Akira TONOMURA: Behavior and mitotic cycle of tumor cells with lobated nuclei in the MTK-IV tumor. Jap. Jour. Genet. 31 (1956) : 125-129.

シロネズミの腹水腫瘍 MTK-IV にみられる 分葉核形成細胞*

外 村 晶**

北海道大学理学部動物学教室

昭和 31 年 1 月 13 日受理

UDC 591. 433 : 599. 735. 2 :
616-006. 04 : 576. 353.

Résumé

The present paper describes the results of some observations on the behavior and mitotic cycle of tumor cells with lobated nuclei in the MTK-IV tumor. The MTK-IV tumor used here was induced by Tanaka and Kanô (Feb. 1954, unpublished) in the course of hepatoma-producing experiments through the application of azo-dyes in a Wistar rat.

In the tumor samples taken during 53 to 102 transfer generations the frequency in occurrence of tumor cells with lobated nuclei of similar size was observed. Twenty to thirty percent of tumor cells was characterized by lobated nuclei. The daily observations of the frequency of cells with lobated nuclei showed that they increased during the early part of a transplant generation and decreased towards the latter part. Further, the mitotic rate of tumor cells with lobated nuclei is higher than that of regular mononucleate cells through the early part of a transplant generation.

Morphological observations showed that different nuclear lobes of the same cell were synchronous in mitotic procedure, and that the prophasic changes proceeded normally in all of them. After the disappearance of the nuclear membrane, the metaphase plate was formed by the original chromosome grouping in different lobes. The metaphase was highly regular, and the anaphase also normal. The telophase proceeded regularly in its beginning. Later on during telophase, the swelling of telophase nuclei seemed to have influence on the formation of nuclear lobes. The formation of lobated nuclei did not deal with the multipolar division at all.

It is thus evident that the tumor cells with lobated nuclei of the MTK-IV do not represent degenerating cell types but are recognized as normally occurring stages in the mitotic cycle of tumor cells of this tumor.

腫瘍には多種多様の異常分裂や異常細胞が存在し、腫瘍の特色の一つをなしている。牧野および吉田 (1949, 1951) はシロネズミの腹水腫瘍の一つである吉田肉腫において、これらの異常を形態学および核学的見地より詳細に観察したが、異常の過程、機構あるいは原因に関しては細胞学的に興味ある幾多の問題が残されている。近年、Levan & Hauschka (1953) はハツカネズミの淋巴肉腫 6C3HED において、いくつかの小核をもつた多核細胞や分葉核をもつ腫瘍細胞が正常と殆んど変らない分裂過程を経て分裂増殖していくことを観察して、これらの細胞は異常型の細胞ではなく、核形成期における一時的な異常であることを報告した。著者はシロネズミの腹水腫瘍の一つ、MTK-IV の腫瘍細胞のなかに分葉核をもつた一群の細胞が存在することを観察したので、その出現頻度、分裂および形成の過程について調べた結果を簡単に報告する。

* 文部省科学研究費 (癌の総合研究) 補助。

** Zoological Institute, Hokkaido University, Sapporo, Japan.

本文に入るに先立ち、終始御懇切な御指導を賜った牧野佐二郎教授に深く御礼申上げる。また種々の御助言を与えて下さった加納恭子、中原雄、中西宥の諸氏に感謝する。

材料および方法：観察に用いた腹水腫瘍 MTK-IV は、当教室の田中・加納両氏がアゾ色素の経口的投与により実験的に作り出した腫瘍の一つである（1954 年 2 月、田中・加納未発表）。この腫瘍の腫瘍細胞の染色体数は 3 倍数に近い 60 前後であつて、他の多くのシロネズミの腹水腫瘍の腫瘍細胞が 2 倍数（40 前後）、あるいは 4 倍数（80 前後）に近い染色体数をもっているのに比べて著しく異っている（田中・加納 1951, 牧野 1952, 牧野・加納 1953, 梅谷 1953, 外村 1954, 牧野・加納・外村 1955）。

標本の製作は acetic dahlia による押しつぶし法によつた。

観 察 結 果

出現する分葉核細胞は 2 つにくびれた 2 分葉核が最も多く、ついで 4, 5, 6 分葉核で、8 以上の分葉核をもつ細胞、また稀に 10 以上の散乱した小核をもつ細胞も観察された（第 1-5 図）。

1) **分葉核細胞の出現頻度：**まず移植世代による出現頻度の変化を調査した。観察した細胞数は 1000 個ずつである。その結果は第 1 表に示すように累代移植世代による著しい変化は現在のところ認められない。分葉核細胞は全体の 20~30% を示し、なかでも 2 分葉核細胞が大部分を占

Table 1 The frequency of cells with nuclear lobes in the MTK-IV tumor

Transplant generation	Days after transplantation	Percentage of cells with the following number of nuclei or nuclear lobes							
		1	2	3	4	5	6	7	>7
53	3	73.7	20.5 (0.6)	2.8	1.8	0.4	0.2	—	0
87	1	86.2	10.4 (1.9)	0.7 (0.4)	0.4	—	—	—	—
87	2	74.2	17.5 (0.4)	5.1 (0.1)	2.1	0.4	0.1	0.1	—
94	4	78.0	16.0 (0.4)	3.6 (0)	2.0	0	—	—	0
102	3	73.1	21.5 (0.2)	3.5 (0.1)	1.0	0.2	0.2	0.1	0.1

Table 2 Daily frequencies of cells with nuclear lobes in a transplant generation of MTK-IV tumor

Days after transplantation	Percentage of cells with the following number of nuclei or nuclear lobes						
	1	2	3	4	5	6	>6
1	80.7	17.4 (0.1)	1.0 (0)	0.3	0	0	—
2	83.9	14.0 (0.2)	1.2	0.5	0.1	0.1	—
3	83.1	15.0 (0.2)	1.1 (0)	0.5	0.1	0	—
4	84.3	13.8 (0.2)	1.2	0.5	0	0	—
5	91.2	7.5 (0.3)	0.8	0.2	0	—	—
6	94.3	4.3 (0.1)	0.8	0.4	—	—	0.1
7	93.3	5.0 (0.5)	0.7 (0)	0.3	0.2	0	—

めている。次に移植世代 93 代について移植一世代間の出現度合の変化を観察した (第 2 表)。その結果、移植の初期に分葉核細胞は多く出現し、末期になると急激に減少するという事実が存在することが明らかとなった。

2) 分葉核細胞の分裂および形成過程：分葉核細胞は分裂初期から中期に入る頃まで染色体はもとの分葉の形を残映している (第 6—7 図, 第 11—13 図)。核膜消失後、染色体は漸次細胞内に拡

Figs. 1-10. Camera-lucida drawings of tumor cells, $\times 2200$. 1, normal resting nucleus. 2-5, lobated nuclei. 6-7, prophases with lobes. 8, Pro-metaphase with lobes. 9, telophase with formation of lobes. 10, transition to interphase, showing the nuclear swelling and lobation.

がり (第 8 図), 中期では正常の配列をなして正常単核細胞の場合とほとんど区別はつかない。なお分葉核細胞の分裂像を観察すると、一つの細胞内の分葉核はいずれも同時期の分裂像を示していて、多核細胞においてしばしば観察される同一細胞内の一方の核が静止期にあつて、他方の核が分裂初期にあるというような、分裂時期に差異のある像は観察されなかつた。

Figs. 11-13. Photomicrographs of tumor cells with lobated nuclei. 11, prophase. 12-13, pro-metaphases.

一方、分葉核形成の過程をみると、分裂中期、後期さらに末期の始めにかけてはすべて正常で、染色体は二分されてそれぞれ両極に向う。しかし分裂末期の終り、即ち娘核形成期の頃になると染色体群が膨潤してくる。その時に一部にくびれが生じてその結果分葉核が形成される（第 9—10 図）。分葉核の形成は分裂が終了して次の静止期に入る前に核質が膨潤して、そのため核質が部分的に散在して集まる結果、細いくびれになる現象で、この時期に起る核質の膨潤に起因するものように考えられる。

また分裂末期から終期の 50 個の細胞について調査した結果、二つの新娘核がどちらも同じ分葉核を形成するという事は認められなかつた。このことは分葉核細胞が分裂後再び 2 つの分葉核細胞を作るとはきまつておらず、換言すれば正常単核細胞よりも分葉核細胞が作られ得るものと考えられる。

3) **分葉核細胞の分裂能力**：次に分葉核細胞の分裂能力について、分裂初期から中期に入るまでの分裂細胞を 100 個ずつとって調査した。その結果は第 14 図に示すように、移植後 3 日目頃

Fig. 14. Graphical representations showing the daily frequencies of prophase and pro-metaphase stages in the tumor cells with normal mononucleus and lobated nuclei throughout a transplant generation of MTK-IV tumor, under comparison with the frequencies of resting cells with normal nuclei and lobated ones.

までは正常の分裂細胞より多く 60% 内外を占めている。これを静止期にある正常細胞と分葉核細胞との出現頻度と比較してみると、分葉核細胞の分裂能力が極めて高いことが明らかである。分葉核細胞の分裂は移植の初期に高く、末期になるにつれて減少する。

考 察

上にのべた観察結果より考えて MTK-IV 腹水腫瘍の腫瘍細胞中には約 20~30% の割合で分葉核をもつた細胞が存在する。Levan & Hauschka (1953) が調査したハツカネズミの淋巴肉腫 6C3HED においては、これら異常細胞の出現頻度は累代移植世代を経るにつ

れて著しい増加を示しているが、MTK-IV 腫瘍においては累代移植世代 53 代 (1954 年 11 月) から 102 代 (1955 年 7 月) の間の調査においては出現頻度の変化はほとんど認められなかつた。しかし、分葉核細胞の分裂および形成の過程を観察した結果は、明らかに淋巴肉腫 6C3HED のそれと一致している。すなわち、同一細胞内の分葉核の分裂時期がそれぞれ同じであるという観察結果は、各分葉核がそれぞれ同時に分裂し、各分葉核は機能的には結合されているということの意味していると考えられる。また分裂中期では正常な核板を形成し、正常に極に 2 分される。さらに、分葉核形成は分裂終期、新娘核形成期における核質の膨潤に起因するものであると観察される。これらの結果は分葉核細胞は異常型の細胞ではなく、分葉核の形成は分裂過程における一時的な現象にすぎないもののように思われる。また、分裂末期から終期の細胞を調査した結果、二つの新娘核がどちらも同じ分葉核を形成するとは限っていないということ、さらに分葉核細胞の分裂能力が正常単核細胞のそれに比して著しく高いにもかかわらず、静止期における分葉核細

胞の頻度は 20~30% にすぎないという結果より、分葉核細胞が分裂後 2 つの分葉核細胞を作るとは限らず、単核細胞を形成する場合も多いと考えられる。すなわち、分葉核細胞と正常単核細胞とは可逆的関係にある。

分葉核細胞が他の腫瘍に比較し、MTK-IV において多く出現する現象については不明であるが、上述したごとく他の腫瘍の種族細胞は多く $2n$ あるいは $4n$ に近い染色体数を有していて、細胞質と核質との間の平衡が比較的保たれていると考えられるのに反し、MTK-IV 腫瘍では $3n$ に近い染色体数を有していて、このために細胞質と核質との間の平衡が乱れやすくなり細胞内の物理的、生理的關係から核が分葉を形成する傾向を示すのではないかと一応の考察を加えておく。

要 約

シロネズミの腹水腫瘍 MTK-IV における分葉核細胞について調査した。その出現頻度は移植世代や移植一世代間の時期によつて幾分異なるが、20~30%の頻度を示す。分葉核細胞の分裂および形成過程は分裂終期の新娘核形成期の一時的な特異性を除いてはすべて正常の細胞分裂過程と同様である。分葉核の形成は新娘核形成時における核質の膨潤に基いて起るもので、多極性の異常分裂などにもとづく異常とは明らかに異つた現象である。分葉核細胞の分裂および形成過程、分裂能力などの結果より、これらの細胞は異常型の細胞ではなく、分裂過程における一時的な特異現象と考える。

文 献

- Levan, A. and Hauschka, T. S. 1953. *Hereditas* 39: 137—148.
Makino, S. 1952. *Chromosoma* 4: 649—674.
Makino, S. and Kanô, K. 1953. *Jour. Nat. Cancer Inst.* 13: 1213—1235.
Makino, S., Kanô, K. and Tonomura, A. 1955. *Gann* 46: 199—201.
Makino, S. and Yosida, T. H. 1951. *Jour. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Ser. VI, Zool.* 10: 209—224.
Tanaka, T. and Kanô, K. 1951. *Jour. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Ser. VI, Zool.* 10: 289—301.
Tonomura, A. 1954. *Jour. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Ser. VI, Zool.* 12: 158—168.
Umetani, M. 1953. *Zool. Mag.* 62: 416—420.