-Dawley (SD) 系雄ラット (体重 200~250g 日本クレア) を使用した。室温23°C、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できるようにした。

2. 手術方法

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、エーテル麻酔下、無菌操作で腹部

図1 手術方法



正中切開を加え、次の2種類の手術を行った。(図1)。

a) 回腸結腸間移植術(移植術): 30匹のラットを用いて回腸末端から20cmの回腸を5cmの長さに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(偽移植術): 30匹のラットを用いて回腸末端から20cmの回腸を長さ5cm離して有茎回腸係蹄をつくり、これを移植せずにそのまま同部位にて再吻合した。腸管吻合は4-0 chromic catgutを用い、1吻合あたり8~10カ月に全層結節縫合を行った。これらの対照として手術を行わない正常群30匹をもうけた。

3. 細胞動態の解析

各手術後20週経過したラットを用いた。mitotic index (MI) は各群ラット10匹づつを用い hematoxylin-eosin 染色標本においてラット1匹ごとに10腺窩につき検索し、1腺窩あたりの上皮細胞数に対する分裂期細胞数の百分率を出し、その平均値であらわした。ラットの足背静脈より $^3\text{H-TdR}$ (Amersham international limited, special activity 2Ci/mmol) を $0.5\mu\text{Ci/g}$ 注入後屠殺、ただちに検索する回腸を採取し、10%緩衝ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作成した。脱パラフィン後1%氷冷過塩素酸に浸し、酸可溶性分画内の $^3\text{H-TdR}$ を除去して、 45°C に加温したNR-M2乳剤(小西六)を用い dipping を行った。冷暗所で4週間露出後、Konidol-X(小西六)で現像、Kondifix(小西六)で定着処理を行い、hematoxylin で後染色を行った。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標識細胞数を調べ、標識細胞(labeling cell)は核内の銀顆粒(grain)が5個以上のものを陽性とした。細胞周期(cell cycle)を求めるために $^3\text{H-TdR}$ 注入後

経時的(0.5, 1, 1.5, 2~10時間まで1時間ごと、以後2時間ごと24時間まで)に屠殺し、microautoradiograph を作製した。各組織切片における腺窩上皮の分裂期細胞(mitotic cell)を300個観察して mitotic cell 中の labeling cell を数え、この比率から Gilbert⁷⁾の方法により標識分裂指数(percent labeled mitosis, 以下 PLM と略す)曲線を作成し、細胞周期時間(cell cycle time, Tc)およびその各期時間を求めた。PLM 曲線で $^3\text{H-TdR}$ 投与後、分裂像の50%が標識されるまでの時間を G_2 期時間(TG_2)、最初の上行脚と下行脚上でそれぞれ50%の分裂細胞が標識されている点の間隔をS期時間(Ts)、最初の上行脚と2度目の上行脚でそれぞれ50%の分裂細胞が標識されている点の間隔をTcとした。 G_1 期時間+M期時間(TG_1+Tm)はTcから $Ts+TG_2$ を除いて求めた。さらに Baserga⁸⁾の方法により growth fraction (GF) を算出した。

粘膜上皮の細胞移動検索のために $^3\text{H-TdR}$ 注入後経時的(1時間、10時間以後100時間まで10時間ごと)に屠殺して microautoradiograph を作製、各時間ごと10腺管について最高位にある labeling cell の腺窩底からのレベルを数え腺管上皮細胞数に対する百分率を renewal rate⁹⁾とし、その平均値(Y)と $^3\text{H-TdR}$ 投与後の時間(X)の間で相関係数および回帰直線方程式($Y=aX+b$)を求めYが100のときのX値を transit time (TT)として算出した。さらに上皮細胞は腺管内を均一速度で絨毛先端まで移動するものと仮定して1時間あたりの細胞移動率(migration rate, MR)を求めた。有意差検定は 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

1. mitotic index (MI) の変動

MIの平均値±標準偏差は正常回腸 3.1 ± 0.6 、偽移植回腸 3.2 ± 0.7 、移植回腸 3.9 ± 0.7 、結腸 0.7 ± 0.5 であった。移植回腸では正常回腸($p<0.02$)、偽移植回腸($p<0.05$)に比べ有意に高値を示した。また結腸は正常回腸($p<0.001$)の約1/5と低値であった(表1)。

2. percent labeled mitosis (PLM) 曲線の解析

正常回腸粘膜上皮の PLM 曲線(図2a)は $^3\text{H-TdR}$ 投与後1時間より急峻な立ち上がりを示し、第1波ピークは1.5時間から6時間まで、第2波ピークは17時間から19時間にみられた。これより得た Tc は13.8時間、 TG_2 1.1時間、 Ts 6.2時間、 TG_1+Tm 6.5時間であった。偽移植回腸の PLM 曲線(図2b)では第1波ピークが1.5時間から6時間まで、第2波ピークが17時

表1 腺窩上皮細胞の mitotic index (MI)*

| 実験群 | M.I.* (%) |
|-----------------|---------------|
| 正常回腸 n = 10 | 3.1 ± 0.6 ** |
| 偽移植回腸 n = 10 | 3.2 ± 0.7 * |
| 移植回腸 n = 10 | 3.9 ± 0.7 |
| 正常結腸 n = 10 | 0.7 ± 0.5 *** |

* M.I. = $\frac{\text{No. labeled cells}}{\text{No. crypt cells}} \times 100$
 移植回腸との間に
 P < 0.05, *
 P < 0.02, **
 正常回腸との間に
 P < 0.001, ***

間から19時間にあり正常回腸とほぼ近似した曲線となり Tc 14.0時間, TG₂ 1.1時間, Ts 6.3時間, TG₁+TM 6.6時間であって, Tc およびその各期時間とも正常回腸とほとんど差はなかった. 移植回腸の PLM 曲線(図 2c) では第1波ピークが1.5時間から6.5時間まで, 第2波ピークが18時間から20時間にあり, 正常回腸の PLM 曲線に比べ第1波ピークがやや長くなり, 第2波ピークが右側に認められた. この曲線より Tc 14.8時間, TG₂ 1.3時間, Ts 6.9時間, TG₁+TM 6.6時間が求められ, 移植回腸の Tc は正常回腸に比べ1.0時間, 偽移植回腸と比べ0.8時間それぞれ延長したが, これは Ts が延長したためである. 結腸の PLM 曲線(図 2d) では第1波ピークが2.0時間から8.5時間まで, 第

表2 腺窩上皮細胞の細胞周期時間および各期時間

| 実験群 | TG ₂ (hr) | Ts (hr) | TG ₁ +TM (hr) | Tc (hr) |
|-------|----------------------|---------|--------------------------|---------|
| 正常回腸 | 1.1 | 6.2 | 6.5 | 13.8 |
| 偽移植回腸 | 1.1 | 6.3 | 6.6 | 14.0 |
| 移植回腸 | 1.3 | 6.9 | 6.6 | 14.8 |
| 正常結腸 | 1.7 | 9.7 | 8.6 | 20.0 |

2波ピークが24時間から26時間にあり, 正常回腸の PLM 曲線に比べ第1波ピークが延長し, 第2波ピークが著しく右側に出現している. これより得た Tc は 20.0時間, TG₂ 1.7時間, Ts 9.7時間, TG₁+TM 8.6時間であり, 正常回腸に比べ Tc では6.2時間長く, TG₂では0.6時間, Ts では3.5時間, TG₁+TM では2.1時間それぞれ長くなり, とりわけ Ts が56%長くなっている(表2).

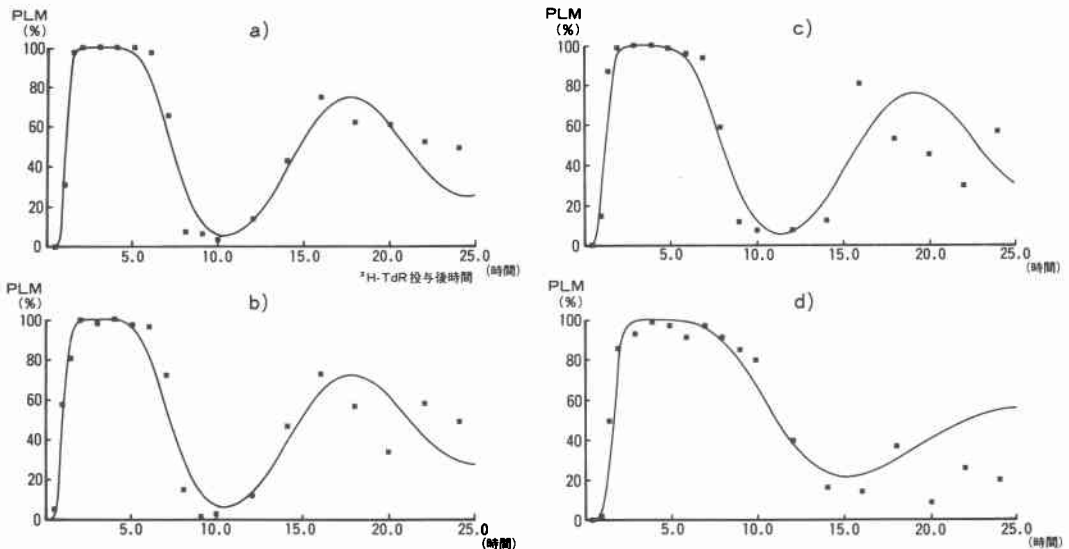
3. Growth fraction (GF) の変動

GF は正常回腸0.43, 偽移植回腸0.59, 移植回腸0.63, 結腸0.30であつた. 腺窩細胞のうち細胞回転に入る細胞は結腸が最も少なく, 正常回腸は結腸の1.4倍であつた. 手術群ではさらに高値で, 移植回腸では約2/3の細胞が増殖に参与している(表3).

4. transit time (TT), migration rate (MR) の変動

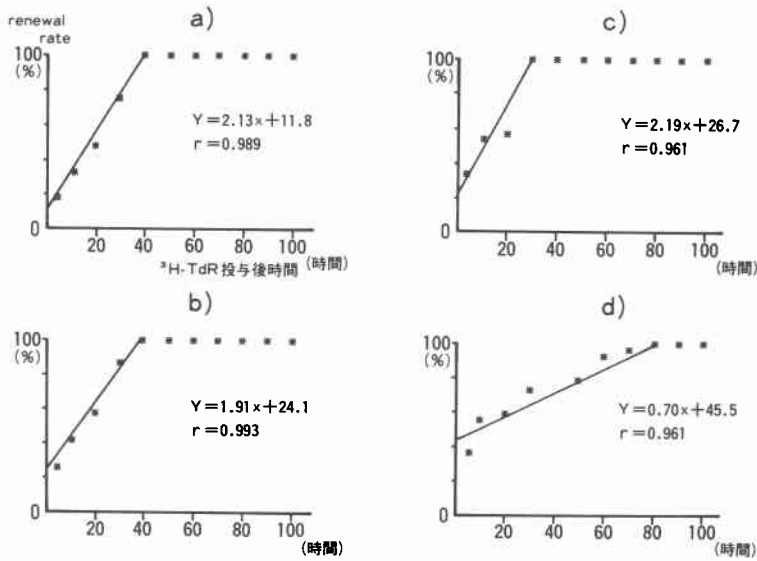
TT は正常回腸(図 3a)では回帰直線 Y=2.13X+11.8, 相関係数 r=0.989から41.4時間, 偽移植回腸(図

図2 percent labeled mitosis (PLM) 曲線



a) 正常回腸, b) 移植回腸, c) 偽移植回腸, d) 正常結腸

図3 腺管上皮細胞の renewal rate



a) 正常回腸, b) 移植回腸, c) 偽移植回腸, d) 正常結腸

表3 腺管上皮細胞の growth fraction (GF)

| 実験群 | G.F. |
|-------|------|
| 正常回腸 | 0.43 |
| 偽移植回腸 | 0.59 |
| 移植回腸 | 0.63 |
| 正常結腸 | 0.30 |

表4 腺管上皮細胞の transit time (TT) および migration rate (MR)

| 実験群 | T.T.(hr) | M.R.(cells/hr) |
|-------|----------|----------------|
| 正常回腸 | 41.4 | 1.5 |
| 偽移植回腸 | 39.7 | 1.5 |
| 移植回腸 | 33.5 | 2.1 |
| 正常結腸 | 77.9 | 0.3 |

3b)では $Y = 1.91X + 24.1$, $r = 0.993$ から 39.7時間, 移植回腸 (図 3c) では $Y = 2.19X + 26.7$, $r = 0.961$ から 33.5時間, 結腸 (図 3d) では $Y = 0.70X + 45.5$, $r = 0.961$ から 77.9時間であった。正常回腸の TT を 100 とすると偽移植回腸では 96, 移植回腸では 81 と短縮し, 結腸では 188 となり絨毛がないのかかわらず正常回腸の約 2 倍の時間を要した。MR は正常回腸 1.5 cells/時間, 偽移植回腸 1.5 cells/時間, 移植回腸 2.1 cells/時間, 結腸 0.3 cells/時間であった。MR を正常回腸に比較すると偽移植回腸では差はなく, 移植回腸では 1.4 倍に増加し, 結腸では 0.2 倍であった (表 4)。

IV. 考 察

Gennaro³⁾や Celik⁴⁾の報告以来小腸粘膜は DMH や AOM などの発癌剤に対し抵抗性があるとされてきた。しかし小川⁵⁾や安富⁶⁾らは SD ラットの回腸 segment を結腸間に有茎移植した後, DMH 10mg/kg/週

を 16 週間投与した結果, 大腸のみならず移植回腸および吻合部にも癌が発生したことを報告した。これら移植小腸の発癌性が相反する結果となった原因を解明するために結腸間移植を行い DMH 非投与で移植回腸粘膜の変化を検索した。その結果, 移植回腸の絨毛および腺窩の上皮細胞数は正常回腸に比べ約 1.4 倍に増加し, ³H-TdR による microautoradiography を用いて LI を調べると正常回腸は 19.1% であるのに対し移植回腸では 27.6~30.8% と上昇した。さらに細胞増殖帯は正常回腸では腺窩中下層にあるが, 移植回腸では, 上限が絨毛腺窩移行部まで拡大した。これらの変化は hyperplasia を示す所見であり, Lipkin¹⁰⁾の DMH 発癌過程の phase 1 に相当し, 発癌促進的な変化である。類似の変化が大腸癌発生の high risk である家族性大腸ポリポージスの非腫瘍部¹¹⁾, 潰瘍性大腸炎¹²⁾においてみられ, 実験的には無菌ラットの citrobacter freun-

dii 処置¹³⁾, 放射線処置¹⁴⁾, 小腸切除後の残存腸粘膜上皮¹⁵⁾などでも認められ, この際 DMH を投与すると大腸の発癌性が增大することが知られている^{16)~18)}. 回腸を結腸間に移植することにより回腸粘膜上皮の LI が増加し, 増殖帯の拡大を認めたが, 逆に結腸 segment の回腸間移植実験を行った Clair¹⁹⁾らは移植結腸の上皮細胞数は変化せず, LI もコントロール結腸と差をみとめないことから結腸粘膜上皮は管腔内環境の変化に耐性があると述べている. しかし Philipson²⁵⁾らは回腸 segment を空腸や結腸間あるいは膀胱に移植すると移植回腸の粘膜上皮形態は容易に変わる特性があり, その原因として管腔内環境の変化が最も重要な因子であると述べている. さらに小川⁵⁾は結腸間移植回腸内の細胞叢は正常回腸内に比べ増加することを指摘している. これらのことより結腸内管腔環境は小腸内よりも腸管粘膜上皮の細胞動態に及ぼす影響は大であると考えられる. そこで本稿では結腸内管腔環境におかれた回腸粘膜上皮の細胞動態がどのように変化するかを細胞周期, 細胞移動の諸因子につき解析を行い偽移植回腸, 正常回腸および結腸と比較検討した. *in vivo* での細胞周期の解析はおもに pulse labeling method と持続標識法 (continuous labeling method) が用いられているが, 後者は細胞周期の各期時間の精度が低い. 前者では実験腫瘍細胞などによくみられる TG_1 のばらつきが大きい場合には PLM 曲線の第 2 波が現われず細胞周期は解析できない²¹⁾. 本実験では pulse labeling 法を採用したが, ラットの移植回腸粘膜の個々の細胞が均一化した増殖を行ったため第 2 波の描出が可能となったと考える. その結果正常回腸では TG_2 1.1 時間, Ts 6.2 時間, $TG_1 + TM$ 6.5 時間, Tc 13.8 時間であった. これらの値は本実験と同系ラット回腸を用い pluse labeling 法で測定した McDermott¹⁵⁾の結果 TG_2 1.4 時間, Ts 6.4 時間, TG_1 3.7 時間, Tc 11.5 時間, Loran & Crocker²²⁾の結果 Ts 7.8 時間, Tc 8.9 時間に比べいくぶん値が異なった. これは実験条件の差のみならず, PLM 曲線の作図の差によるものであり, 本実験では Bilbert 法に準じ各測定値と作図した曲線の平均平方誤差が最小な曲線を採用したため, より正確な PLM 曲線が得られたと考えている. 偽移植回腸では Tc およびその各期時間すべてにおいて正常回腸との間に差を認めなかった. 移植回腸の Tc は正常回腸, 偽移植回腸より約 1 時間延長したがこれは Ts が延長したことによる. ヒト大腸癌では癌近傍の健常大腸に比べ Ts が延長している²³⁾²⁴⁾. げっ歯類を用

いた実験大腸癌でも Ts の延長がみられる²⁵⁾. しかし潰瘍性大腸炎¹²⁾, 家族性大腸ポリポージス²⁶⁾, DMH 投与による腫瘍発現前の状態²⁷⁾では Ts の延長はみられない. 一方 *citrobacter freundii* で作成した hyperplasia では Ts の延長が認められている¹³⁾. Ts の延長は異型性の強い組織の標識パターンであるが germ free¹⁸⁾, 蛋白欠乏状態²⁹⁾でも Ts の延長がみられる. これらは組織の異型型とは別に, 細胞破壊が少なく細胞新生の刺激が少ないことから, DNA 合成率が低下したためとされている. 本実験の移植回腸に軽度の Ts の延長がみられるのは hyperplasia に関係あるものと考えられる.

Baserga³⁰⁾は総説のなかで生長の速い腫瘍でも正常組織に比べ Tc は長くなっていることが多いことから腫瘍の生長には Tc が短縮する必要はなく, むしろ GF の増加が重要であると述べている. 移植回腸の GF は 0.65 で正常回腸の 1.5 倍であり細胞増殖に関与する細胞が増加し, G_0 期あるいは非増殖性成熟細胞が減少したことが示された. 移植回腸のように増殖刺激が加わった際に G_0 期細胞は増殖相に入って細胞増殖帯が拡大するものと考えられる. 小腸粘膜上皮の分裂と増殖は腺窩底部で行われ Paneth 細胞以外の上皮細胞は腺窩の深部で 2~3 回の分裂をおこし, 絨毛に向けてエスカレーター式に移動し, 最終的に絨毛先端から管腔内に脱落するいわゆる pipe line system の turn over をとっている³¹⁾. この腺窩から絨毛への MR を各群で比較すると移植回腸の MR は正常回腸, 偽移植回腸のそれぞれ約 1.4 倍に亢進している. さらに移植回腸の TT は正常回腸より約 8 時間, 偽移植回腸より約 6 時間短縮している. MR の亢進と TT の短縮は腺窩での細胞増殖が増大した結果, 腺窩から絨毛へ移行してくる細胞が増加したためである. 細胞増殖の少ない飢餓状態や glucagon 投与時³²⁾, germ free の²⁸⁾状態では MR は低下し, 細胞増殖の旺盛な hyperplasia¹³⁾, 潰瘍性大腸炎³³⁾, caeliac 病³⁴⁾では MR は亢進することが証明されており MR は細胞増殖率に比例する. 一方腺窩で増殖した細胞の約半数が増殖細胞として腺窩にとどまり, 半数の細胞が絨毛へ向って migration をおこすが, 増殖がさかんな場合は腺窩にとどまる細胞数の増加と腺窩の延長つまり hyperplasia を呈する.

結腸と回腸の粘膜上皮の細胞動態には大きな差がある. すなわち結腸腺窩上皮の MI は正常回腸の 0.2 倍の低値であり, 結腸の GF は正常回腸の 0.7 倍である. 結腸の Tc は正常回腸の 1.4 倍と長く, その各期時間をみ

でも TG_2 は1.5倍, Ts は1.6倍, $TG_1 + TM$ は1.3倍になっている。 TT は1.9倍, MR は0.2倍であり結腸腺窩上皮の migration は遅い。以上の成績から、結腸間に移植され、結腸と同様の管腔内環境下におかれたにもかかわらず、回腸粘膜上皮は細胞動態からみて大腸化することはなく、もとの回腸としての性格を保ち、むしろ細胞動態では hyperplasia の像を呈することによって移植回腸に発癌が促進されたと考えられる。

V. 結 語

結腸間移植が回腸粘膜上皮に与える影響に関してラットを用いた実験で検討し次の結果を得た。

1) 移植回腸の MI は正常回腸 ($p < 0.02$), 偽移植回腸 ($p < 0.05$) に比べ高値を示した。結腸の MI は正常回腸 ($p < 0.001$) より低値であった。

2) 移植回腸の Tc は正常回腸, 偽移植回腸に比べそれぞれ約1時間延長したがこれは Ts が延長した結果である。移植回腸はもとの回腸に類似した細胞回転をとり細胞動態的に結腸化はしない。

3) 移植回腸では GF, MR が増加, TT が短縮し, 細胞動態的に hyperplasia の像を呈した。結腸では GF, MR ともに低値で TT は高値であった。

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) Martin MS, Martin F, Michiels R et al: An experimental model for cancer of the colon and rectum. *Digestion* 8 : 22—34, 1973
- 2) Ward JM: Morphogenesis of chemically induced neoplasms of the colon and small intestine in rats. *Lab Invest* 30 : 505—513, 1974
- 3) Gannaro AR, Villaneva R, Sukonthaman Y et al: Chemical carcinogenesis in transposed intestinal segments. *Cancer Res* 33 : 536—541, 1973
- 4) Celik C, Mittelman A, Paolini NS, et al: Effects of 1,2-symmetrical dimethylhydrazine on jejuno-colic transposition in Sprague-Dawley rats. *Cancer Res* 41 : 2908—2911, 1981
- 5) 小川雅昭, 桂 康博, 安富正幸ほか: DMH 腸癌におよぼす腸内細菌叢の影響に関する研究(I), 腸手術の発癌に及ぼす影響, とくに腸内細菌量との関係について. *近畿大医誌* 8 : 23—38, 1983
- 6) 安富正幸, 松田泰次, 桂 康博ほか: ラットの結腸間移植回腸における DMH 発癌. *日消外会誌* 18 : 1875—1879, 1985
- 7) Gilbert CW: The labelled mitoses curve and

the estimation of the parameters of the cell cycle. *Cell Tissue Kinet* 5 : 53—63, 1972

- 8) Baserga R, Malamud D: DNA synthesis and the cell cycle. chap 6, *Modern Methods in Experimental Pathology-Autoradiography: Techniques and Application*, New York, Harper and Row, 1969, p146—180
- 9) 橋本善造: ラット自然発生大腸癌のオートラジオグラフィについて. *大阪大医誌* 31 : 140—150, 1979
- 10) Lipkin M: Proliferative changes in the colon. *Am J Dig Dis* 19 : 1029—1032, 1974
- 11) Deschner EE, Lipkin M: Proliferative patterns in colonic mucosa in familial polyposis. *Cancer* 35 : 413—418, 1975
- 12) Bleiberg H, Mainguet P, Galand P et al: Cell renewal in the human rectum. In vivo autoradiographic study on active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 58 : 851—855, 1970
- 13) Barthold SW: Autoradiographic cytokinetics of colonic mucosal hyperplasia in mice. *Cancer Res* 39 : 24—29, 1979
- 14) Hagemann RF, Leshner S: Irradiation of the G. I. tract: Compensatory response of stomach jejunum and colon. *Br J Radiol* 44 : 599—602, 1971
- 15) McDermott FT, Roudnew B: Ileal crypt cell population kinetics after 40% small bowel resection. *Autoradiographic studies in the rat. Gastroenterology* 70 : 707—711, 1976
- 16) Barthold SW, Beck D: Modification or early dimethylhydrazine carcinogenesis by colonic mucosal hyperplasia. *Cancer Res* 40 : 4451—4455, 1980
- 17) Rithards TC, Tacha DE: Effect of sublethal irradiation on changes in crypts of the mouse colon during treatment with 1,2-dimethylhydrazine. *JNCI* 69 : 693—697, 1982
- 18) 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
- 19) Clair WH, Stahlberg CA, Osborne JW: Morphological effects of transposing a segment of transverse colon into the ileum of the Holtzman rat. *Virchow Arch [Cell Pathol]* 47 : 27—33, 1984
- 20) Philipson B: Morphology in the cat ileal mucosa following construction of an ileal reservoir or transposition of patches to different locations. *Scand J Gastroenterol* 10 : 369—377, 1975

- 21) 藤田 哲也：腫瘍のポピュレーション・カイネティックス。癌の臨 21：654—659, 1975
 - 22) Loran MR, Crocker TT： Population dynamics of intestinal epithelia in the rat two months after partial resection of the ileum. J Cell Biol 19：285—291, 1963
 - 23) Bleiberg H, Galand P： In vitro autoradiographic determination of cell kinetic parameters in adenocarcinomas and adjacent healthy mucosa of the human colon and rectum. Cancer Res 36：325—328, 1976
 - 24) Bleiberg H, Salhadin A, Galand P： Cell parameters in human colon. Comparison between primary and recurrent adenocarcinomas, benign polyps and adjacent unaffected mucosa. Cancer 39：1190—1194, 1977
 - 25) Pozharisski KM, Klimashevski VF： Comparative morphological and histoautoradiographic study of multiple experimental intestinal tumors. Exp Pathol Bd 9：88—98, 1974
 - 26) Bleiberg H, Mainguet P, Galand P： Cell renewal in familial polyposis： Comparison between polyps and adjacent healthy mucosa. Gastroenterology 63：240—245, 1972
 - 27) Richards TC： Early changes in the dynamics of crypt cell populations in mouse colon following administration of 1,2-dimethylhydrazine. Cancer Res 37：1680—1685, 1977
 - 28) Leshner S, Walburg HE, Sacher GA： Generation cycle in the duodenal crypt cells of germ-free and conventional mice. Nature 202：884—886, 1964
 - 29) Rose PM, Hopper AF, Wannemacher RW： Cell population changes in the intestinal mucosa of protein-depleted or starved rats. J Cell Biol 50：887—892, 1971
 - 30) Baserga R： The relationship of the cell cycle to tumor growth and control of cell division： A review. Cancer Res 25：581—591, 1965
 - 31) 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。妹尾佐知丸, 高木康敬編, 新細胞学, 東京, 朝倉書店, 1965, p605—685
 - 32) Rudo ND, Rosenberg IH, Wissler RW： The effect of partial starvation and glucagon treatment on intestinal villus morphology and cell migration. Proc Soc Exp Biol Med 152：277—280, 1976
 - 33) Eastwood GL, Trier JS： Epithelial cell renewal in cultured rectal biopsies in ulcerative colitis. Gastroenterology 64：383—390, 1973
 - 34) Wright N, Watson A, Morley A et al： Cell kinetics in flat (avillous) mucosa of the human small intestine. Gut 14：701—710, 1973
-