Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌　22巻8号843～852頁　1970年（昭45）8月

宿題報告（要望演題）

産科婦人科学領域における染色体学的研究
―腫瘍の染色体について―

北海道大学医学部産科婦人科学教室（主任：松田正二教授）
助教授　一戸喜兵衛

共同研究者
福島　務，西谷　巖，藤沢　正昭，荒谷　寿夫，浅野讃一郎
新井田栄路，崎山　用演，和泉　宏弥，下斗米啓介，沓沢　武
（実験助手）星川　洵子

はじめに

人類の悪性腫瘍と染色体にかかわる追求は，その沿革をふりかえると，いまはなばなしい「先天異常と染色体」の研究と，その濫觴はほぼ同じである．すなわちTjio, Levan が1956年に人類の染色体が46個であることを確証してから3年後に，Lejeune は Down 症候群患者の体細胞は21番目の染色体が1個多い trisomy であることを発見した．これを端緒とし，先天異常と染色体の研究はにわかな発展をみるに至つたが，Lejeuneは一方では染色体の1個多い D-trisomy や E-trisomy の小児に，白血病の罹患頻度が著しく高いことを指摘していた．かくて1960年，Nowell と Hangerford は遂に慢性骨髄性白血病の白血球に21番目の染色体が微小染色体となつている異常細胞を指摘し，ここに人類における悪性腫瘍と特定の染色体異常とがはつきりした対応をもつて結びつくにいたつた．

しかしその後10年，染色体学の技術面の進歩と相俟つて，人類の悪性腫瘍と染色体に関する研鑽には多くの努力がささげられてきたものの，先天性異常にみられるような，すつきりした対応をもつ染色体の異常は遂にみとめられなかつた．とはいえ婦人科領域の悪性腫瘍の染色体についても，報告が集積するにつれて，ほとんどが人類固有のものと異つていることが明かとされるところとなつた．したがつていろいろな角度からみて，これら染色体のもつ異常さと，細胞のもつそれぞれの malignancy とが相関する点がないか，また悪性細胞の発生やその腫瘍組織への発展段階において，染色体上の変化はどこの過程でおこるか，などという問題が臨床的にもとりあげられるようになつてきた．今回の婦人科領域での悪性腫瘍の研究でも，(1) 悪性化の過程を染色体上の変化より捉えること，および (2) 染色体上の変化を癌化の早期診断や，予後の推測と治療方針の決定に応用しうるかどうか等という点の検討に主たる狙いをおくことにした．

〔I〕研究方法

婦人科領域の腫瘍細胞は血液細胞のように游離個泳の状態で促えられることは少いので，air-dry 法や培養法を用いることは割合に少く，多くは「直接押し潰し法」によつて処理した．

また染色体は分裂期という短時間に姿をあらわすだけである上，複雑な構成組織ではどこの組織細胞について染色体をみているのか，その由来を明かとすることはなかなか難しい．したがつて本研究の主題は腫瘍の染色体学的研究であるが，この理由から顕微鏡上で「狙つた細胞」の静止核について，遺伝子を構成する核DNAの量を測定し，これによつて染色体の異常さとその所在を同時に推定する顕微分光測定法を研究の強力な補助とした．この核DNAの標本作製は Feulgen 染色により，また測定は Mendelsohn の二波長法を用いた．結果の読み方は，正常リンパ球20個の平均測定値を正常の diploid cell のDNA量とし，これと検体の核DNA量を相対的に比較定量し，多くの細胞について histogram をつくつて，その pattern を読む．正常組織での2n すなわち，46個の染色体量のDNA量以下の場合は，角化上皮のような退行変性核に，また分布が4n，すなわち92個の染色体量のDNAに近ずくと，細胞分裂のためのDNA合成が昂つている傾向，ひいては増殖の旺盛な組織を推定することができる．以下核DNA量分布の推読はこれに順じた．

次に**標本採取**上で染色体の研究には重要な意義をもつ2，3の問題がある．人類の腫瘍細胞の染色体を研究する場合，臨床という特別な制約のもとでは，実験腫瘍学におけるように一定の条件で対象を繰返ししらべるといつた平凡な試みは至難である．まして求める腫瘍にたまたま邂逅しても，その腫瘍から唯一回しか組織採取の機会がない場合には，求める染色体が検出できるとは限らない．

実際に分裂期細胞を顕微鏡下に如何にして正しく集めるかという工夫は，腫瘍組織の染色体を研究するのに不可欠の重要な第一歩であり，この目的を達することはすでに検査，研究の大半を収めるにひとしいといつても過言ではない．しかし従来この腫瘍標本採取は未だ難点が

NII-Electronic Library Service

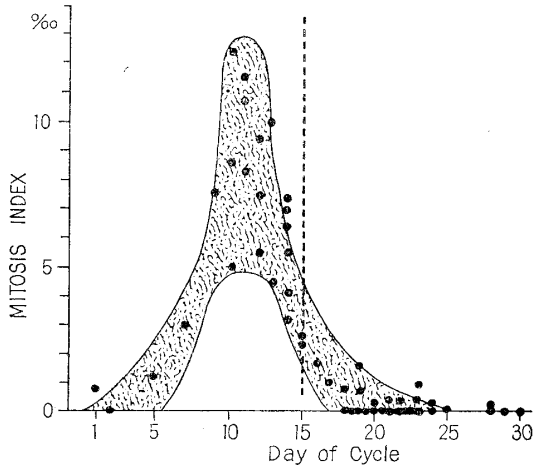
Japan Society of Obstetrics and Gynecology

多すぎ，今日の人類腫瘍についての染色体学的研究に最大の隘路となつている．ここにこの障害を解く上での2，3の試みがあるので以下にふれる．

ⓐ Diurnal cycle——古くから生物の行動や機能には，体内時計ともいうべき rhythm があつて，約24時間の周期をもつて1日のうちある特定時にある機能が昂進し，または低下したりする周期（diurnal cycle）のあることが生物学的にわかつている．たとえば人類の表皮細胞の再生能をしらべた Aschoff, J. によれば細胞分裂の昂りは夜の23時頃にはじまり，0～4時を peak として朝の7時頃までに低下してしまうという．しかし如何に人類の細胞分裂の旺盛な時間帯が明確となつても，生物実験とは異り，臨床，特に婦人科という立場では検査組織の採取は実際には至難である上，腫瘍細胞の分裂はこの波にのるかどうかは不明である．

ⓑ menstrual cycle——月経周期に伴つて一般に婦人性器での組織細胞の分裂頻度に増減が当然考えられるところであるが，特に子宮内膜についてはこの差が著しい．ことに正常成熟婦人で月経第9日～14日目には図1

図1　正常子宮内膜腺上皮細胞の Mitosis Index



にみられるように子宮内膜腺細胞にmitosis index(MI)の尖鋭な peak のあることがわかつた．この周期帯の内膜は染色体の検索に極めて適しており，採取組織はほぼ目的にかなう．しかし月経第16日以後のいわゆる排卵後の黄体活動が昂る時期には，もはや内膜は染色体研究の対象にならない．

ⓒ 生検材料か手術材料か（採取時間の問題）——染色体の検索にあたつては，被検体のMIが高い程分析に好都合であることは言を俟たないが，この条件に加えて採取材料の細胞が果して染色体の分析に堪える状態か否かという大切な問題がある．

これには，たとえ同じ分類組織でも，生検の目的で短時間内に生体部分を採取した材料と，手術操作で所定の時間を経過した材料とでは染色体検査のための適否が明かに違つてくる場合がある．たとえば子宮内膜癌はこれに該当し，掻爬で得た内膜を直ぐ処置すると割合高率（60%）に染色体分析が可能であるが，子宮単純全剔という比較的短時間の操作でも，これによつて分析可能の細胞は10%台に低下してしまう．このように一般に生検材料の方が目的に適うことが多い．また生検であつても運搬などで水処理までに長い時間を放置されると，被検体の価値は一般に漸減する．

たとえば絨毛組織について時間の経過とともに推移する分裂中期細胞の出現頻度は時間とともに激減するが，特にはじめの1時間値に比し2時間値は50%近く，また3時間では約25%と急速に減少する．またこれにあわせ時間の経過とともに metaphase の細胞での水処理の効果が低下し，染色体個々の腕間開離も染色体の散開も著しく悪くなつて，いが栗状の集塊が多くなる．

ⓓ 薬剤による分裂細胞の蓄積促進——前述の自然な性質に基く採取条件の他に，人工的により積極的な手段として vincaleukoblastine（VLBと略称）の投与により観察対象を増加させる方法がある．VLBは紡錘体毒として有糸分裂中期に作用して，著明な metaphase arrest を起す物質としてしられている．また副作用も弱い点から臨床的にも抗腫瘍性物質としてしばしば使用されている．われわれは組織採取の約3時間前にVLB 5㎎を1回投与して充分な metaphase arrest の効果を認め，これを利用した．たとえば正常の子宮内膜や卵胞壁細胞については極めて効果的で，MIも著明に上昇し染色体検査をたすける．

〔II〕子宮頸部の上皮異常と癌の染色体学的研究

(1)　正常子宮頸部の上皮細胞

まず以下の病変の基準となる正常頸部上皮について簡単にふれるが，われわれはこれまでに正常子宮腟部の上皮細胞の染色体については分析する機会がなく，ここでは主としてその構成細胞の核DNA量を測定して組織構造上や細胞分化について追求した．

1)　頸腟部扁平上皮細胞

正常子宮頸腟部の扁平上皮細胞の染色体について正常46XXという少数の報告はあるが，表層より深層細胞にいたるまでこれを3層（表層，中間層，深層）に分割して観察すると，図2のごとく表層角化細胞では核DNA量は明かに減少し，深層細胞では核DNA量の増加は著明であることがわかる．しかし正常細胞がDNA合成の盛んなときにみられる限界2n～4nの分布を越えることはない．また microautoradiography（M-ARG）によれば深層の旁基底細胞に H^3-Th. の取り込みが盛んで，標識率はほぼ10～15%である．これに対して基底細胞の取り込みはほとんどみられない．

2)　子宮頸内膜，とくに Reserve cell

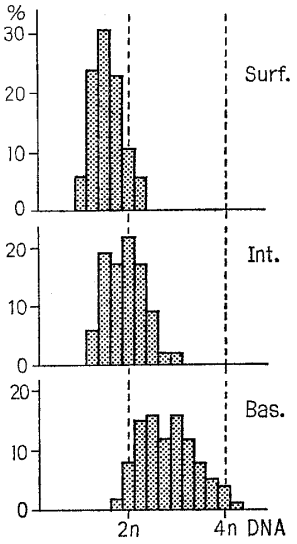
子宮頸内壁を被う一層の正常円柱上皮細胞に関する染色体学的追求は，その同定上の困難さからも未だふれるものはないが，核DNAを測定してみると分布の mode は2n に集中して非常に安定している．また H^3-Th. の取り込み細胞もほとんどみられない．

これに対して円柱上皮下に連る一層の reserve cell は，その核DNA量の分散や mode の位置からいつて，一見静止状態にみえてもDNA合成が強く，さらにまた

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図2　正常頚部扁平上皮を3層分割してそれぞれの層についてみた核DNA量の分布



reserve cell hyperplasia でも同様あるいはこれにましてDNA合成が強い．しかしこれらの分布には総じて病的な拡りはない．またこれら reserve cell hyperplasia での H^3-Th. 取り込みは，この旺盛なDNA合成を裏書きし標識細胞はしばしばみられる．

(2)　子宮頚部の異形成 (dysplasia)

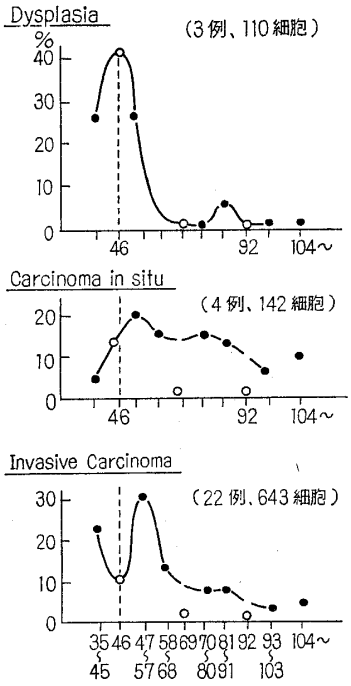
浸潤癌に向つて段階的に連つている病変として上皮内癌，さらに遡つて異形成 (dysplasia) が考えられているが，人類における癌細胞の染色体がほとんどすべて異数性であるならば，これらの病変のどこかの階程において染色体上の突然変異が惹起しなければならないわけである．それがどこか，という癌発生上の根本問題がこの正常と癌の間，さらに限局して dysplasia という過程に横たわつている公算が考えられるようになつた．したがつて実際上きわめて困難であるにもかかわらず，大問題の介在する分野だけに，近時海外の研究者によつて盛んな挑戦がなされつつある．

1)　染色体上からの観察

dysplasia は通常，組織学的な進行の度合いによつてさらに3段階に細分され mild, moderate, severe と3群に分けるか，あるいは moderate という曖昧な存在を払つて mild, severe のふたつに分類している．染色体上の観察においても3群を分けて比較することは興味あるが，それには criteria をはじめ，かなり困難な問題が予想される．したがつて目下のところ染色体の研究からは dysplasia を一つのものとしてあつかうのが無難かとおもわれる．

さてわれわれが観察した dysplasia は主として severe dysplasia であつたが，その染色体数分布に関しては，すべて図3にのせた．すなわち子宮頚部の severe dysplasia における染色体上の特徴は，46XXの正常 diploid に mode をもつ分布をするが，どの症例も異数性細胞を必ず混在する．この異数性の細胞は hyperdiploid のものが主であるが，このほかに3n，4n 域にも少数の分布をみる．なおまた異数性細胞で核型分析のできた染色体数47のものでは，C-group に extra chromosome を認める．

図3　dysplasia, ca. in situ, invasive ca. における染色体数分布の変化

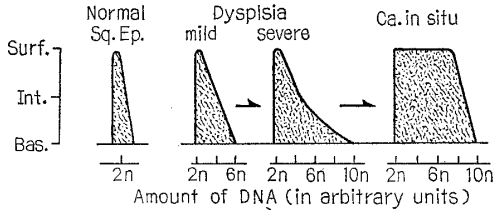


2)　核DNAについての観察

染色体の検索とは異なり，dysplasiaにおける核DNA量の測定は，選んだ組織の狙つた細胞について易々と観察できるので，dysplasia を組織学的な構成上よりmild なものと severe なものの2群にはつきりと分類して追求することができる．

dysplasia を構成する細胞の核DNAは，mild なものより severe なものへと移行するに従つて，漸次分布が拡大するが表層，中間層，深層と3層分割してみると，これらの dysplasia の深層は特に分散が広く，mild のものでもn域にまで分散することがわかる．しかしこれが異数性細胞の混入によるかどうかは不明である．これに対し severe dysplasia の深層細胞の分布は，図4に

図4　正常頚部扁平上皮，dysplasia, ca. in situ における各層の核DNA量の変化（模式図）



NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

みられるように一般に ca. in situ や浸潤癌におけるそれと変らぬ10n 域に至るいちじるしい広域な分散をし，mode も 6n を越える．すなわち，severe dysplasia の深層細胞は，すでに悪性細胞と同じ核DNA量をもつ細胞を含むことを意味しており，異数性細胞や高倍数性細胞の存在を裏書きする．

しかし dysplasia の表層細胞に関する限り，病像が mild であれ severe であれ，DNA量は正常扁平上皮の深層細胞にみる核DNA量分布の枠をでない．

(3) 子宮頸部の上皮内癌 (carcinoma in situ)

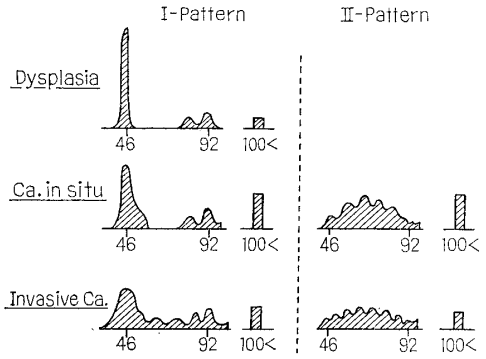
carcinoma in situ (ca. in situ)を癌のはじめとみるか，非癌とみるかはなはだ論議のあつたところで，未だすつきりした結論をみていない．したがつてca. in situ と浸潤癌を染色体上の立場から比較してみることは，dysplasia の場合と同様に興味深い．

1) 染色体上からの観察

まずca. in situ での染色体数の分布に関する成績は，図3に総計してのせた．

まず dysplasia と比べて最も特徴的なことは2倍体域の細胞にみられる変化で，dysplasia で多数みられた diploid の細胞は急減する．また高倍体域での細胞が著しく多くなる．しかし個々の症例について染色体数分布

図5 dysplasia, ca. in situ, invasive ca. における染色体数分布 pattern の変化（模式図）



を観察すると，図5にみられるごとく2つの型に分類される．すなわちひとつは2倍体域に sharp な mode をもち，他に多少の異数性細胞と高倍体細胞を持つ patternで，dysplasiaにおける染色体分布と類似している．われわれはいま仮りにこれを I-Pattern と呼ぶ．他の型は高倍体域細胞を多くもつ一方，2倍体域から4倍体域にわたつて異数性細胞が多数だらだらと分散して，特に高い mode をもたないいわば no mode ともいつた pattern である．この型を特に II-Pattern と呼ぶがca. in situ では II-Pattern が多いのが特徴である．

また核型分析では marker chromosome の出現がどの症例にもみられるのが特徴的で，加えて各 group の染色体の増減が著しく，とくに C-group で extra chromosome を認める．また pseudodiploid がしばしばみられる．

2) 核DNAについての観察

ca. in situ では深層から表層まで，層とは関係なく構成細胞のなす核DNAの分布はきわめて広く，各層とも severe dysplasia の深層細胞にみられるような10n域値を越えて拡る分散をもつ．

また gland involvement の構成細胞の核DNA量も分布上はこれと同じである．

M-ARG では ca. in situ の標識細胞は異型細胞の分布にしたがつて全層にわたつて分散している．

(4) 子宮頸部扁平上皮癌

現存する人体由来の組織培養株のうちでもつとも古いHeLa 細胞系株は1951年から子宮頸癌の細胞として分離され，人類腫瘍の染色体学の揺籃期において，すでに検索の対象になつていた．このように子宮頸癌細胞の染色体は古くから研究され，異常分裂や高培体の染色体をもつ細胞が観察され，浸潤，転移の悪性形質と，染色体異常との対応をはかる試みが長い間なされてきた．それにもかかわらず染色体上からこの目的にかなつた成果がのこされていないのが現状である．しかしわれわれもこの目的に則して地味な検索を重ねてきたが，染色体数の分布の pattern の分類が臨床経過と多少とも結びつくらしい成績がみられ，染色体と癌臨床の領域にいささかの曙光を得たようにおもわれる．

1) 染色体上からの観察

観察した浸潤癌22例の染色体数分布について ploid range ごとに整理すると図3のごとくで全体的に染色体数46を示すものは ca. in situ よりさらに少なくなり，これとは反対に高2倍体域の細胞の増加がはなはだ顕著となる．また症例個々についてその染色体数の分布を詳細に観察すると図5にみられるように ca. in situ と同様に大別して明らかに2つの pattern が指摘された．高2倍体を主とした2倍体域の mode をもち，あわせて多少の異数性細胞と高倍体細胞をもつ I-Pattern と，2倍体域に mode をもたないで，2倍体域から4倍体域に種々の異数性細胞のたかまりと高倍体細胞がみられる II-Pattern であるが，I-Pattern に属するものの方が遙かに多く，ca. in situ とは反対である．核型異常では特に C-group 染色体の増加や marker chromosome の頻発があるが，ca. in situ のそれとほぼ同様である．

2) 核DNAについての観察

核DNA量については，severe dysplasia の深層や ca. in situ などの10n におよぶ広い分散とよく一致している．また初期浸潤癌の部分の細胞の核DNA量もこの範疇に入る．また M-ARG による標識細胞の分布では，ca. in situ 同様，偏りなく広く分散しているのがみられた．

3) 染色体数分布の pattern と臨床

冒頭でふれたように頸癌の染色体学的特徴と臨床上の悪性については，従来これらの研究の主体が臨床医になかつたようなこともあつて，臨床経過の内容との関連についての追求はほとんど報告がない．われわれは，子宮頸部浸潤癌における染色体数の分布につき2つの pattern をあげ，癌の臨床的事項として臨床進行期，組織学的分

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表1（1）　進行期と染色体数分布型

分布型	症例	0期	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
Ⅰ-Pattern	15	1	0	4	10	0
Ⅱ-Pattern	11	3	1	6	1	0

（2）　再発と染色体数分布型

分布型	症例	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	再発率
Ⅰ-Pattern	14	—	2*/4	3*/10	—	5*/14
Ⅱ-Pattern	8	0/1	0/6	0/1	—	0/8

*分子は再発を確認したもの

化度，発育方向，また経過観察として治療後2年間の再発との関係などをみたが，表1のごとくこの pattern は臨床経過や進行と関係があるらしい．すなわち2つの pattern と進行期と対比させると，Ⅲ期以後の頻度はⅠ-Pattern で約70%なのに対し，Ⅱ-Pattern では僅か10%以下である．また再発例と対比させると第Ⅰ-Pattern にのみ再発を認めており，染色対構成と臨床経過との相関が興味深く推察される．しかし組織の分化度とか発育方向とは2つの pattern は全く相関性はみられない．

（5）　子宮頸部腺癌

子宮頸部の腺癌は，染色体を捉え難いものの一つであるが，腺癌の核DNA量の分布は扁平上皮癌に比べて特徴的に狭く，せいぜい6nから8nどまりで，mode も4nを少し越えた程度である．この傾向は一般に頸部だけでなく，婦人科領域の腺癌には特徴的で分化，未分化と関係のない共通した傾向である．

〔Ⅲ〕子宮内膜の新生物と染色体

子宮内膜に関する染色体の研究報告は従来子宮頸部のそれと比べるといちじるしく少なく，加えてはなはだしく一致を欠く．たとえば正常内膜の腺細胞においてすら今日なお染色体上に相対する見解があるくらいで，ましてこれを基礎としなければならない．内膜新生物の染色体学的研究報告に至つては，報告も寥々たるものである．

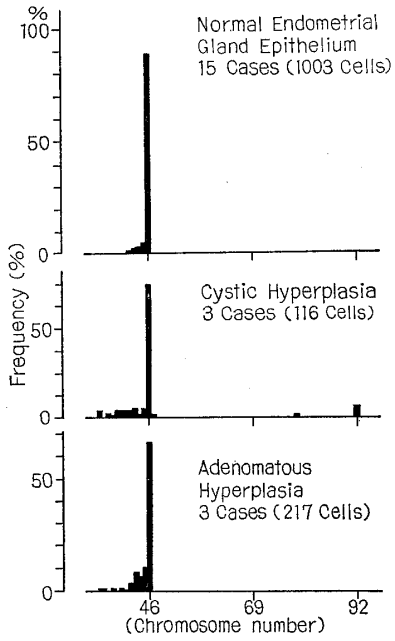
さて子宮内膜癌は10数年来その発生を周つて頸部癌同様に臨床病理学上大いに議論されてきた問題をもつている．それは，内膜過形成をなす cystic hyperplasia や adenomatous hyperplasia が，卵巣機能異常や医療による過剰な estrogen に内膜が連続して被曝した場合に誘発されうるのであるが，この病変が果してそのまま癌へと連続してゆくか否かという疑問点である．

こういつた precancerous lesion と癌の結びつきの問題を検討するために，それぞれの病変の腺上皮細胞に染色体学的な分析を加えて，癌細胞でみられるような異常な染色体構成の細胞がこの段階で現れるかどうか追求することは興味深い．

（1）　正常子宮内膜腺細胞と染色体

われわれは正常内膜の染色体の観察にあたり内膜の増殖期ことに月経第9日～第14日目を選んで採取した15例の正常内膜について検討した．すなわち観察した腺上皮の細胞は1,000個を超えたが，染色体数の分布は図6のごとくほとんど90%が46に mode をつくる．これ以外にみられる hyperdiploid のものは恐らく技術的な理由によつて出現するとおもわれる．ここで注目される点は従来の報告と異なり47以上の異数性細胞はまつたくみられないことで，厳格な観察では4倍体細胞はあつてもきわめてまれである．また核型について分析したものはすべて正常46XXの核型であつた．

図6　正常及び過形成内膜腺細胞の染色体数による分布



（2）　内膜過形成の染色体

cystic hyperplasia の染色体に関する成績は図6に総括してあるように，2倍体細胞は60%（2倍体と低2倍体では94%）集中した．また，tetraploidy の細胞は4%，さらに僅少ながら hyperdiploid に2個また76に1個の細胞をみた．これらの成績にみられるように高2倍域に僅少ながら現われる異数性細胞については多少気がかりである．しかし頸部の dysplasia でみられたような明確な異数性細胞の出現率がなく，余りに僅少である点からも，むしろ技術上の誤りによるものかとおもわれた．

次に adenomatous hyperplasia は腺上皮のMIは cystic hyperplasia に比べるといちじるしく昂つているが，染色体学的観察については図6に示すごとく67%が diploid に収斂し，47以上の細胞はまつたくないことが注目された．また分析された核型はいずれも正常の pattern で marker chromosome などは認めていない．この傾向から adenomatous hyperplasia には特別

NII-Electronic Library Service

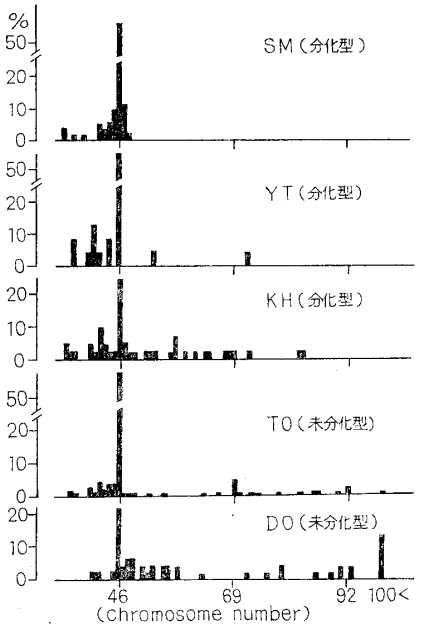
Japan Society of Obstetrics and Gynecology

な悪性の兆しを窺うことはできない．

(3)　内膜癌

子宮内膜癌の染色体については頸部癌のそれに比べると文献は少いが，最近とみに報告が増してきてその特徴が鮮明になりつつある．われわれは過去12例の内膜癌について染色体分析を行なつたが，そのうち十分な分析細胞を集め得た5症例の分布を図7に掲げた．注目される

図7　内膜腺癌細胞の染色体数による分布



点はまず diploid に mode が明瞭であることと hyper-diploid の細胞が集ることである．すなわち diploid range にはほぼ80%以上の細胞が集中する．また核型分析の特徴的なことは分化型内膜癌においての頻繁な marker chromosome の出現である．しかし未分化型内膜癌にはまだこれを認めない．また一般に核型の混乱は認めるが一定した傾向はなく，C-group の増減変化の著しいことが目につく程度である．

以上，内膜癌の染色体数にみる特徴は，2倍体と，これに少しばかりの染色体が加わつた高2倍体域にほとんどの細胞が集中する．この傾向は前述のごとく扁平上皮癌でも同じようにみられたが，内膜腺癌の場合はこれよりもさらに著しい集中をみる．

このように子宮の癌の染色体が，共通して正常体細胞の染色体数に近似した数をもつことは，おそらく癌の本質を遺伝している細胞では，でたらめに多い染色体を必要としないことを推測させる．一方，癌細胞の染色体異常を捉えるには検討因子の数が少く，癌性を決定づける染色体の分析には好個の癌であるらしく，興味深い．

〔IV〕絨毛性腫瘍と染色体

婦人科領域でもつとも高い悪性をもつ腫瘍のひとつである絨毛上皮腫は，その大多数が，奇胎という臨床上の良性腫瘍ではじまつて，遂には強度の転移性や，血管破壊を主とする浸潤増殖性をもつに至るが，この一連の悪性化の過程は臨床的には順序よく，胞状奇胎，破壊性奇胎そして絨毛上皮腫へと比較的短期間に連続して推移することが多い．われわれは1962年以来これらの各病変の構成細胞について染色体学的な観察を加えてきたが，悪性腫瘍の染色体学上の criteria に鑑しつつ，この一連する病変をとおして，悪性化はどこの段階に始まるかを探索してきた．

(1)　正常妊娠初期胎盤絨毛

まづ，この観察の基本となるべき正常胎盤絨毛の染色体より述べる．

Trophoblast (Tr.) の H^3-Th. を取り込む細胞は，Langhans (L)—細胞のみで，間質細胞とともに妊娠初期には標識率は著しく高く，妊娠中期から末期へと低下が著明となる．しかし妊娠10カ月の胎盤でもTr. に取り込み細胞を認める．Syncytium (S)—細胞には mitosis も H^3-Th. の取り込みもない．またMIと H^3-Th. Indexの比率は1：30であつて，正常絨毛細胞での life cycle中S期の時間はM期のほぼ30倍であろうと推定される．また個々の分散はかなり広く，これらはDNA合成の昂進を示すものである．

これに対して妊娠中期および10カ月のものは mode が2n近辺のものが多く，個々の分散も4nを超えるものはない．これはDNA合成の低下を意味し，いわゆる分化して穏和な状態にあることを推定させる．

興味あることは脱落膜に連る basal Tr. であつて，ここではきわめて高い異常な核DNA量をもつ細胞が多く，分布の mode は半数は4nを超えて拡り，分散も8nから10nにわたつて異常に広い．

(2)　胞状奇胎

先述のごとく段階的には奇胎は，破壊性奇胎や絨毛上皮腫といつた悪性腫瘍の初階程にあたるので，前癌病変としてあつかわれる傾向がでてきたが，これが良性の病変か否かということについては必ずしも議論は一致をみない．事実奇胎Tr. は妊娠母体に対する破壊性や増殖性が強く，しばしば生理的範囲を逸脱して宿主に浸入してゆき，また短期間に悪性化を呈することもある．したがつて奇胎に細胞遺伝学的解析を加えて他の絨毛性腫瘍との関連を染色体学上より確めることは意義深い．

奇胎のMIおよび M-ARG による H^3-Th. Index は部位によつて著差があり平均値がどれほどの意味をもつか疑しい．それを加味してなお奇胎の cytotrophoblast の Index は，正常絨毛のそれより明かに高い．とくに部分的には cytotrophoblast の増殖集塊で著しく高く，また小形の細胞集団に強い．

正常絨毛と同様に Syncytium には H^3-Th. の取り込みはまつたくない．これに対して興味あることは間質細胞で，周辺の浮腫が強いにもかかわらず，H^3-Th. Index は高く，染色体分析細胞の同定には注意が肝要である．

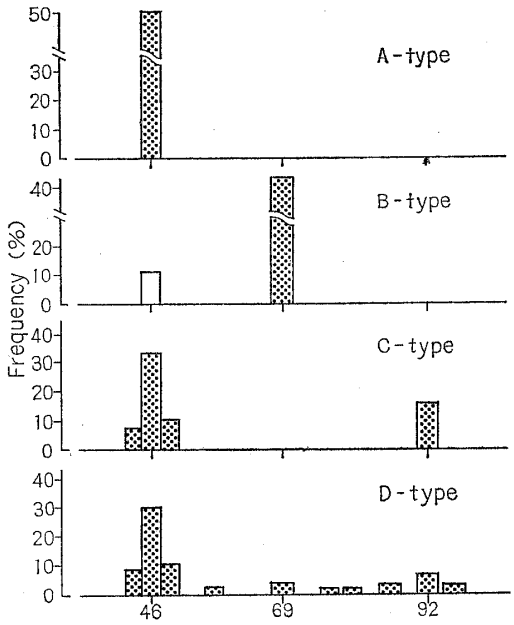
次に奇胎細胞の染色体数による細胞分布は図8のごとく4型に分類される．

A型は，ほとんど2倍体細胞で占められ，正常絨毛と同型の分布のもので全体の約20%である．B型は3倍体

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図8　胞状奇胎の染色体数分布についての4型分類



にmodeをもつもので，2倍体のmodeをもつこともある．これにはhydropic degenerationを呈する非典型的奇胎が属することが多く，全体の約5％で，まれな症例型である．C型に属すものは2倍体と4倍体にmodeをもち，高2倍体に少数の異数性細胞を混ずることもある．これはもつとも多いpatternで全体の約50％がこの型に属す．D型はC型に加えて高度の異数性細胞を混有する型であるが，異数性細胞は4倍体を越えて分布することはない．全体の25％がこれに属す．

以上のように奇胎細胞は多倍体細胞，とくに4倍体細胞の出現が多いことが特徴的であるが，endoreduplicationの頻度も高く半数以上の症例がこれを示す．

核型分析上で共通する変動はそれほどないがC-groupにextra chromosomeをもつことが多く，また染色体が46で核型分析上pseudodiploidに判明する細胞の頻度はかなり高いと推定される．

奇胎細胞の性染色体は同定できる46例すべてXX女性型であつた点が興味深い．また3倍体奇胎ではXXYの症例がXXXより多い．

奇胎の核DNA量は，絨毛形態をもつ部位のTr.では，分散が6倍体域に達して広いが，modeは4倍体域に止まる．cytotrophoblastの集団では，これに対して異常な分布をもつている．分散は8倍体から10倍体域まで拡つており，modeも4倍体を越えるもの，あるいはno modeのものも出現，異数性細胞の巣窟であるかの観を呈する．

(3)　破壊性奇胎

臨床的にしめされる破奇病像は奇胎とは異なり子宮筋層へのTr.の破壊浸潤の所見が著明であるので，一応奇胎あるいは絨腫と区別される．ここでは種々なる病像をしめす破奇Tr.の染色体構成を検討し，絨毛性腫瘍系列

図9　破奇における染色体数の分布

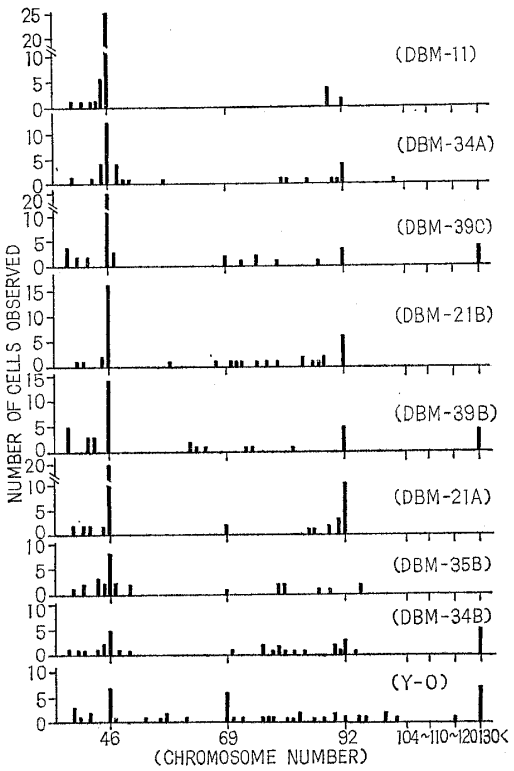
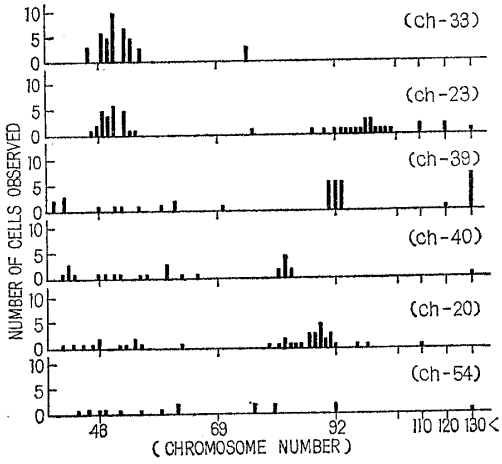


図10　絨毛上皮腫における染色体数の分布



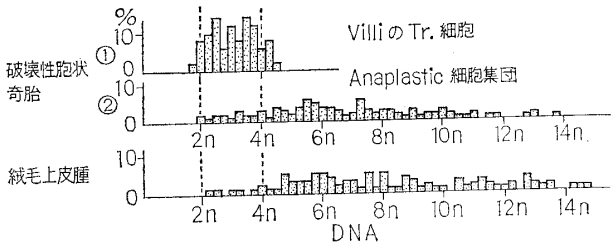
で破奇の占める位置とその本態を考察し，しかもまた染色体学上ひとつの病変としての独立した特徴を具備するか否か，またそのTr.のもつ悪性度を推測できるかどうかを検討してみた．

破奇の染色体構成は図9にみるごとく，奇胎の特徴であつた2nのmodeとpolyploid，とくに4nのmodeをやはり傾向としてもつているがmodeは縮小する．これに変つて異数性細胞の出現が目立ち，D型に加えて4nを越えた高倍体の異数性細胞が盛んに出現し奇胎とは別のpatternをもつ．核型の異常には特徴となるものはな

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図11　破奇および絨腫の核DNA量



いが，性染色体分析可能であつた6症例ではいずれもXXの女性型であつて，この点も奇胎と傾向を同じくする．

破奇の核DNA量測定によれば，図11にみられるように破奇に混在するvillous patternのTr.では正常あるいは奇胎のそれとまつたく変らない正常の分布を示すことが確められた．これに対してanaplasticのTr.の増殖集団では異常に広い分散がみられ，絨腫のそれと変りないことがわかつた．

(4)　絨毛上皮腫

一連のchorionic neoplasiaとしての奇胎，破奇について染色体学的検索をしたが，ここで絨毛性癌といわれる絨腫につき他のchorionic neoplasiaと比較しつつその癌たる所以を染色体学的に究明された．

絨腫の染色体構成上注目される点は，図10のごとく2倍体細胞が消失することである．分布は高2倍体にmodeをもつ症例をのぞくと，no modeの平坦な，高倍体域にわたる広い分散であつて，これらの特徴は明瞭である．

また核DNA量はきわめて高い細胞が頻出し，分散は異常に拡り，14nにおよぶ．

以上chorionic neoplasiaを染色体上より観察してきたが，まとめとして主題である病変の連続性の問題を染色体上の変化よりみる．

さて正常絨毛→奇胎→破奇→絨腫の染色体数の分布はそれぞれの段階で特徴ある変化をもつという事実はここに記載したとおりであつて，それぞれの病変が独立してsharpに一線を画するものではない．実際には隣接した病変との間で分布を比較してみると，どちらの段階に属するか決めかねる移行帯にあるものが必ずでてくる．この漸動的に移行している病変の染色体の特徴を表2に総括した．すなわち奇胎では2nのmodeと4nの小modeの出現する傾向は明瞭であるが，絨腫ではこの特徴は全くみられない．また絨腫での特質は2nのmodeの完全消失，no modeあるいは高2倍体のmodeと4nを超えた高倍体異数性細胞の出現による広い分布などであるが，これは逆に奇胎には全くない傾向である．このように，ここにとりあげた性質上からは奇胎と絨腫は全く別のものとみられる．

しかし破奇ではこの奇胎と絨腫の分布上の両性格のうちそれぞれの一部を兼備し，奇胎ではみられない性質，また絨腫にもない性格をもつている．このことは，まさしく奇胎，破奇，絨腫という臨床的病態を一括したchorionic neoplasiaの一連の連続性を染色体上より帰納的に示したものにほかならない．

表2　染色体分布上よりみたchorionic neoplasiaの連続性

染色体分布上の傾向	奇胎	破奇	絨腫
2nのmode	＋＋	＋	—
polyploid 4nの小mode	＋＋	＋	—
D型分布	＋	＋＋	—
4nを越えた高倍体異数性細胞	—	＋＋	＋＋
no mode	—	＋	＋＋
2nのmode完全消失	—	—	＋＋

〔V〕 卵巣腫瘍と染色体

腹水型の腫瘍は元来染色体のあつかいが簡単で，動物実験でもこのんで研究の対象にされて来たが，腹水化しやすい人類の卵巣腫瘍については早くから染色体の研究報告がなされていた．また卵巣の腫瘍は，これまで述べた他の性器腫瘍と異なり，腫瘍面が直接腹腔に露呈しているので，臨床的には悪性化によつて，たやすく腹水化や転移の過程を辿りがちである．しかし一方，腹水型腫瘍細胞を除いた，卵巣腫瘍からの採取細胞については他の一般の腫瘍細胞と同じく，技術上の困難から報告は極めて少ない．

また，臨床的にいわゆる前癌病変に相当するものとして，semimalignant tumorといわれる，いわばborderline caseは卵巣腫瘍においても存在する．たとえば後述するpseudomyxoma peritonei（腹膜偽粘液腫），papillary serous cystadenoma（乳嘴性漿液性嚢胞腺腫）などのように，従来の組織学あるいは細胞学的からは悪性と明らかに断定しかねるにもかかわらず，臨床的にはしばしば宿主を倒すような腫瘍群で，良性と悪性の中間にある問題の腫瘍群である．このような卵巣腫瘍に染色体学的な解明を試みることは，単に学問的な興味からばかりでなく，臨床的にも大いに期待されるところである．好都合なことに，卵巣組織について正常と癌では染色体学上のcriteriaがほぼ明かとされているので，両者に懸る中間的な橋の所属は染色体系から判定しやすいようにおもわれる．

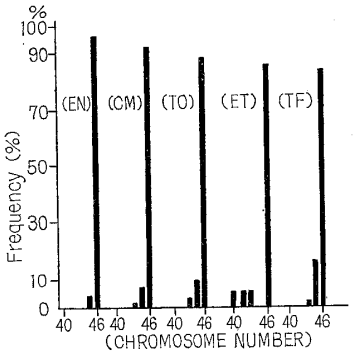
(1)　正常卵巣

正常卵巣のfollicle lining cell（granulosaおよびtheca internaの細胞）の染色体はすべて46であつて，図12にみるごとく46を超える異数性細胞の出現は全くない．核型も全く正常体細胞のそれと同じである．また正常卵巣細胞の核DNAにおいては，follicle lining cell

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図12　正常卵巣の follicle lining cell の染色体数分布



はもちろん，スタンプ法に依つた他の充実性の組織細胞についても2倍体域にmodeをもち，核DNA量による分散は狭い．

妊娠性黄体嚢胞は生理的な嚢胞で，妊娠の進行とともに消退するが，この内壁構成細胞の核DNAは2倍体域にmodeをもつて分散は極めて狭く，核酸合成は弱いものと推察された．

(2)　良性卵巣腫瘍

良性腫瘍の cystic teratoma や mucinous および serous cystadenoma の核DNAは，2n から4n にわたつて分散し，mode は2n から3n 域にある．これは正常卵巣の核DNAの分布に比べて腫瘍性の一面であるDNA合成の促進をうかがわせるものであるが，正常限界である4n を越えて分散が拡ることは決してない．また Brenner 腫瘍でも上皮細胞の集団の核DNAは全て2n に収斂し増殖性は弱いことがわかつた．

(3)　悪性卵巣腫瘍

次に順序は前後するが，良性腫瘍とは極めて対象的な悪性卵巣腫瘍の染色体について述べ，その次に中間性腫瘍にふれる．

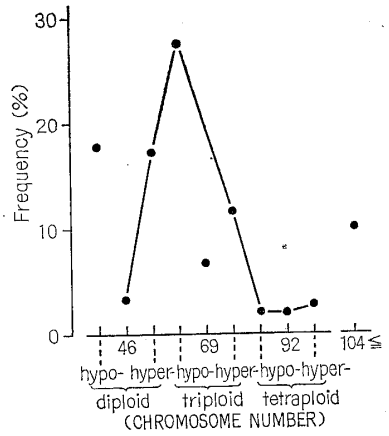
ここであつかつた腫瘍は主に serous と mucinous の adenocarcinoma で，染色体数の分布は，図13にみられるごとく一般に低3倍体を頂点とする高2倍体から高3倍体におよぶ細胞の mode がみられ，かつ diploid の細胞は著しく減少をみる．

核型の変異には明瞭な共通性は特にないが，C-group の染色体に増加がみられることと，marker chromosome が盛んに出現することである．また卵巣腺癌にみる核DNA量の分布は，中間性腫瘍の広い分布に比べてさらに広くなり，mode も4n を越えるものが増加する．

腹水化した卵巣腺癌の染色体と原発癌のそれとは，核型分析や核DNAの分布の pattern から一致することが多いことが解つた．

また卵巣癌は，当初における染色体分布では，異数性細胞の頻発とともに2倍体に mode をもつ傾向があるが，日時の経過とともに pattern の変移をみ，遂にはこの2倍体細胞の消失と高倍体異数性細胞の増加とともに，3倍体域から高2倍体域に mode がつくられる傾向

図13　卵巣腺癌の染色体数の分布



が認められる．またこうした後者の変移は，同時に臨床的にも旺盛な転移などをみ，悪性化の発現と結びつくかのごとくである．

(4)　中間性腫瘍

最後に卵巣腫瘍には semimalignant tumor という前癌病変に相当するものか，或いはまた従来の組織学上の criteria からは癌と断定しかねるにも拘らず臨床的には屢々宿主をたおすような腫瘍群である．この群には乳嘴腫，未分化胚細胞腫，さらに腹膜偽粘液腫などが所属するが，このような良性と悪性との中間に臨床分類されている卵巣腫瘍の本体について染色体学的解明を試みることは本研究の一つの大きな目的である．

(1)　Papillary cystadenoma

(a) mucinous papillary cystadenoma

これは染色体上からは図14にみられるごとくはつきりと異数性細胞が指摘されるものと，また一見して正常の染色体数分布をもつものとある．しかし後者の場合でも核型を分析すると核型の混乱や marker chromosome を認め，異常が指摘されうる．

(b) serous papillary cystadenoma

この場合も全く同様で，図にみられるごとく異数性細胞が明かに混入するものと，また異数性細胞がなく2倍体細胞だけに mode をつくる一見正常の染色体分布をもつものとある．しかし後者を核型分析をするとA-group の chromosome gap や正常卵巣や良性腫瘍ではみられない D- や E-group に異常をもつ，pseudodiploid の細胞が認められた．このように papilloma は染色体上からは明かに異常であつて，悪性腫瘍としての要素を充分考えさせることが明かとなつた．

(2)　未分化胚細胞腫

dysgerminoma は臨床的な単純な処置でしばしば治癒する腫瘍である．しかしこの腫瘍の核DNA量による細胞分布はほとんどが異数性細胞分布に該当し，その広い分散は明かに悪性腫瘍の範疇に入るものであるの．

図15は臨床的に追跡し得た dysgerminoma の症例とその染色体上の変化である．これは17才の少女で一側卵巣に原発し，開腹摘除時には腹水も腹腔転移も認めず，

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図14 papillary cystadenoma の染色体数分布

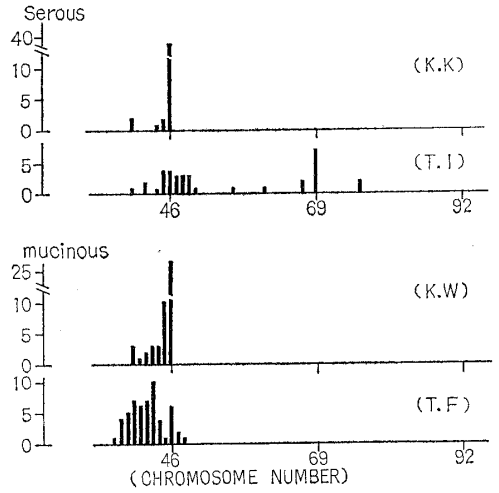
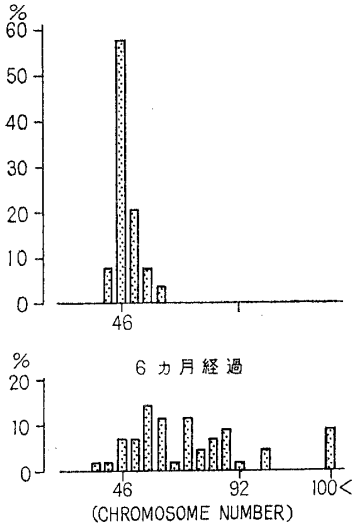


図15 dysgerminoma の染色体



染色体数は，上段の分布を示していた．組織像は平凡な dysgerminoma の像を呈していたが，染色体上は高2倍体の異数性細胞がはつきりと認められた．しかし6カ月後に mediastinum と腹腔壁に腫瘍形成が認められ，増大して再度腫瘍を剔出したが，染色体は下段にみられるごとく6カ月前の染色体分布とは全く異り，原発時の2倍体 mode は完全に消失していた．また2n と4n の間に異数性細胞が no mode に簇生する一方，高倍体細胞の出現も著明で，典型的悪性腫瘍の染色体分布が読みとられ，死の転帰をとつた．

以上の中間性腫瘍群は，組織学的にはともかく，染色体上からは悪性腫瘍の範疇に入れるべきものが多く，臨床上この点が充分考慮されるべきものと考える．

以上良性腫瘍から中間性，悪性腫瘍と日常臨床で身近かな卵巣腫瘍について染色体を観察したが，良性腫瘍といわれるものには染色体異常が全く認められず，臨床上悪性のものはもちろん，中間性卵巣腫瘍に分類されるものでもすでに多少とも染色体構成に異常を認めることがわかつた．したがつてこの点，良性腫瘍とは明かに一線を画す．しかしこの中間性群の染色体分布は常に明瞭な2倍体細胞の mode をもつている．これに対し臨床的に激しい悪性を呈するものは2倍体 mode の消失した分布を示し，新しい主流の細胞群をもつている．

おわりに

以上主として婦人科領域の，日常とりあつかう悪性腫瘍につき，悪性化の病理組織学的階程を追いながら染色体上の変化を求めたが，とくに前癌病変で形態的には癌と断定できがたいとおもわれていた病変にも明かな染色体異常が指摘されることがあり，臨床上の注意を喚起した．すなわち，子宮頸部上皮異常における severe dysplasia の問題，また絨毛性腫瘍の破奇，それに卵巣の中間性腫瘍といつた病変は組織あるいは臨床的に癌の断定が下される以前に婦人科癌の特徴である異数性細胞が，すでに明確に認められるという事実が判明した．

一方また婦人科領域の癌の染色体について共通していることは，一般に高2倍体とか低3倍体といつた，正常体細胞の染色体数と近似した異数性細胞が主流をなす点であり，これらは正常の体細胞の染色体数とそれ程大きな違いがない．すなわち，嘗つて癌細胞の染色体と想像されていた夥しい数の染色体をもつ細胞は，実は癌という母地の異常分裂からのみ派生する奇形の細胞であつて“癌のめじるし”として診断上の意義はあるが，癌細胞を生み癌の悪性を遺伝している細胞ではないらしいことも明らかとなつた．これと対象的に正常の染色体構成と余り違わない細胞が癌の本質を遺伝する主流細胞と思われる．したがつて染色体数の上からも，将来の研究の歩みは癌染色体の数の問題より，むしろ個々の染色体で，質的問題に焦点が収斂されるべきもので，またそれが可能であると信ずる．

謝　辞

最後に本研究を第22回日本産婦人科学会総会の宿題報告として発表する名誉ある機会を与えられた小林隆前々会長，足高善雄現会長をはじめ，会員各位に深謝申し上げます．

本研究に終始ご懇篤なご指導とご叱正を賜わつた恩師松田正二教授，恩師小川玄一名誉教授に深甚な謝意を捧げます．また人類染色体学の泰斗であられる，恩師牧野佐二郎名誉教授およびご一門の適切なご指導，ご助言に衷心より篤く感謝申し上げます．

また本研究は時流にもまれつつ，遂行されましたが，この間些かの収穫らしきものが得られましたのは，ひとえに北大産科婦人科学教室，同門会各位の，揺ぎないご援助とご協力とによるものであり，満腔の謝意を捧げます．

また最後に共同研究者および実験助手諸氏の，日夜を分たぬ献身的努力に対しまして，ここに深甚なる敬意と謝意を表する次第であります．

NII-Electronic Library Service