

Title	乳腺症, 乳癌組織の核DNA量に関する顕微分光測定法による研究
Author(s)	小山, 博記
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/28734">http://hdl.handle.net/11094/28734</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	小 山 博 記 こ やま ひろ き
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 6 8 5 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 外 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	<b>乳腺症，乳癌組織の核 DNA 量に関する 顕微分光測定法による研究</b>
	(主査) (副査)
論文審査委員	教 授 陣内伝之助 教 授 宮 地 徹 教 授 釜洞醇太郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

乳癌，乳腺症の臨床病理学的研究は多いが，このような病変をひきおこす生物学的単位である細胞のレベルでの研究は少ない。そこで遺伝情報の担い手である染色体と密接な関係を持つ核 DNA 量を細胞特性の一指標として注目し次のような研究を行なった。すなわち DNA 量の測定には，組織形態を変化させることなく形態学的観察をおこないえると同時に各細胞単位の DNA 量を知りうる利点を有する顕微分光光度計を使用し，乳癌と密接な関係にあるといわれる乳腺症，ことにその上皮細胞の各種増殖形態の性状や原発性乳癌及びその転移，再発などにつき系統的観察を行ない，従来の病理形態学的所見と対比してその実態を明らかにせんとした。

#### 〔方法及び材料〕

48 例の各種乳腺疾患の手術材料を 50% ホルマリンで固定し，核の大きさに従って 8~15 $\mu$  のパラフィン切片を作成し，必要に応じ連続切片やスタンプ標本を作った。これらに柴谷，直良らの変法による Feuleng 染色を行ない，オリンパス社製顕微分光光度計 A III を用いて 2 波長法により核 DNA 量を測定した。測定は中間期核のみならず症例により核分裂の中期や後期および終期の核をも含めて 60~100 個について行ない，また対照には同一標本中のリンパ球約 20 個を選び，その平均値を基準とした。これらの値はすべてヒストグラムに表わした。形態学的観察は H. E. 染色及び必要に応じて銀染色標本にて行なった。

#### 〔成 績〕

乳腺組織の正常乳管や腺房上皮細胞の核 DNA 量ヒストグラムは対照のリンパ球と同じモード値をもちかつ幅のせまい分布をしめした。これは 2 倍性の染色体数に相応する DNA 量と考えられる（以下倍数性に関する用語はすべて DNA 量からみたものである）。

次に病的上皮増殖をしめす乳腺症, および良性腫瘍について観察すると sclerosing adenosis, blunt duct adenosi, duct papillomatosis, fibroadenoma および papilloma など形態学的に良性と考えられるものはいずれも 2 倍性であった。なおこれらのうちで上皮増殖の高度のものでは分布の幅が広くなり, かつ異数性と思われる核の出現頻度がやや高くなることもあるが, そのモード値はやはり 2 倍性の領域にあった。

これに反し形態学的に明らかな癌では多くの例 (22 / 27例) が異数性を示した。中間期の核の測定では分布の幅が比較的せまいものから極めて広く不規則なものまで種々あるが, 中期の核についてみると比較的幅のせまい主ピークとその他の小ピーク群とがみられるモザイク構成をしめした。このことは乳癌を組織培養 (初代培養) したのものについて調べた染色体数構成とほぼ一致した。この主ピークがその癌の stem line を形成すると考えられる。stem line は 4 倍性のものももっとも多く (7/27 例), ついで高 2 倍性 (6/27 例) であった。すなわちヒト乳癌では DNA 量の最適領域は 2 倍性から 4 倍性の間にあった。

次に乳腺症と癌との関係を見るため, duct papillomatosis と癌巣とが共存してみられ, かつ癌の stem line が明らかに 2 倍性よりずれている症例について, 連続切片で追跡したが, 両者の形態学的な連続性を確認し得なかった。しかし duct papillomatosis といわれるものでも border line case というべきものの中には, ほぼ 2 倍性を示す上皮増殖巣の他に異数性を示す細胞群のみよりなる小部分の存在を認めた (3 例)。一方連続切片により診断し得た管内癌の 1 例ではその stem line は明らかな異数性をしめしていた。

乳癌原発巣とリンパ節転移巣及び再発巣とを比較すると, 転移については両者が同一のヒストグラムをしめしたもの 6/11 例, 転移巣の方では高倍性が優勢となったもの 3/11 例, 低倍性が優勢となったもの 2/11 例で一般に転移巣では原発巣と同じ性状の細胞が増殖するとはかぎらない。再発例では経過を追って 2 ~ 3 回生検しえた 4 例で比較すると, 制癌剤治療を受けた症例中の 1 例に stem line の変化がみられた。なおこれら転移巣あるいは再発巣での遷移した stem line の細胞は原発巣にも小頻度で存在が認められていた。

#### 〔総括〕

- 1) 定型的乳腺症および良性腫瘍の増殖上皮の核 DNA 量のモード値はすべて 2 倍性であり分布の幅もせまい。
- 2) 定型的乳癌の大部分は stem line が異数性をしめし, その最適領域は 2 倍性から 4 倍性の間にあった。
- 3) duct papillomatosis といわれるもので癌との境界領域症例では部位により異数性をしめす細胞群があり, その細胞は良性増殖の細胞の性状とことなっていると推定される。
- 4) 癌の進展, 発育において stem line は一定不変のものでなく, 転移, 再発等で変化し得るものなることを人体例で確認した。このことは DNA 量からみてモザイク構成をなす原発巣の癌細胞中より新しい環境条件に適した癌細胞が選択されたためであると考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

乳腺症や乳癌の研究の多くは形態学的観察にとどまり、乳腺症の生物学的性状、および癌との関係についての解釈は一步も進んでいない。

本論文は細胞機能の中心的役割をはたし、また染色体と密接な関係をもつ核 DNA 量に注目し、乳腺症および乳癌の細胞増殖の性質に関してより本質的な解釈をあたえんとしたものである。すなわち通常形態学的観察をさらにすすめて乳腺症の性格をあきらかにすると同時に、乳腺症と癌との関係をも追求し、この点にあらたな見解を加えた。さらに癌の転移再発について癌細胞の性状がどのように変化するかということを明らかにした。

ヒトのいわゆる乳腺腫瘍に関して、核 DNA 量にもとづいてこのように系統的に観察された研究は類をみない。今後この方面の研究に新しい道を開拓したものと考える。