Akira TONOMURA: A chromosome survey in six cases of human uterine cervix carcinomas. Jap. Jour. Genet. **34** (1959): 401-406

子宮癌の数例における染色体研究

外 村 晶

北海道大学理学部動物学教室

昭和34年10月18日受領

Résumé

The present paper deals with a chromosome study of six human uterine cervix carcinomas with special regard to the number and morphology of the chromosomes in each tumor. The general clinical and pathological properties of tumors here studied are shown in Table 1. The results of the chromosome investigations have revealed that the most frequently occurring tumor cells having a characteristic number-mode (or -modes) along with particular idiogram (or idiograms) may represent the stemline cells in each tumor, and that they may serve as the primary progenitors of growing neoplasms.

No. 3 tumor contains at least two hyperdiploid stemline cells with 50 and 51 chromosomes. The 50-cells consist of 20 M-, 24 S- and 4 T-chromosomes. No. 21 and No. 45 tumors showed a hyperdiploid chromosome pattern (round 50 in number) in each. No. 49 tumor is represented by a hyperdiploid stem-cells with 52 chromosomes which include 28 M-, 20 S- and 4 T-chromosomes. No. 50 tumor is provided with two distinct stemlines: the one line is represented by the cells with 66 chromosomes, and the other by those with 75 chromosomes. The 66-cells contain in each 33 M-, 23 S- and 10 T-chromosomes, while the 75-cells are provided with 33 M-, 29 S- and 13 T-chromosomes in each. No. 53 tumor showed a hyperdiploid stemline cells having 55 chromosomes which consist of 26 M-, 22 S- and 7 T-chromosomes. The chromosome formulae of the stemline cells of the tumors here studied are given in Table 3.

It has been shown that the chromosomes of the stemline cells of six uterine tumors under study differ from one another in their number and morphology, as well as from those of the normal cell. Further, the evidence presented indicates that the stemline chromosome-numbers of the uterine tumors except No. 50 distribute in a hyperdiploid range from 50 to 55.

Zoological Institute, Hokkaido University

主としてシロネズミの腹水腫瘍における染色体研究によって確立され、展開されてきた腫瘍の種族細胞説 (Makino 1957) は、人類の種々の悪性腫瘍においてもまた広く適用されることが、最近幾多の研究者達によって明らかにされつつある (Hansen-Melander *et al.* 1956, Ising & Levan 1957, Wakabayashi & Ishihara 1958, Makino *et al.* 1959, *etc.*)。しかしながら、人類腫瘍における染色体研究は材料採取の時期、部位の選定、また標本作製上の技術的困難さなどのために、これまで癌患者の腹水や胸水中に転位あるいは浮遊した腫瘍細胞が多く研究の対象とされてきた。事実原発部や転位によって生じた腫瘤そのものを構成している腫瘍細胞の染色体観察ははなはだしく困難であり、したがってその研究報告もまた少ない。

著者は現在各種の人類腫瘍における染色体研究を続行中で、これまでに調査した子宮頸癌十数例のうち、比較的好材料であった6例の原発腫瘤についての観察結果をまとめてここに報告する。

稿を起すに当り、御懇篤な御指導を賜った牧野佐二郎教授に対して深甚な謝意を表す。材料をうる上にいろいろな御便宜と御援助をいただいた産婦人科教室員各位ならびに乾 直道、瀬戸武司の両氏に深く感謝する。

材料および方法： 材料として用いた子宮頸癌は第1表に示す6例である。なお、表中の組織学的診断は北海道大学医学部病理学教室において、腫瘍の進行程度は同じく産婦人科教室の臨床的診断によっている。

手術によって患者から直接採取した腫瘍組織の一部は、まず細かく刻んで、30分から1時間蒸溜水中に入れ

Table 1. Pathologic and clinic data of human uterine cervix carcinomas studied here

No. of tumor	Age	Histologic examination	Clinical grade
3	48	carcinoma poltiosis	—
21	39	carcinoma cervico poltiosis	—
45	56	carcinoma poltiosis	2nd degree
49	49	"	"
50	61	carcinoma cervico poltiosis	"
53	56	carcinoma poltiosis	"

る。組織片の特に堅い場合には 10% から 30% の醋酸溶液中に入れ軟化する。水処理した組織片をスライド上にとり、30% のアセティック・ダーリアで染色し、メスでさらに材料を細かく刻んでから、押しつぶし法によって標本作製した (Makino, Ishihara & Tonomura 1959)。

観 察 結 果

1) 染色体数: 観察した子宮癌 6 例の染色体数の変異は第 2 表に示す。No. 3 腫瘍においては染色体数の変異は 44 から 101 という広範囲にわたっているが、そのうち染色体数 50 と 51 とをもつ 2 群の細胞が高い出現頻度を示している。前者は 17.8%, 後者は 54.0% で、この腫瘍には少なくとも 2 つの mode が存在している。No. 21 と No. 45 の両腫瘍は観察できた細胞数が少ないが、染色体数 50 前後 (第 9 図) を持つ細胞が最も多い。No. 49 腫瘍では 52 の染色体数をもつ細胞が 35.3% で、最も高率をもって現われた。No. 50 腫瘍においては染色体数の変異は 66 と 75 との 2 つに mode が存在している。染色体数 66 をもつ細胞は 22.2% で、染色体数 75 をもつ細胞は 12.2% の出現率であった。No. 53 腫瘍では 55 の染色体数をもつ細胞が最高の頻度で出現し、58.3% を示した。No. 50 腫瘍を除いた他の 5 例においては腫瘍細胞の多くは染色体数 50 から 55 の高二倍域 (hyperdiploidy) に存在している。No. 50 腫瘍は三倍域附近 (near-triploidy) に 2 つの mode をもっている。

2) 染色体分析: 上述の 6 例の子宮癌中、核型分析を行ない得た腫瘍は No. 3, No. 49, No. 50 および No. 53 の 4 例である。核型分析は Tjio & Levan (1956) の分類法にしたがって、染色体は M 型 (median-submedian centromere をもつもの)、S 型 (subterminal centromere) をもつものと T 型 (terminal centromere をもつもの) との 3 型に分けて行なった。

No. 3 腫瘍には少なくとも 2 つの種族細胞群が存在し、染色体数 50 をもつ細胞の核型構成は 22M+24S+4T (第 1 図) で、一方染色体数 51 (第 2, 7 図) をもつ細胞では 22M+24S+5T で M および S 型は前者と同数であるが、T 型に 1 個の増加がみられる。この増加した 1 個の T 型染色体は第 2 図で明らかのように、他の染色体に比べて極めて小さく

Table 2. Chromosome number distribution in six human

No. of tumor	Chromosome number																	
	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	
3	1		1	1		2	10	30	6	1	2							
21			1	1	1		1			1	1							
45					1	1	2		1			1						
49					1		2		6		1	2	1					
50					1											1		
53							1	2	1		1	9		1			1

Figs. 1-6. Idiogram analyses of stem-cells in the uterine carcinomas. 1, No. 3 tumor, 50 chroms. 2, No. 3 tumor, 51 chroms. 3, No. 49 tumor, 52 chroms. 4, No. 50 tumor, 66 chroms. 5, No. 50 tumor, 75 chroms. 6, No. 53 tumor, 55 chroms.

minute chromosome と考えられる。No. 3 腫瘍の染色体分析の詳細は別に報告する。No. 49 腫瘍においては染色体数 52 をもつ細胞が最高の頻度で存在し、その核型は $28M+20S+4T$ (第 3, 8 図) である。No. 3 腫瘍の種族細胞の核型と比較してみると、M および S 型染色体は数においてすでに異なっている。T 型染色体は数においては同じであるが、染色体の形

uterine cervix carcinomas.

61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	<80	Total cells obs.
1																	1	56
	1									1							2	11
					1												3	7
				4	9	2	3	1		2		3	1	5	1	1	3	17
1			2														3	40
	1									1							6	24

Table 3. Chromosome analysis in four human uterine cervix carcinomas under study

No. of tumor	Chrom. number of stem-line	Chrom. formula		
		M	S	T
3	50	22	24	4
	51	22	24	5
49	52	28	20	4
50	66	33	23	10
	75	33	29	13
53	55	26	22	7

Figs. 7-12. Photomicrographs of the chromosomes in the uterine carcinomas. 7, No. 3 tumor, 51 chrams. 8, No. 49 tumor, 52 chrams. 9, No. 21 tumor, 48 chrams. 10, No. 50 tumor, 66 chrams. 11, No. 50 tumor, 75 chrams. 12, No. 53 tumor, 55 chrams.

態に明らかな差異が認められる。No. 50 腫瘍においては三倍域に少なくとも 2 群の種族細胞が存在している。66 の染色体数をもつ種族細胞の核型は $33M+23S+10T$ (第 4, 10 図) で、他方の 75 の染色体数をもつ細胞は $33M+29S+13T$ (第 5, 11 図) である。両者の染色体構成は S および T 型染色体において著しい差異がある。No. 53 腫瘍においては 55 の染色体数をもつ種族細胞が存在していて、その核型は $26M+22S+7T$ (第 6, 12 図) の構成をもっている。第 3 表に上述した 4 例の腫瘍の染色体構成を要約して示す。この表より明らかなように、4 例の子宮癌は種族細胞の染色体数と染色体型においてそれぞれの間に差異があり、それぞれの腫瘍に特有な構成をもっている。また、正常体細胞の染色体と比較すると、明らかな差異があり、腫瘍細胞の染色体には構造的に大きな変化が起こっていることが推測される。

考 察

以上の観察結果より 4 例の原発腫瘍である子宮癌においても、それぞれの腫瘍に特定な染色体構成をもち、高い出現頻度をもって存在する 1 群の種族細胞があつて、それらが腫瘍の増殖に第一義的に関与しているものと推察される。

さらに興味ある事実は No. 50 腫瘍を除いた他の 3 例においては種族細胞の染色体数は 50 から 55 の高二倍域に存在している。また観察細胞数の少なかった No. 21 と No. 45 の両腫瘍においても染色体数 50 前後をもつ細胞が最も多く出現している。一方 No. 53 腫瘍では三倍域附近に 2 つの種族細胞群をもっている。Ising & Levan (1957) はハツカネズミの腹水腫瘍における染色体研究に基づいて、人類腫瘍の種族細胞の染色体数にも最適領域 (optimal region) が存在するのではないかと推察している。Makino *et al.* (1959) は 30 の人癌の染色体を調査した結果、種族細胞の染色体数は二倍域から四倍域の広範囲にわたって存在しているが、二倍域から高二倍域にあるものが最高の頻度を示し、次いで高三倍域に属するものが存在することを報告している。そして同じ腫瘍でも患者個人によってその染色体数は倍域がかなり異なっている事実を発見した。また Koller (1956) は子宮頸部癌患者の腹水中の浮遊細胞を調べた結果、染色体数は四倍域からさらに高い倍域にも存在するが、多くは二倍域に限定されていることを報告している。一方 Manna (1957) は子宮頸癌の染色体数の変異を調査し、染色体数は二倍域に限らず広範囲にわたって存在していて、しかも腫瘍の染色体と組織学的分類あるいは増殖の進行程度との間に相関関係は認められなかったと述べている。Ishihara (1959) は二倍性人類腫瘍の染色体調査において染色体数が 48 前後と 55 前後の 2 つの高二倍性種族細胞をもつ子宮癌の 1 例を報告している。

以上のごとくこれまでの多くの人類腫瘍の染色体研究の結果を概観してみると、人類腫瘍の種族細胞の染色体数は二倍域から四倍域にわたる広い範囲に存在しているが、その中で二倍域から高三倍域の間のもものが広く分布しているように考えられる。さらに各種の人類腫瘍のうちから子宮癌だけの結果を取り上げてみると、それらの種族細胞の染色体数は高二倍域に多く集約されるのではないかとと思われる資料が得られている。

人類腫瘍の種族細胞の染色体と腫瘍の性状あるいは病理組織学的特性との間の関係を考察するためには、さらに多くの、そしてさらに詳細な研究を必要とすることはいうまでもないが、ここに観察した 6 例の子宮癌の染色体調査の結果からも子宮癌の種族細胞の染色体数は高二倍域に属するものが多いように推定される。

上に述べたように、ここに研究した 4 例の子宮癌はそれぞれ特有な、しかも相互に相異なる染色体構成をもつ種族細胞によって代表されていることが明らかである。この事実から、同じ器官に発生した腫瘍がその根本的性質において患者個人により相異なるものであることが推

察される。これは腫瘍の治療に関係した重要な問題である。また腫瘍細胞の染色体は体細胞と比較して数的にも形態的にも著しい差異を示し、著しい構造的変化が起こっていることを暗示している。

要 約

原発腫瘍である 6 例の子宮癌の染色体調査を行ない、それぞれの腫瘍に特有な染色体構成をもつ腫瘍細胞の存在を明らかにし、さらにそれらの細胞群が高い頻度で出現することから、腫瘍の増殖に第一義的に関与する種族細胞であると推察される。

No. 3 腫瘍では染色体数 50 と 51 とをもつ少なくとも 2 つの種族細胞群が高頻度で存在した。No. 21 と No. 45 の両腫瘍では染色体数 50 前後をもつ細胞が多く出現した。No. 49 腫瘍では 52, No. 53 腫瘍では 55 の染色体数をもつ種族細胞の存在が明らかになった。No. 50 腫瘍においては染色体数 66 と 75 とをもつ 2 群の三倍性の種族細胞が存在した。No. 50 腫瘍を除いた他の 5 例では種族細胞の染色体数は高二倍性の 50 から 55 の間に分布している。

また染色体分析を行ない得た 4 例の子宮癌の種族細胞はそれぞれの腫瘍に特有な染色体構成をもっていて、患者個人によって染色体型を異にしていることが明らかになった。

引 用 文 献

- Hansen-Melander, E., Kullander, S. and Melander, T. 1956. Jour. Nat. Cancer Inst. **16** : 1067-1081.
Ising, U. and Levan, A. 1957. Acta Pth. Microbiol. Scandinavia, **40** : 13-24.
Ishihara, T. 1959. Jap. J. Genet. **34** : 23-27.
Koller, P.C. 1956. Ann. New York Acad. Sci. **63** : 793-816.
Makino, S. 1957. Intern. Rev. Cytol. **6** : 25-83.
Makino, S., Ishihara, T. and Tonomura, A. 1959. Zeits. Krebsforsch. (in press).
Manna, G. K. 1957. Proc. Zool. Soc. Calcutta, Mookerjee Memor. Vol. 95-112.
Tjio, J. H. and Levan, A. 1956. Hereditas **42** : 1-6.
Wakabayashi, M. and Ishihara, T. 1958. Cytologia **23** : 341-348.