

人の肺癌細胞の電子顕微鏡的研究

京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科（指導：教授 長石 忠三，講師 岡田 慶夫）

源 河 圭 一 郎

〔内 容 抄 録〕

外科的に切除された57例の人の肺癌組織を材料として電子顕微鏡的観察を行ない、肺癌細胞の微細構造について検討するとともに、その結果にもとづいて肺胞領域からする発癌の可能性について考察した。

第1篇では、肺癌細胞に共通した一般的な微細構造を明らかにした。癌細胞相互間の接着が疎になるとともに、細胞自体の配列も不規則になり、細胞の極性が失われ、個々の細胞の大きさや形のバラツキが大きくなる。そして、核・細胞質比は、健常なものよりも遙かに大きくなる。核小体は大型で、数も増すさらに、ribosome は細胞質内に遊離の状態分布しているものの方が多く、小器官では、とくに mitochondria のつよい変形が目立っている。

このような特徴の大部分は、癌細胞の異型性として、すでに光学顕微鏡のレベルで指摘されていることであるが、本篇では、電子顕微鏡的観察によりこの種の異型性が微細構造にも及んでいることが明らかにされている。

第2篇では、組織型別にみた癌細胞の特徴を述べた。すなわち、腺癌では、扁平上皮癌や未分化癌にくらべて、細胞質内の小器官の発達が良い。そして、分泌能を有すると考えられる腺癌細胞では、とくに粗面小胞体と Golgi 複合体の発達が良好である。扁平上皮癌では、細胞質内に tonofilament が豊富にみられる。

一方、未分化癌では、dark cell の混在率が高い。また、小細胞型未分化癌では、核小体の分散が特徴的である。

第3篇では、肺癌の発生母地として、とくに肺胞壁細胞に注目し、各種の刺激に対する同細胞の反応態度を電子顕微鏡的に検討することにより、肺胞領域からする発癌の可能性を論じた。

第1に、癒痕癌は、肺胞領域に招来される腺様化生を母地として発生することが知られているが、電子顕微鏡的観察の結果、このような腺様化生を呈する上皮細胞は、肺胞壁細胞であることが明らかにされた。第2に、イヌの実験的無気肺症では、無気肺化に伴って変性脱落する肺胞上皮細胞に代って、肺胞壁細胞が増殖することが知られている。第3に、マウスのウレタン肺腺腫は肺胞壁細胞に由来している。

以上の一連の電子顕微鏡的観察の結果から、肺胞壁細胞が非常に活性の強い細胞であり、肺胞領域における補充細胞として、何らかの機転により癌細胞に転化する潜在能を有することが推定される。

以上要するに、本研究は、1965年長石、岡田等により Experimental Medicine and Surgery 23:177 に発表された“Electron Microscopic Observations of the Human Lung Cancer”なる研究を、さらに深く掘り下げたものである。

〔第1篇〕 人の肺癌細胞の一般的な微細構造

〔目 次〕

緒 言

第1章 研究材料ならびに研究方法

第2章 研究結果ならびに考察

第1節 肺癌細胞の形と大きさ

第2節 小絨毛ならびに線毛

第3節 基底膜

第4節 細胞相互間の接着

第5節 細胞の極性

第6節 細胞核

- A. 核の大きさと形
- B. 核膜
- C. 核小体

第7節 細胞質内の小器官と封入体

- A. ribosome
- B. 小胞体
- C. mitochondria
- D. Golgi 複合体
- E. tonofilament
- F. 好オスミウム小体
- G. 脂肪顆粒
- H. 分泌顆粒
- I. ウイルス様粒子
- J. その他の封入体

第8節 肺癌の間質組織の微細構造

結論

緒言

人ならびに種々の動物における正常な気管支肺胞系の電子顕微鏡的所見については、Low²³⁾ (1952) による最初の報告以来、多くの人々により報告されている。それらの研究結果は、Schulz⁵¹⁾ (1959), 長石・岡田²⁹⁻³³⁾ (1957~1964), Watson⁵⁷⁾ (1964) ならびに Rhodin⁴⁷⁾ (1966) らにより、詳しく報告されている。それらの正常肺における観察は、各種の肺疾患における肺組織の微細構造の変化を理解する上で、基本的知識を与えるものであり、とくに、気管支肺胞系の上皮細胞についての知見は、肺の上皮性腫瘍の構造を理解する上できわめて重要であるばかりでなく、上皮性腫瘍の組織発生について検討するさいにも、有力な手がかりを与えるものである。

一方、腫瘍細胞の微細構造についても従来から多くの人々により電子顕微鏡的に観察されている。それらの業績は Selby⁵²⁾ (1953), Cowdry¹⁰⁾ (1956), Dalton ら¹²⁾ (1956), Bernhard²⁾ (1958), Luse²⁵⁾ (1961), Oberling ら³⁸⁾ (1961), および Mercer²⁶⁾ (1962) らによって総括されている。

しかし、肺癌に限ってみると、その電子顕微

鏡的観察はあまり多くはなく、僅かに沢田⁵⁰⁾ (1958), Edwards ら¹⁵⁾ (1959), 鮫島ら⁴⁹⁾ (1959), 家森ら⁵⁹⁾ (1962), 小形ら³⁹⁾ (1963), 長石ら³⁴⁾ (1964), ³⁵⁾ (1965), ⁴⁰⁾ (1966) および服部ら¹⁹⁾ (1966) の報告がみられる程度である。

著者は外科的に切除された多数例の人の肺癌組織について、電子顕微鏡的観察を行ない、種々の興味ある知見を得た。本篇では人の肺癌細胞の一般的な微細構造を明きらかにするとともに、肺癌の場合にとくに興味深い若干の小器官や封入体について検討する。

第1章 研究材料ならびに研究方法

この研究に供した材料は、京都大学結核研究所外科（現結核胸部疾患研究所胸部外科）において開胸手術によって切除された人の原発性肺癌組織であって、表1に示したように症例数は57例である。

電子顕微鏡試料の作製に当っては、肺切除後ただちに肺癌組織を細切して一辺約1mmの立方形の組織片とし、これを蔗糖およびベロナール緩衝液によって等張かつpH 7.4に調整された1%オスミウム酸溶液中に投じ、4°Cの氷室内で1時間固定した。そして水洗することなく、50%, 70%, 90%, 100%, 100%エタノールで各々15分間ずつ脱水を行ない、プロピレンオキシドに移して40分間放置した。つぎに、エポン混合液^{註)}2容およびプロピレンオキシド1容の割合に混ぜた液中に組織片を1時間浸したのち、エポン混合液中に移して1時間放置し、エポン混合液を組織片に充分浸透させた。

以上の過程を経たのち、エポン混合液を入れたゼラチンカプセル中に組織片を投入し、37°C 10日間で重合包埋した。こうして作成した試料は、Porter-Blum型ウルトラマイクロームを用いてガラスナイフにより超薄切片とし、メッシュにすくい取ったのち、Karnovsky²²⁾ 氏法、あるいは Millonig²⁷⁾ 氏法により鉛染色を施した。試料の検鏡および撮影は、日立製作所HS-6型電子顕微鏡によりおこなった。

註) エポンA液とエポンB液とを3:7の割に混合したものの20ccに、DMP 0.3ccを添加したものである。エポンA液はEpon 812を62cc, DDSAを100ccの割に混合して作製し、エポンB液はEpon 812を100cc, MNAを89ccの割に混合して作製した。

第2章 研究結果ならびに考按

第1節 肺癌細胞の形と大きさ

肺癌を形造っている細胞は健常な気管支肺胞系の上皮細胞にくらべて一般に不規則な形をしている。とくに、分化の程度の低いものほどその傾向が強く、個々の細胞は**写真1**のように非常に不規則な形をしており、また細胞相互を比較しても互いに非常に異なった形をしている。これに反して、比較的良好に分化したものでは、個々の細胞は**写真2**のように、かなり規則正しい形をしており、しかも互いによく似かよった形をしている。

個々の肺癌細胞の大きさを電子顕微鏡写真によって測定すると、大部分のものは、直径 10μ ないし 20μ であって、健常な気管支肺胞系の上皮細胞よりもかなり大型である。

第2節 小絨毛ならびに線毛

一般に肺癌細胞の遊離面には**写真3**のように、小絨毛がみられる。個々の小絨毛の形は健常な気管支上皮の線毛細胞などにみられるものと同様であるが、その数は症例により種々である。

線毛は、ごく稀ではあるが、一部の線癌細胞に見いだされることがある。癌細胞にみられる線毛は、正常な線毛細胞のそれと同様で、内部にフィラメントがあり、基部に基底小体が認められる。

第3節 基底膜

癌細胞群と間質とが接している部分には、一般に**写真4**のような、いわゆる基底膜が認められる。しかしながら、稀ではあるが、癌細胞の遊離縁が直接間質に面していて、両者の間に基底膜あるいはそれに類する隔壁がない場合も認められる。そのような場合には、癌細胞に接する間質細胞に変性がみられることもあるが、この現象が癌症例に普遍的なものか否かについては更に検討することが必要である。

Luibel ら²⁴⁾(1960), Luse²⁵⁾(1961) Hinglais-Guillaud ら²⁰⁾(1961), Nilsson³⁷⁾(1962) および Frei¹⁶⁾(1962) らは、一部の癌では、基底膜

が欠如していることを観察しており、とくに、Luse は、in situ の癌では、基底膜が認められるが、浸潤性のもものではそれがみられなくなることであると述べている。基底膜の消失は、癌の浸潤や悪性度となんらかの関連性を有するものと思われるが、現在までのところ、明確な結論を得るには至っていない。

Pierce⁴⁵⁾(1965) らの最近の一連の研究によると、基底膜は上皮細胞由来のものと考えられ浸潤増殖に伴なって癌細胞自身が基底膜をつくるものと推定されている。

第4節 細胞相互間の接着

比較的分化の程度の高い腺癌では、**写真3**のように隣接する細胞は互いに密に接着しており、健常な円柱上皮細胞におけると同様な terminal bar が認められる。しかしながら、分化の程度が低くなるにつれて、隣り合った細胞の間の接着はしだいに疎となり、きわめて低分化のものでは、個々の細胞は、きわめて僅かの部位で、互いに接触しているに過ぎない。

肺胞上皮癌の1例では、**写真5**で示すように、嵌合 (interdigitation) により、癌細胞相互が強固に接合している所見が認められる。

一方、比較的分化の程度の高い扁平上皮癌では、隣接する細胞は、多くの部位において接着しており、その部位では**写真6**のように細胞膜が厚くなって desmosome を形成している。肺癌では一般に、分化の程度が高いほどは、desmosome は数多く認められるが、分化の程度が低いものでは稀にしか見出されない。

細胞間の接着状況は、健常な細胞と癌細胞とで異なっており、接着力は前者よりも後者の方が弱いという事実が、Coman⁸⁾(1944) らにより、すでに認められている。Coman ら⁹⁾(1955), Berwick³⁹⁾(1959) および Easty ら¹³⁾(1960) は、健常な細胞の表面と癌細胞のそれとの性状を電子顕微鏡的に比較観察し、両者の間に程度の差こそあれ差違が認められると報告している。Easty ら¹³⁾(1960) によると、細胞膜表面の微細構造については両者の間に著しい差違は見出されないが、癌細胞では二つの細胞が接触

している部分が減少しているという。

第5節 細胞の極性

分化した腺癌では、健全な気管支上皮におけると同様に個々の細胞の極性がよく保たれている。

すなわち、**写真7**のように、間質に接する面には基底膜が存在し、一方、腺腔に面した遊離縁には、多くの場合、多数の小絨毛がみられ、また相隣る二つの細胞が接している面には、terminal bar が認められる。分化の低い腺癌では、細胞の配列は不規則であり、極性は明らかには認められない。

扁平上皮癌においても、分化の程度の高いものでは、**写真8**のように健全な扁平上皮に似た細胞の配列がみられる。すなわち、基底膜に接している基底細胞から表面の角化層の細胞に至るまでの細胞が比較的規則正しく配列しており、全体として極性を保っている。これに反して分化の低いものものでは、**写真9**のように細胞の配列が不規則で極性も不明瞭である。

癌細胞が極性を失っていることは、Cowdry¹⁰⁾(1956)も、彼の綜説において述べ、その他多くの人々によっても指摘されているが、肺癌もその例外ではなく、低分化になるに従って極性の消失が認められる。

第6節 細胞核

A. 核の大きさや形

多数の肺癌細胞の電子顕微鏡像から核の直径と細胞の直径との比を求めると、その値は1/2ないし5/6で、健全な上皮細胞のそれに比べるとはるかに高い値が得られる。このことは、肺癌細胞では、核の直径の絶対値が大きいばかりでなく、その細胞全体の直径に対する比率も大きくなっていることを示している。このような現象は、肺癌について沢田⁵⁰⁾(1958)も指摘しているが、他の臓器の癌においても広く認められることは、Howatson ら²¹⁾(1955)、高山⁵⁴⁾(1956)その他多くの人々の研究により明らかにされている。

写真10は核の輪郭の不整がとくに著しい肺癌細胞である。このように大きな陥凹を有する

核は、ときに**写真11**のように、多核性の細胞と見誤まられることがあり、また、陥凹部が横断されている所見は、核内封入物の観を呈することがある。このような癌細胞核の輪郭の不整は、異常に亢進した核・細胞質間の物質交換を反映するものと考えられる。

癌細胞の核がその発生母地である健全組織の細胞の核よりも、大きさや形のバラツキが大きいことは、光学顕微鏡的にも認められており、電子顕微鏡的にもHowatson ら²¹⁾(1955)、Cowdry¹⁰⁾(1956)、Setälä ら⁵³⁾(1960)その他多数の人々により認められている。

また、藤原¹⁷⁾(1958)は実験的皮膚癌の発癌過程で、核膜の凹凸が著るしくなることを観察している。肺癌細胞の場合でも、核の大きさや形のバラツキは、健全な気管支肺胞系の上皮細胞のそれにくらべると、はるかに大きい。

B. 核膜

核膜は、二重膜構造を呈しており、核質と細胞質とを境しているが、所々に核孔があって、その部分では核質と細胞質とが互いに直接的に移行している。癌細胞では、健全な細胞に比べて核孔がより大きいという人もあるが、著者が肺癌について観察した限りでは、その傾向はさほど著明ではないようである。周知のように、核膜は細胞膜や小胞体の膜と起源を同じくするものであって、それらは互いに所々で連続性に移行している。肺癌細胞においても**写真12**のように外側の核膜が粗面小胞体の膜に移行している像がしばしば認められる。このような像は健全な気管支肺胞系の上皮細胞では稀にしか認められないので、ある種の肺癌細胞では、ribosome に富んだ粗面小胞体と核とが健全細胞よりもさらに密接な関連性を有するのではないかと考えられる。

核膜はしばしば**写真13**のように、核小体に向かって核の深部まで切れ込んでおり、ために核が分葉核のような形を呈していることがある。

きわめて稀ではあるが、核膜が消失して核質と細胞質とが混じり合った細胞が見出される。これは分裂期にある細胞と考えられる。

核質は微細顆粒状で通常は均等に分布してい

るが、核膜に接してとくに密に分布したり、あるいは不均等に分布して、所々に濃縮していることも稀ではない。このような核質の不均等な分布について、小野江⁴³⁾(1962)は外科的に切除するさいに血流の停止により自家融解を起したためであろうと推定しているが、この点については将来さらに検討されるべきであろう。

C. 核小体

核小体が大きいことも癌細胞の特徴の一つとされており、Howatson ら²¹⁾(1955), Cowdry¹⁰⁾(1956), 小野江⁴³⁾(1962), Busch ら⁴⁾(1963)その他多くの人々もそのように述べているが、肺癌細胞の場合でも、直径が1ないし3 μ に及ぶ大型のものが大部分を占めている。多くの症例では、**写真1**のように、核小体内に紐状の nucleolonema の構造が明らかに認められる。ただし、このような所見は癌細胞における核酸および蛋白代謝の亢進を意味するものであって、分裂増殖の旺盛な健常細胞においてもみられることが少なくない。Busch⁴⁾らの研究によれば、核小体の増加はその増大と同じ意味に解釈される場合と、逆に代謝障碍により核小体が分散するという意味に解釈される場合とが考えられる。

多くの核小体は**写真14**のように、核膜に接して存在しており、場合によっては、前述のように、核膜が核小体に向かって深く切れ込んでいることがある。このような所見から、Bernhard²⁾(1958)もいっているように、核小体は、核質だけではなく、細胞質とも密接な関係があると推定される。

第7節 細胞質内の小器官と封入体

肺癌細胞の細胞質内には、健常細胞におけると同様に、ribosome, 小胞体, mitochondria, Golgi 複合体, 脂肪顆粒その他種々の小器官および封入体が認められる。それらの小器官の発達は、健常細胞の場合に比べて一般に悪く、しかもしばしば異型性を示す。

A. ribosome

ribosome としては、小胞体の表面に位置して粗面小胞体を構成しているものよりも、細胞

質の中に遊離状に散在しているもののほうが多い。多くの癌細胞の細胞質は、強い好塩基性を示すが、Bernhard²⁾(1958), Edwards¹⁵⁾(1960)および Mercer²⁶⁾(1962)らによれば、この好塩基性は細胞質内に遊離状に散在している ribosome に関係するものと、考えられている。

遊離の ribosome が細胞質内にとくに豊富に存在している細胞は、**写真15**のように、電子密度が高いため、dark cell と呼ばれている。これに反して**写真16**のように、電子密度の低い細胞質を有する細胞は、light cell または clear cell と呼ばれているが、肺癌においても他の臓器の癌と同様に、同一癌組織内に両細胞が混在しているのが普通である。未分化癌では、一般に dark cell の混在率が高いようである。

B. 小胞体

小胞体は滑面のものは非常に少なく、ribosome を附着した粗面のものが大部分を占めている。しかしながら、肺癌細胞では、ribosome の多くは遊離状に存在しているから、粗面小胞体は健常な細胞におけるよりも数が少ない。個々の粗面小胞体は**写真17**のように、一般に小型であるが、中には枝分かれしたものや、**写真18**のように、非常に長いものもみられる。また、**写真19**のように、拡張して空胞化した滑面小胞体も認められる。

小胞体は扁平上皮癌の場合よりも腺癌の場合に発達しており、分泌能を有すると思われる細胞では、とくに著明に発達しているようである。

小胞体は、癌細胞の旺盛な物質代謝を反映して、**写真20**のように、層状あるいは同心円状に配列していることがある。このような配列は、健常な気管支肺胞系の上皮細胞にはみられない所見である。

C. mitochondria

Howatson ら²¹⁾(1955)や Bernhard²⁾(1958)らは、癌細胞では、一般に、mitochondria の数が減少していると述べているが、肺癌においてもそのような傾向が認められる。個々の mitochondria の形態は正常な形を示すこともあるが、一般に大小不同や**写真21**のように、極端な

異型性を示すことが多い。沢田⁵⁰⁾(1958)もいうように、櫛 (crista) の配列の乱れているもの、**写真22**のように、全体として膨化しているもの、内部に空泡形成の認められるもの、あるいは**写真23**のように、基質の密度が不均質のものなど種々の型の変性や変形が認められる。

D. Golgi 複合体

Golgi 複合体のよく発達したものは多くはないが、一部の腺癌、なかんづく分泌能を有するものでは、しばしばよく発達したものが認められる。

E. tonofilament

tonofilament は健常な扁平上皮細胞に豊富に見出される細胞質内の微細な線維であって、悪性細胞の中でも扁平上皮癌を構成している細胞にしばしば見出される微細構造である。

Edwards ら¹⁴⁾(1959) は、この線維を肺癌細胞に観察しており、著者も**写真24**のように、若干の肺癌細胞に証明している。この線維は、扁平上皮癌の場合にのみみられるとは限らず、腺癌や未分化癌においてもみられることがある。多くの場合、それらは束状になって、核膜に平行に核をとり囲むような方向に走っている。

F. 好オスミウム小体

好オスミウム小体は、肺泡領域にみられる肺泡壁細胞 (type II cell または type B cell とよばれる) に特異的な封入体であるが、著者が観察した57例の肺癌症例中、3例に本小体の存在が確かめられた。

好オスミウム小体は、平行ないし同心円状に配列したオスミウム好性の強い薄板により構成されている。分化の程度の高い肺癌にみられるものは、**写真25**のように、一般に薄板の配列が規則正しいが、分化の程度が低くなるにつれて配列が乱れ、異型性が強くなるようである。すなわち、分化の低い肺癌では、好オスミウム小体の全体の形も不整で、層状構造の配列も乱れている。

好オスミウム小体は、健常な個体では、肺泡壁細胞に特異的に見出され、身体他部の細胞には認められない封入体である。それであるから、好オスミウム小体が肺癌中の細胞のあるものに

見出されることは、その癌細胞が肺泡壁細胞と何らかの関連性を持つことを示すものと解されるが、これについては、第Ⅲ篇で詳しく述べる。

G. 脂肪顆粒

各種の肺癌細胞の中には、しばしば脂肪顆粒が認められる。その数は一般に健常な気管支肺胞系の上皮細胞よりも多いようである。個々の脂肪顆粒の形は、種々であって、あるものは**写真26**のように、周縁の凹凸が比較的少ないが、あるものは金平糖のように凹凸の多い形をしている。

1症例において**写真27**のような形をした電子密度の高い中空の封入体が認められた。この封入体は1個ずつ散在していることもあるが、多くの場合、集合して篩状または蜂窩状の外観を呈している。場合により、それらが一つの細胞の大半を占めていることもある。この封入体の密度の高い部分は均質無構造で、その点、脂肪顆粒を思わせるものがあるが、実際にこの症例の組織標本についてズダンⅢ染色を施すと、癌組織の中にズダンⅢによく染まる物質を大量に含む癌細胞が多数認められる。このような所見から、この封入体は脂肪顆粒の一つの特殊な型であろうと推定されるが、それが代謝産物であるか、あるいは細胞の機能にもっと積極的な意義を有するものであるかは不明である。

H. 分泌顆粒

健常な気管支上皮には分泌機能を有する杯細胞があり、その中には分泌顆粒とよばれる特殊な構造が認められる。ある分化した腺癌では、細胞質の中に杯細胞の分泌顆粒に似た構造を有する細胞が見出される。

なお、腺癌の1症例において杯細胞とはやや異なった分泌機構を示す細胞が認められた。その細胞膜では、**写真28**のように、細胞質内に1層の限界膜に囲まれた均質な内容を含む大小の空泡が形成されており、これが限界膜を伴ったまま細胞外に放出される現象、すなわち apocrine 様分泌が認められる。気管支肺胞系の上皮の中で、このような分泌様式を示す上皮細胞として、所謂 Clara 細胞があるが、同細胞が

人の末梢気管枝に存在するか否かは不明である。この細胞の組織発生については今後の検討に俟たい。

I. ウイルス様粒子

著者は人の肺癌症例についてウイルス様粒子の存否を明らかにしようと努めたが、いままでのところ、その存在を確認していない。しかし、人の癌細胞のあるものにウイルス様の粒子が見出されることは、かなり多くの人々により報告されている。ただし、それらの粒子が発癌に何らかの関係を有するものか、あるいは癌細胞に偶然伴ったものかについては全く判っていない。

J. その他の封入体

肺癌細胞の中には、以上に述べた種々の細胞質内封入体の他に、いろいろな形の封入体が見出されることがある。それらは健全な気管支肺胞系の上皮細胞には認められず、肺癌の中でも1・2の症例に限られていることが多いので、普遍的な要素ではないようである。大部分のものは癌細胞内における物質代謝の終末産物であろうと推定されているが、それらの意義については今後の検討に俟たねばならない。

第8節 肺癌の間質組織の微細構造

癌細胞に接して多くの膠原線維や間質細胞、とくに線維芽細胞などが見出されるが、それらは写真4のように、通常、基底膜により癌細胞と隔てられている。癌組織に伴なう間質組織内にみられる細胞や線維の微細構造と、健全な間質内のそれとの間には、著るしい差違は認められない。

癌組織の中には、癌細胞に混じってリンパ球や組織球様細胞が見出されるが、それらの細胞の構造と、健全な個体のそれとの間にも特記すべき差違は認められない。

結 論

肺癌細胞の微細構造と健全な気管支肺胞系の上皮細胞のそれとを比較した結果、肺癌細胞には、以下のような特徴的な点があることが明らかになった。肺癌細胞では、

(1) 細胞相互間の接着が疎になり、細胞の遊

離表面が増加する。

(2) 細胞の配列が不規則になり、分化の程度の低いものでは細胞の極性が失われる。

(3) 個々の細胞の大きさや形のバラツキが大きくなる。

(4) 核の大きさや形のバラツキが大きくなり、とくに大型の核が多く出現する。そして、核の直径に対する細胞質の直径の比は、健全なものよりも大きく、1/2ないし5/6となる。

(5) 核小体は大型で、数も増し、nucleolonemaの紐状の構造が明瞭なものが多い。

(6) ribosomeについては、粗面小胞体を構成しているものよりも細胞質内に遊離状に分布しているもののほうが多い。

(7) しばしば変形したmitochondriaが認められる。

(8) 健全な場合よりも脂肪顆粒が多く認められる。

(9) 一部の症例では、細胞質内tonofilamentがみられる。

このような特徴の大部分は、癌細胞を癌細胞たらしめている一定の特性、すなわち、異型性として、すでに光学顕微鏡のレベルで指摘されているものである。

このような異型性は、一般に電子顕微鏡により光学顕微鏡によるよりも一層明確に認められる。電子顕微鏡的観察によれば、異型性は微細構造にも及んでおり、mitochondria等には、とくに異型性の強いものが認められる。この種の異型性の範疇に属する個々の現象について一々吟味してみると、そのいずれもが正常組織細胞、とくに増殖性の強い正常細胞にも認められる所見であり、厳密な意味では、肺癌細胞に特異的なものは一つもないといっても過言ではない。

さらに、電子顕微鏡レベルにおける癌細胞の特徴として、その多彩性を指摘することができる。光学顕微鏡的観察で比較的均等にみえる癌細胞の集団が、電子顕微鏡的観察でははなはだ変化に富んだ構造を示すことは決して稀ではない。

(参考文献は第3篇末尾に附す)。



写真 1 多形細胞型未分化癌の細胞(症例 35)
N:核 NI:核小体

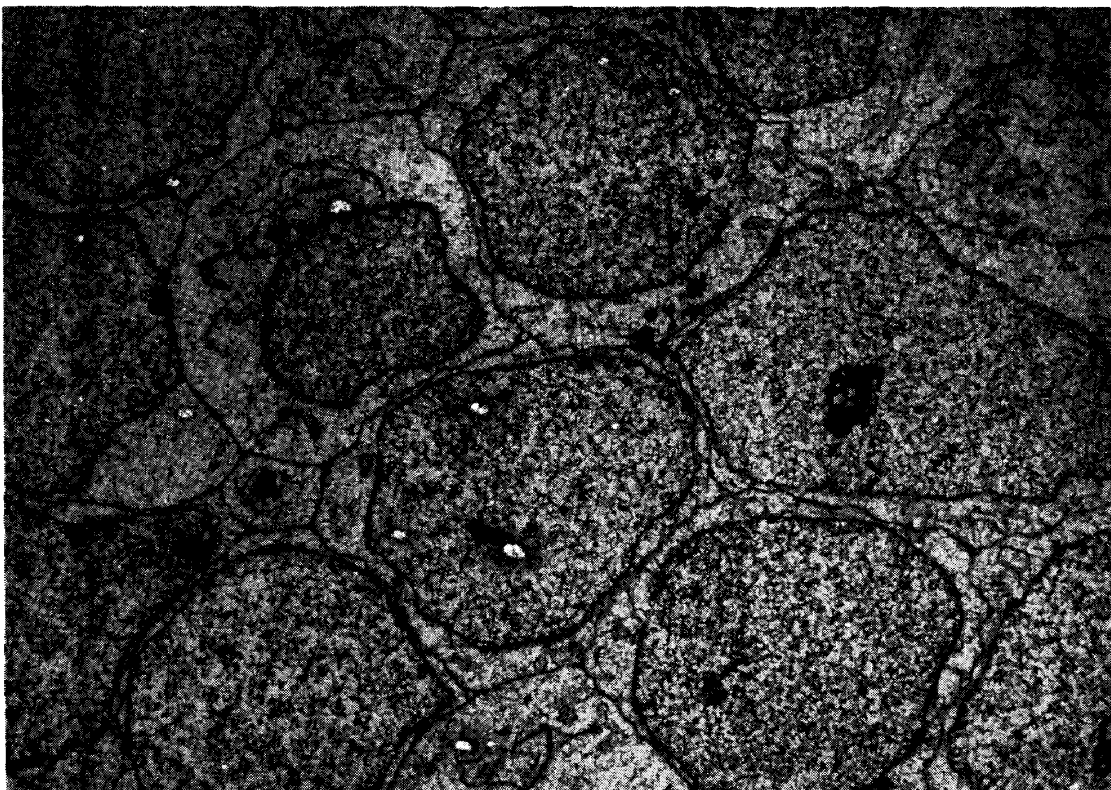


写真 2 分化型腺癌の細胞(症例 17)

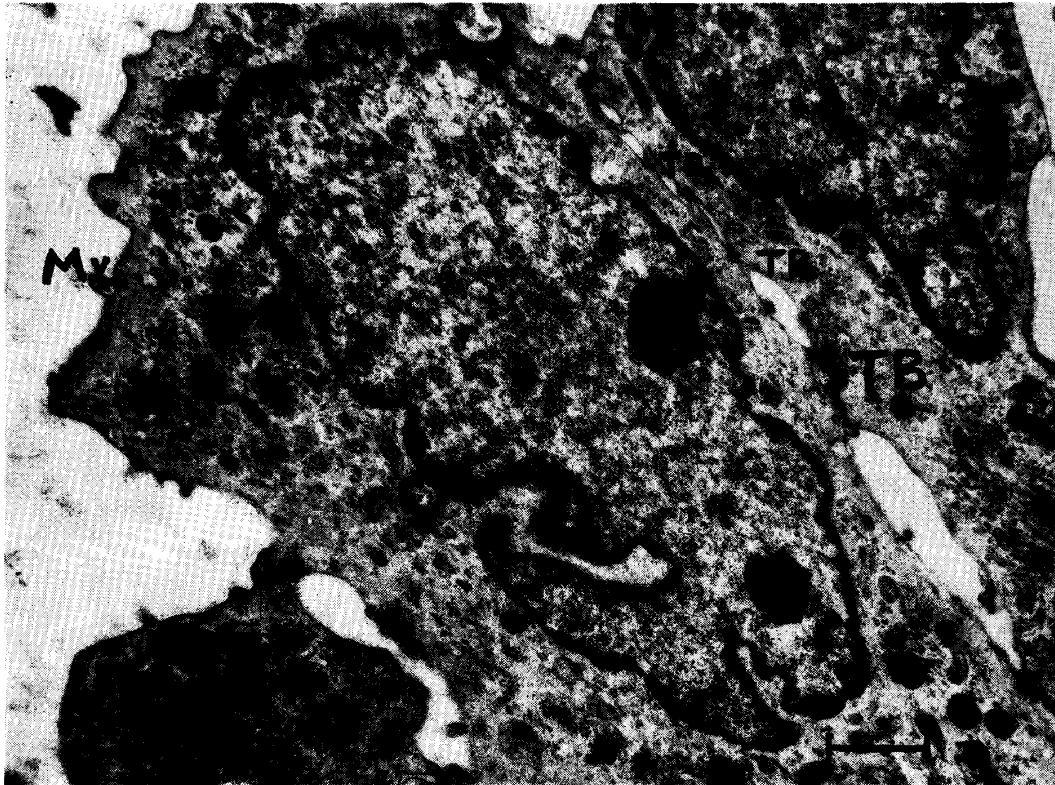


写真3 癌細胞の小絨毛 (症例 57)
M_v : 小絨毛
TB : terminal bar

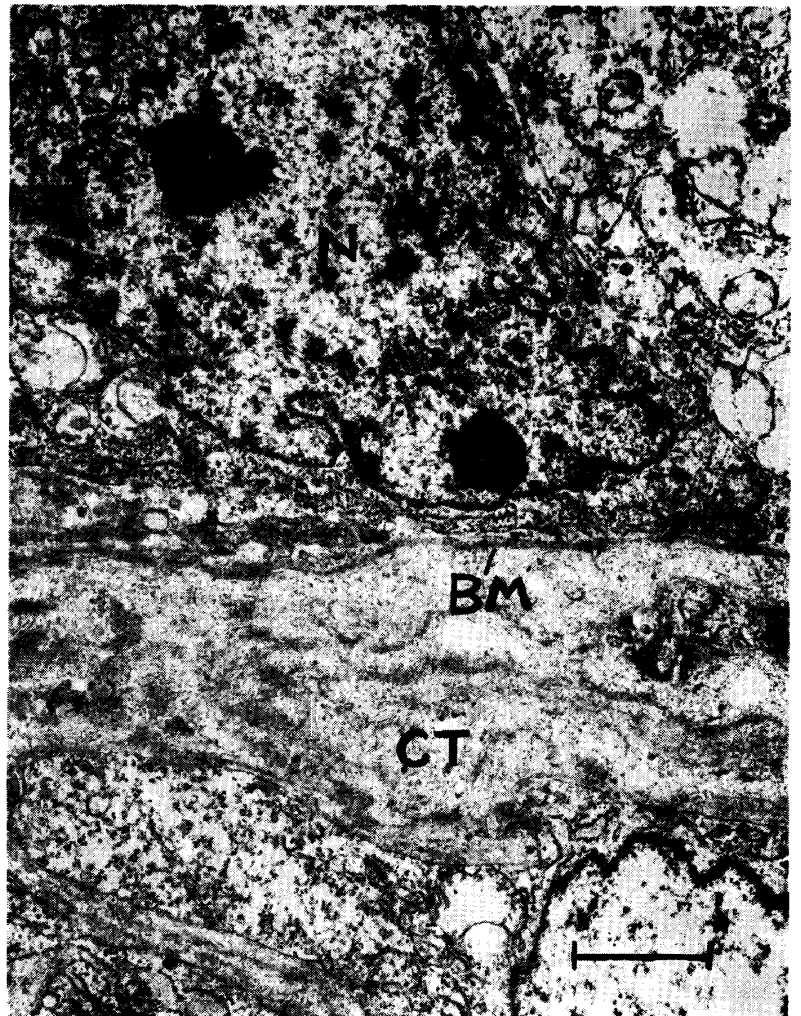


写真4 癌細胞の基底膜 (症例 44)
BM : 基底膜
N : 癌細胞の核
CT : 結合組織

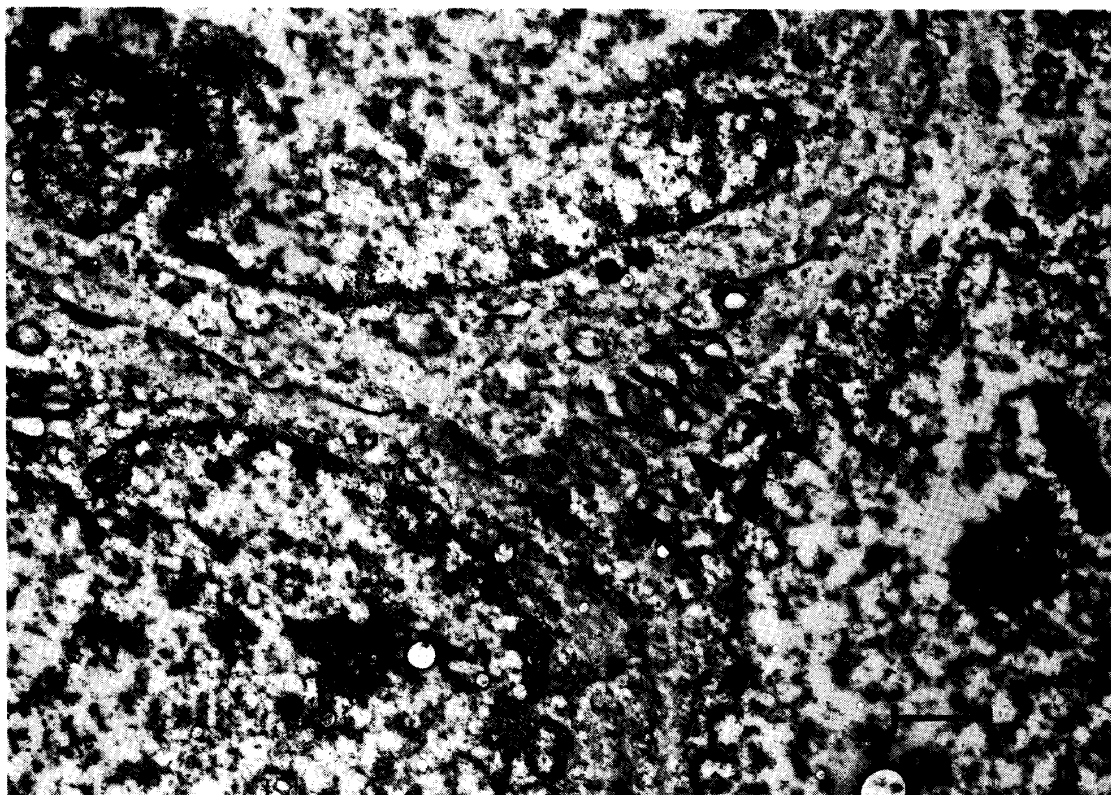


写真 5 肺胞上皮癌細胞にみられる嵌合 (症例 18)



写真 6 扁平上皮癌にみられる desmosome (症例 44)
D: desmosome N: 核 M: ミトコンドリア



写真7 分化型線癌(症例57)
TB: terminal bar
BM: 基底膜

写真8 分化の程度の高い扁平
上皮癌(症例28)
矢印は desmosome



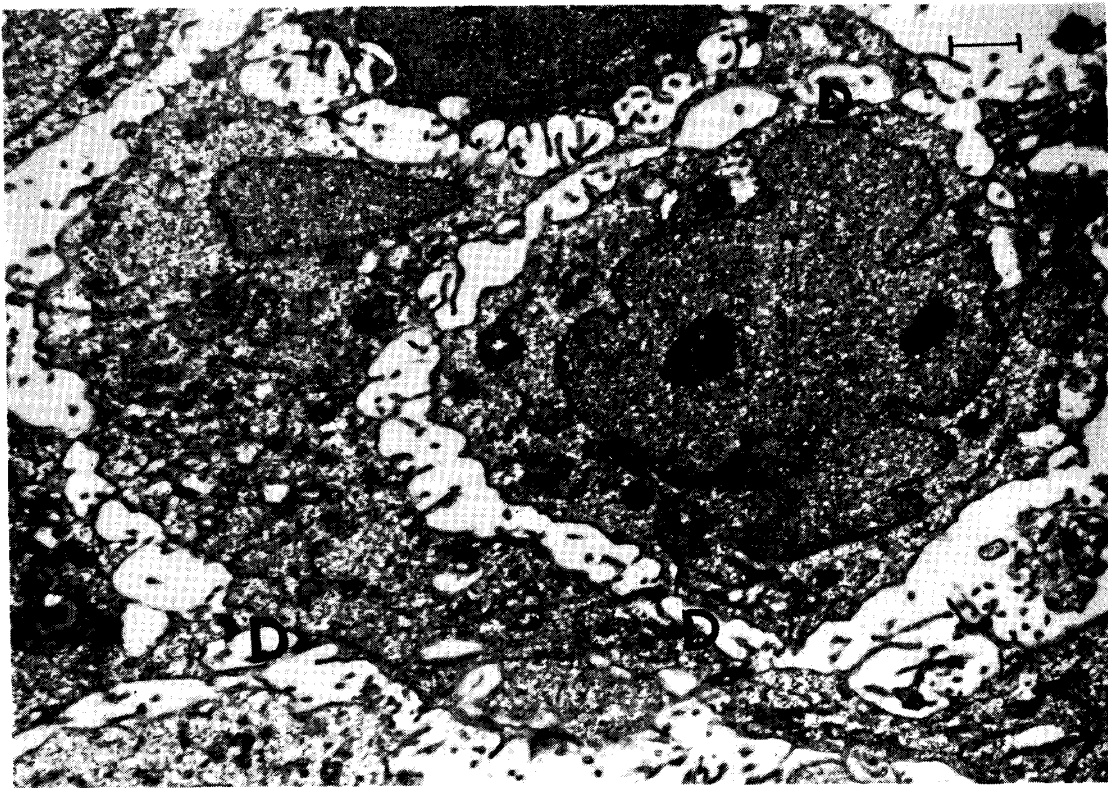


写真 9 分化の程度の低い扁平上皮癌(症例 11)
D: desmosome

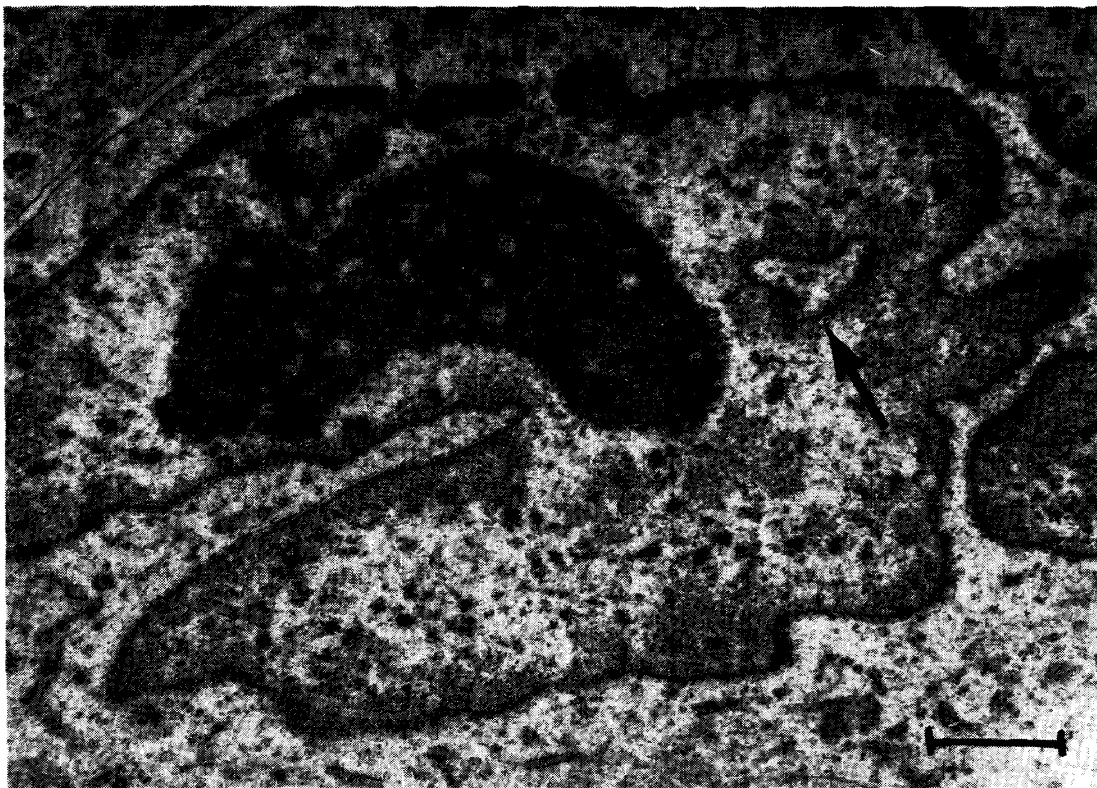


写真 10 輪郭の不整な核(症例 34) —その1
矢印は核の陥凹が横断されている所見 NI: 核小体

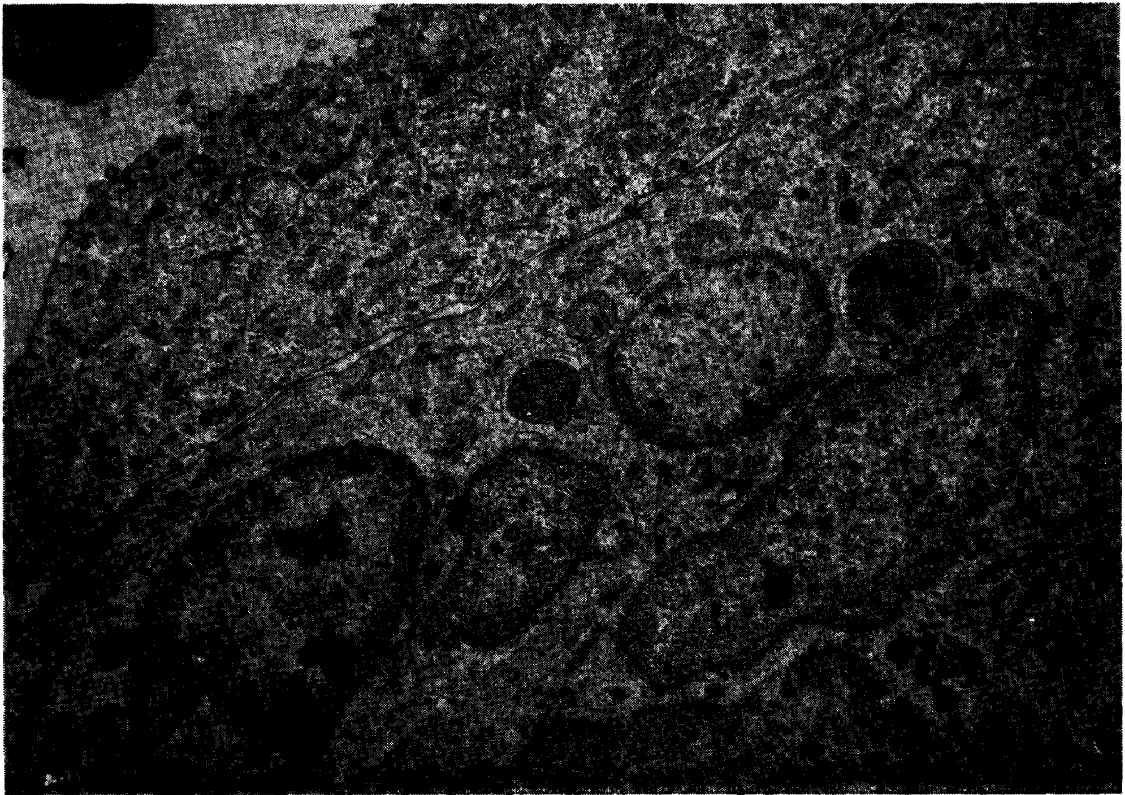


写真 11 輪郭の不整な核 (症例 34) —その2

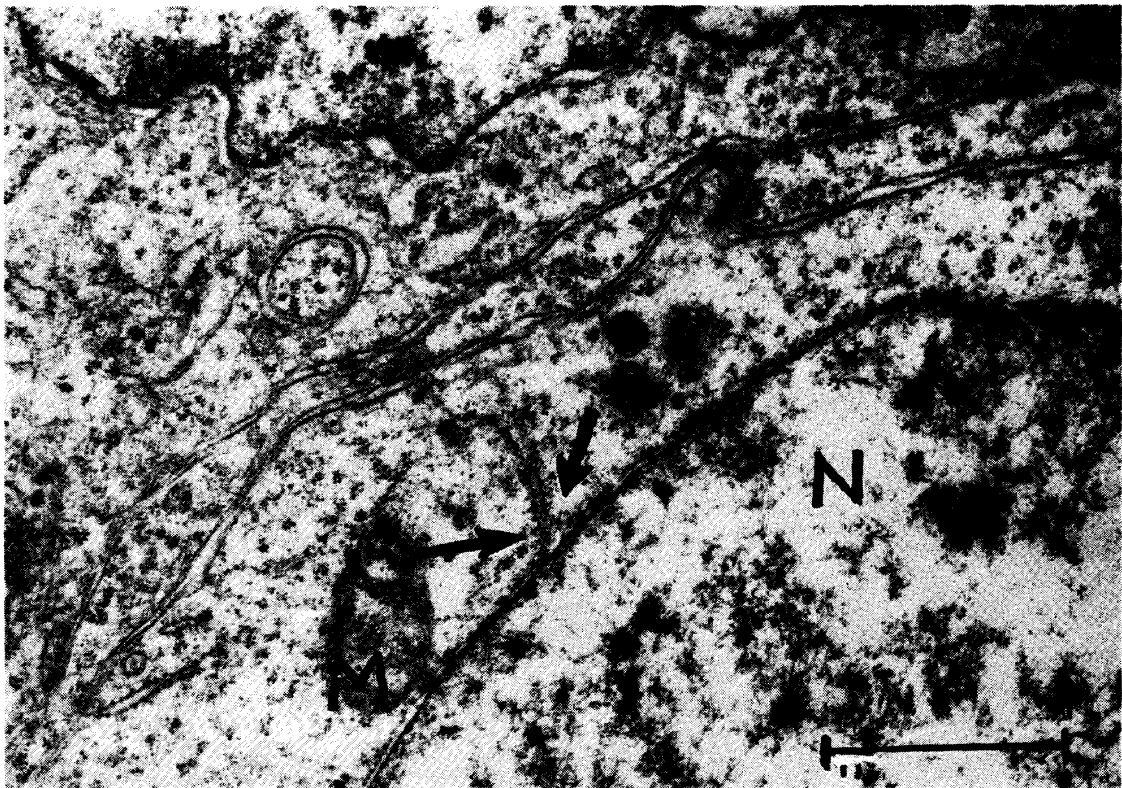


写真 12 核膜と小胞体との移行 (症例 35)
内外2層の核膜のうち、外側のものが矢印の部位で小胞体の膜に移行している
N:核 M:ミトコンドリア

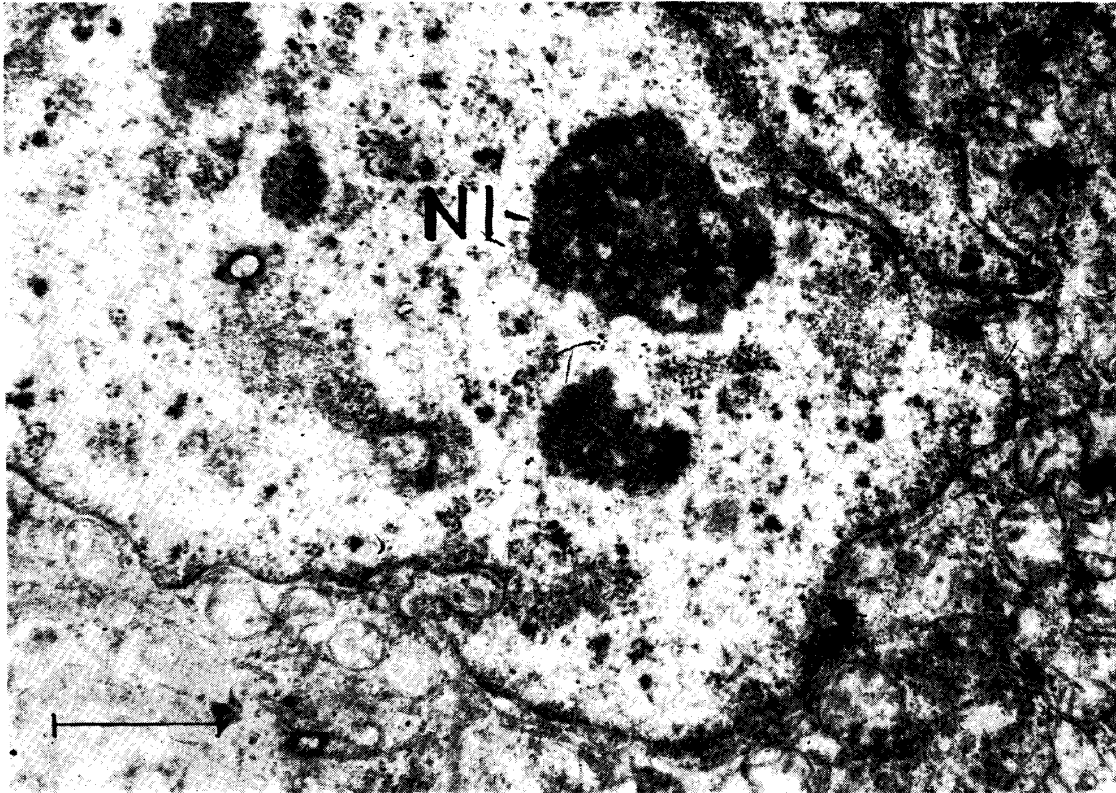


写真 13 核小体と核膜の陥入 (症例 44)
NI: 核小体

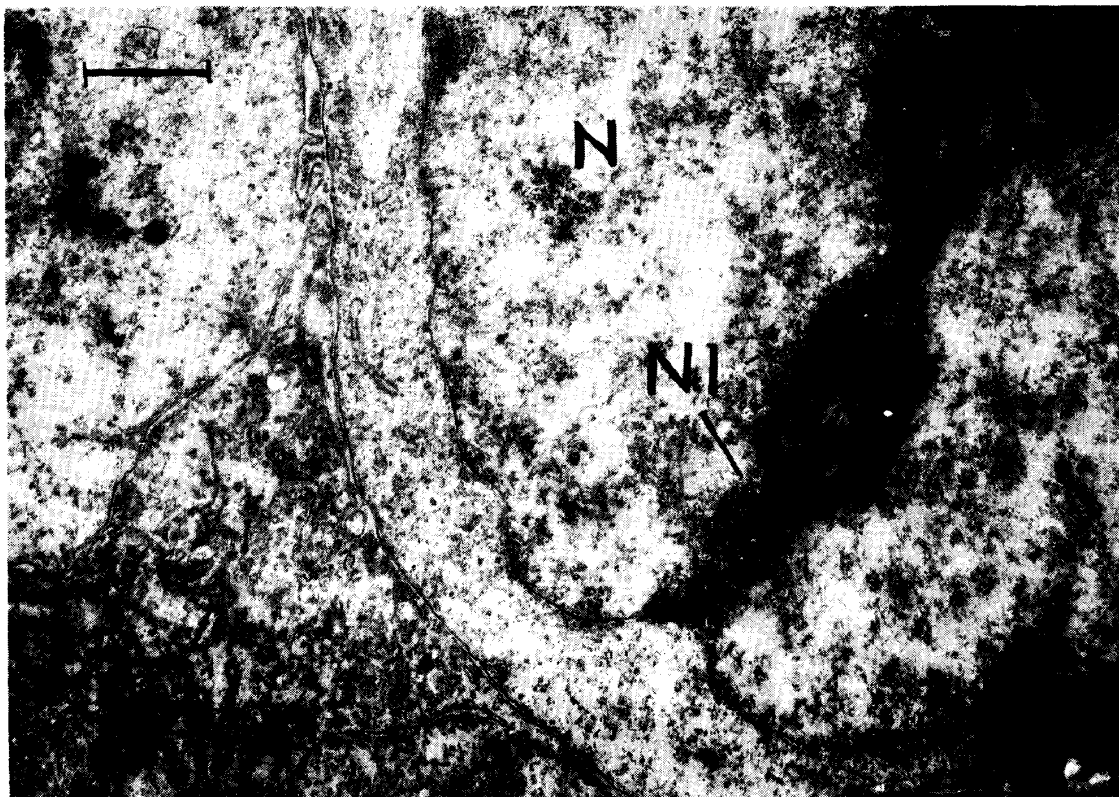


写真 14 核膜に接している核小体 (症例 35)
N: 核 NI: 核小体

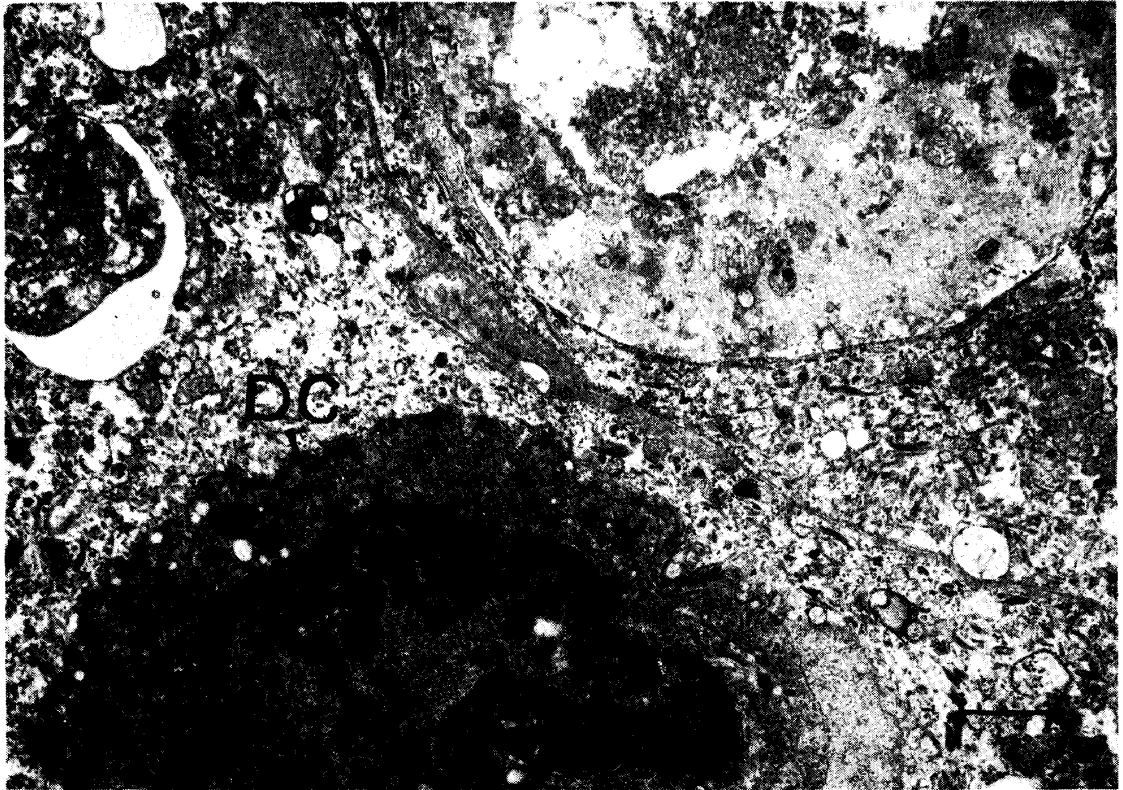


写真 15 dark cell (症例 44)
DC : dark cell N : 核

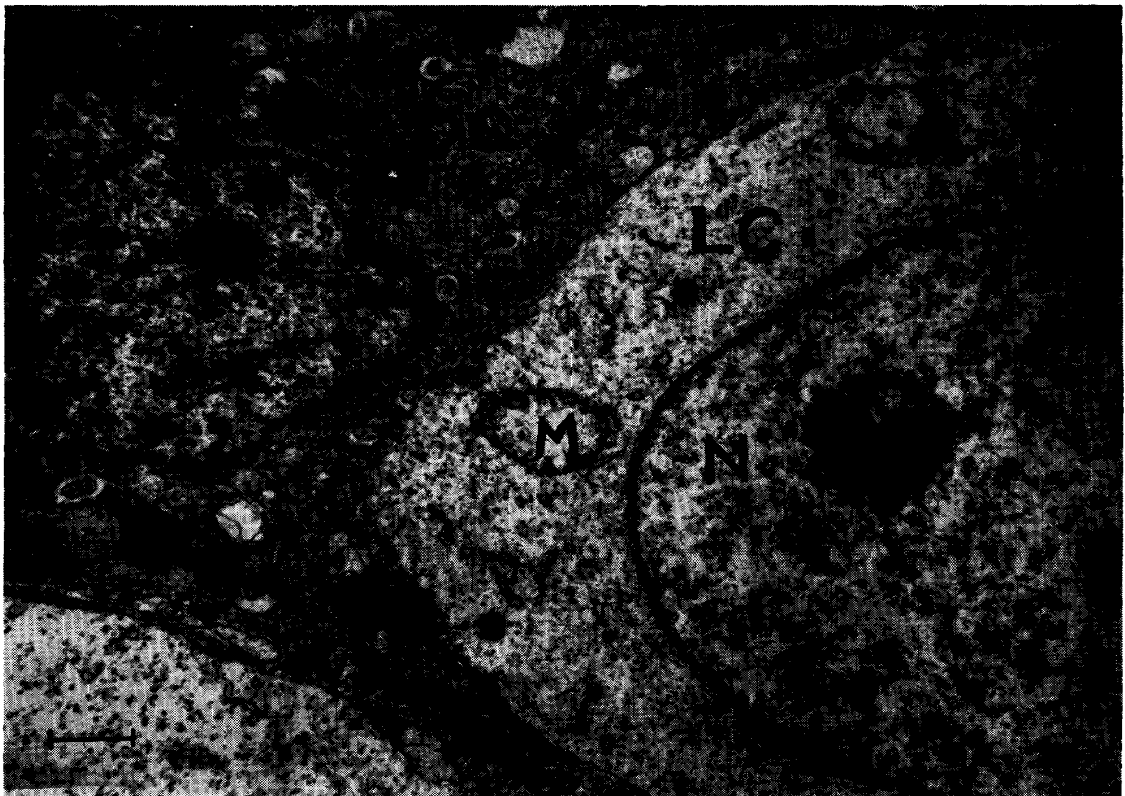


写真 16 light cell (症例 35)
LC : light cell CD : dark cell N : 核 M : ミトコンドリア



写真 17 小型の粗面小胞体 (症例 34)
RER: 粗面小胞体 N: 核 M: ミトコンドリア

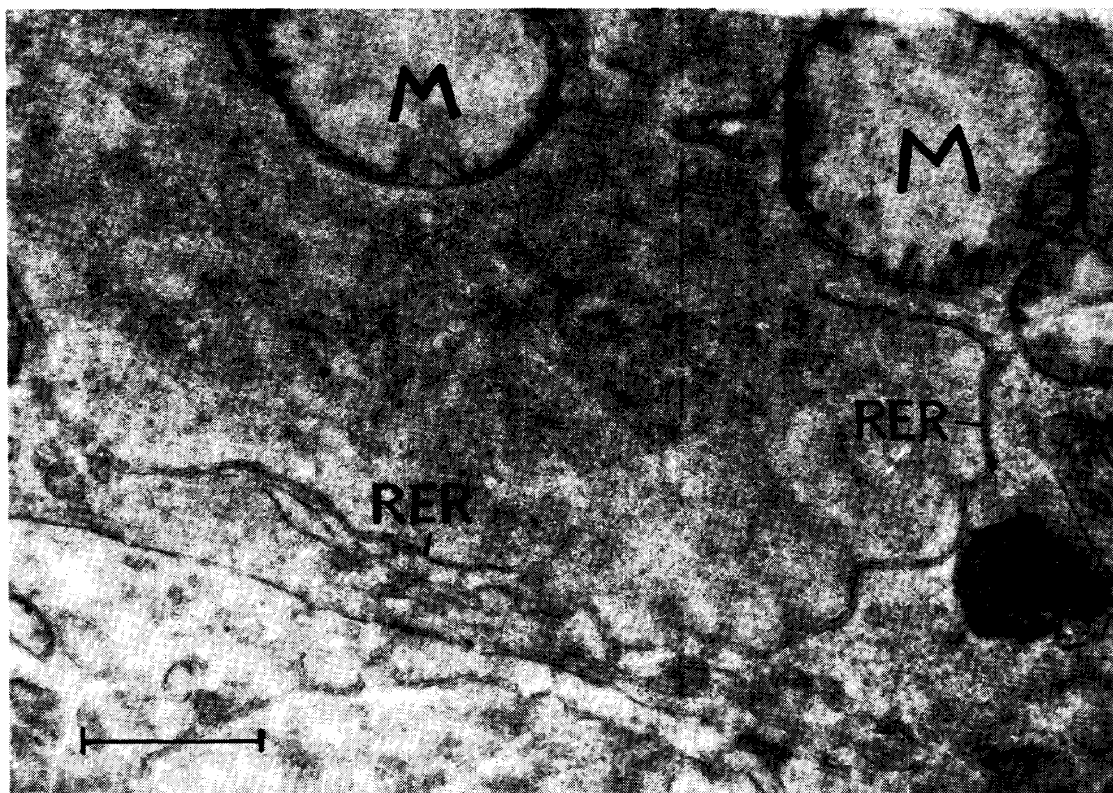


写真 18 長い粗面小胞体 (症例 30)
RER: 粗面小胞体 M: ミトコンドリア

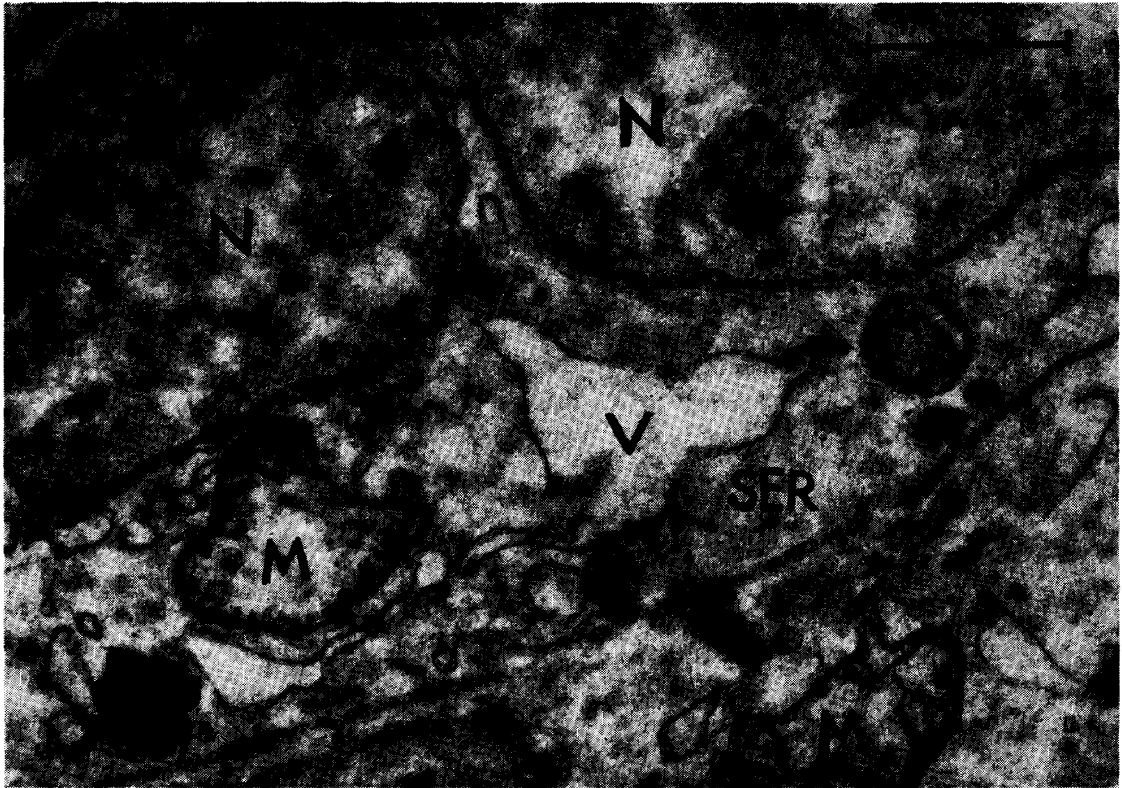


写真 19 空泡化した滑面小胞体 (症例 30)
V: 空泡 SER: 滑面小胞体 N: 核 M: ミトコンドリア L: 脂質顆粒

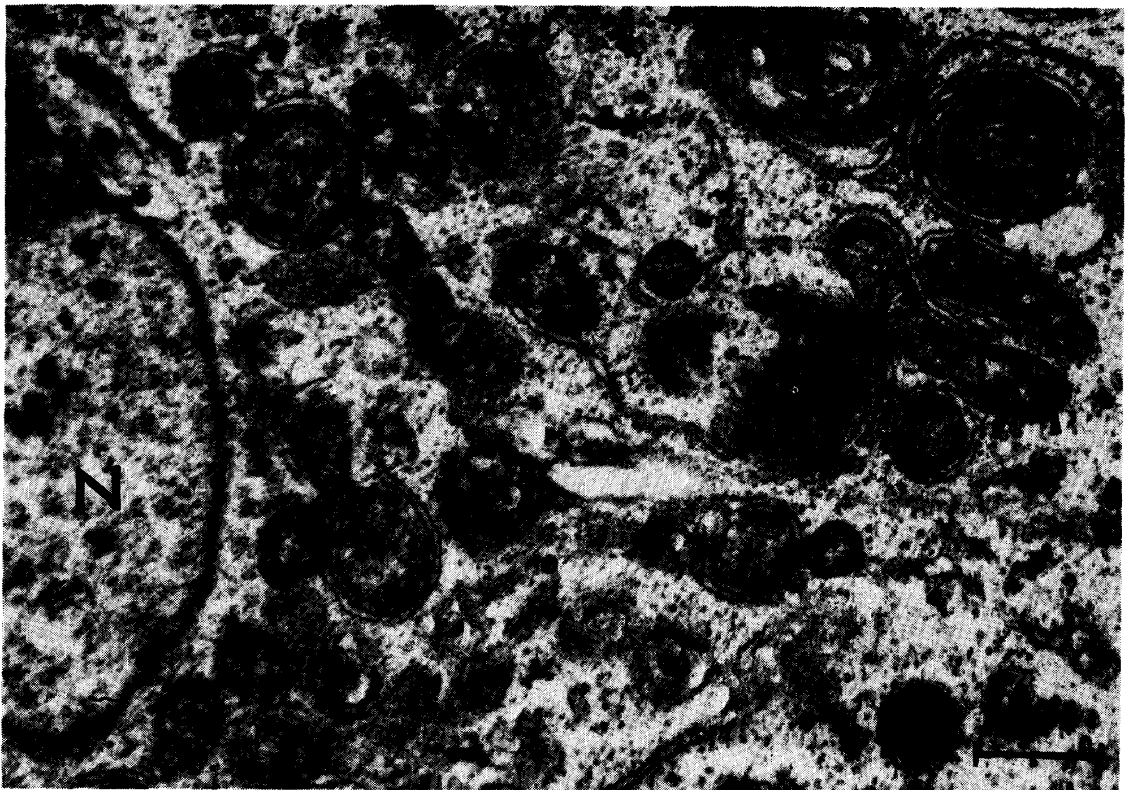


写真 20 層状構造を示す小胞体 (症例 35)
N: 核 M: ミトコンドリア



写真 21 異型性を示すミトコンドリア (症例 30)
N: 核 M: ミトコンドリア ER: 小胞体

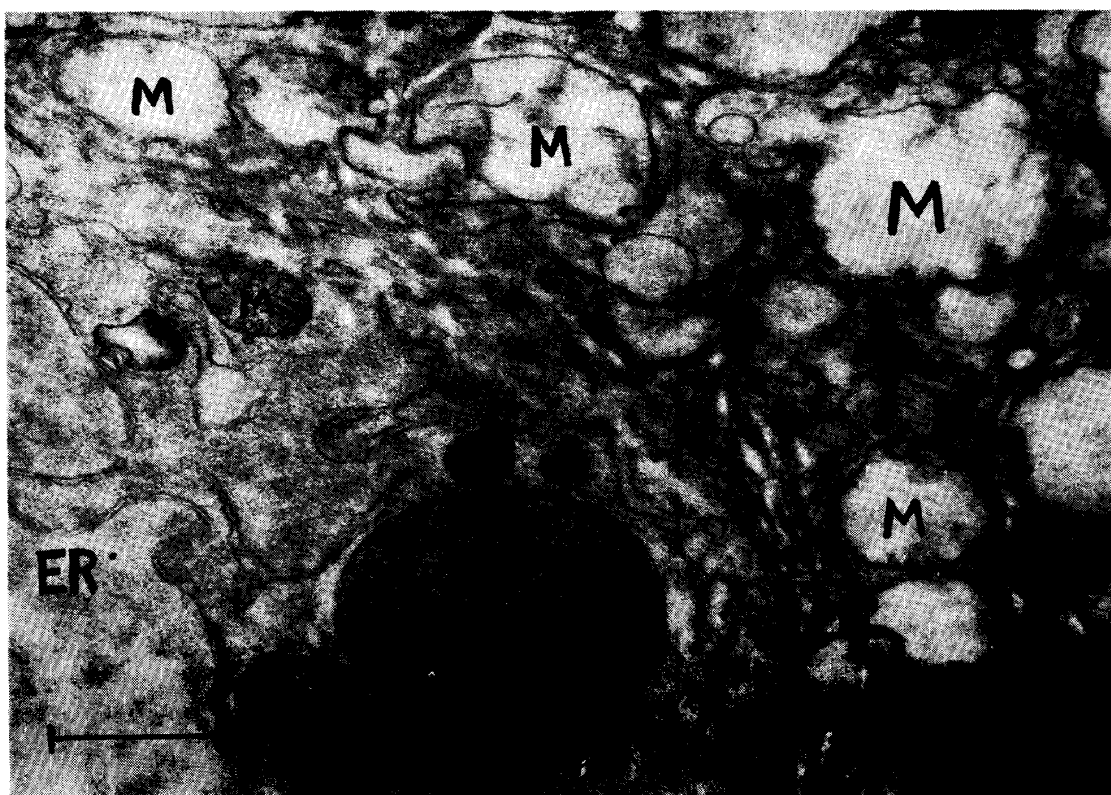


写真 22 膨化したミトコンドリア (症例 30)
M: ミトコンドリア ER: 小胞体 Z: zymogen 顆粒

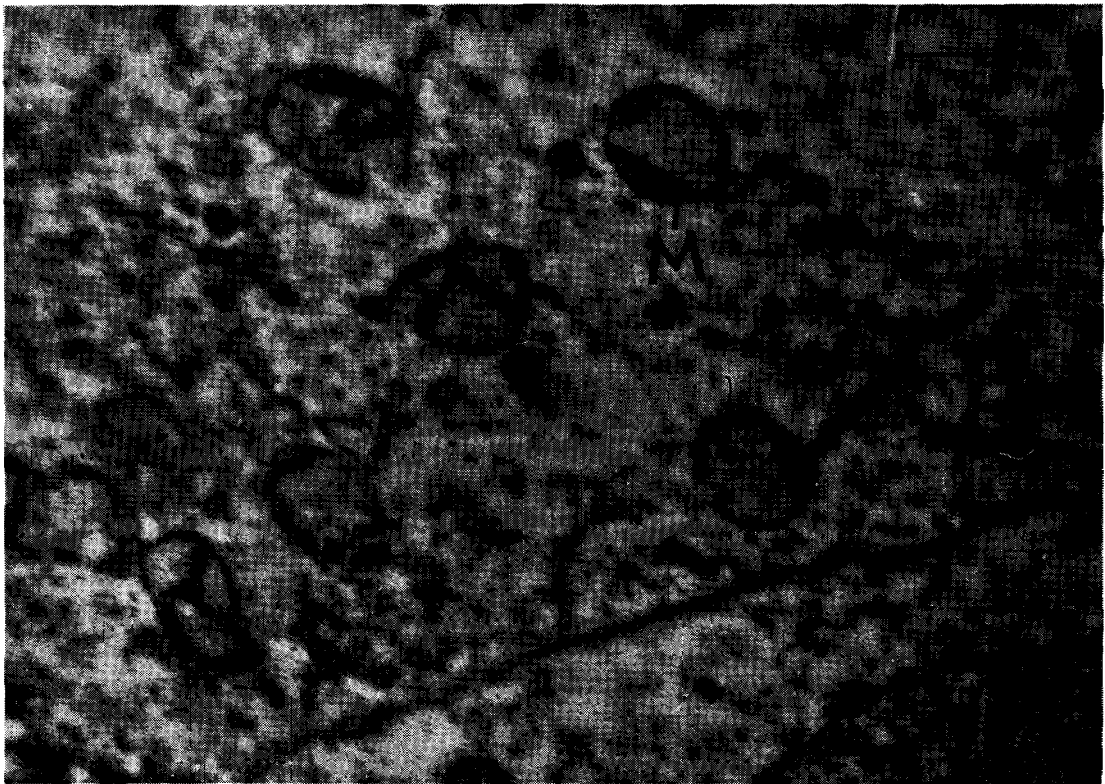


写真 23 変性したミトコンドリア (症例 1)
N:核 M:ミトコンドリア

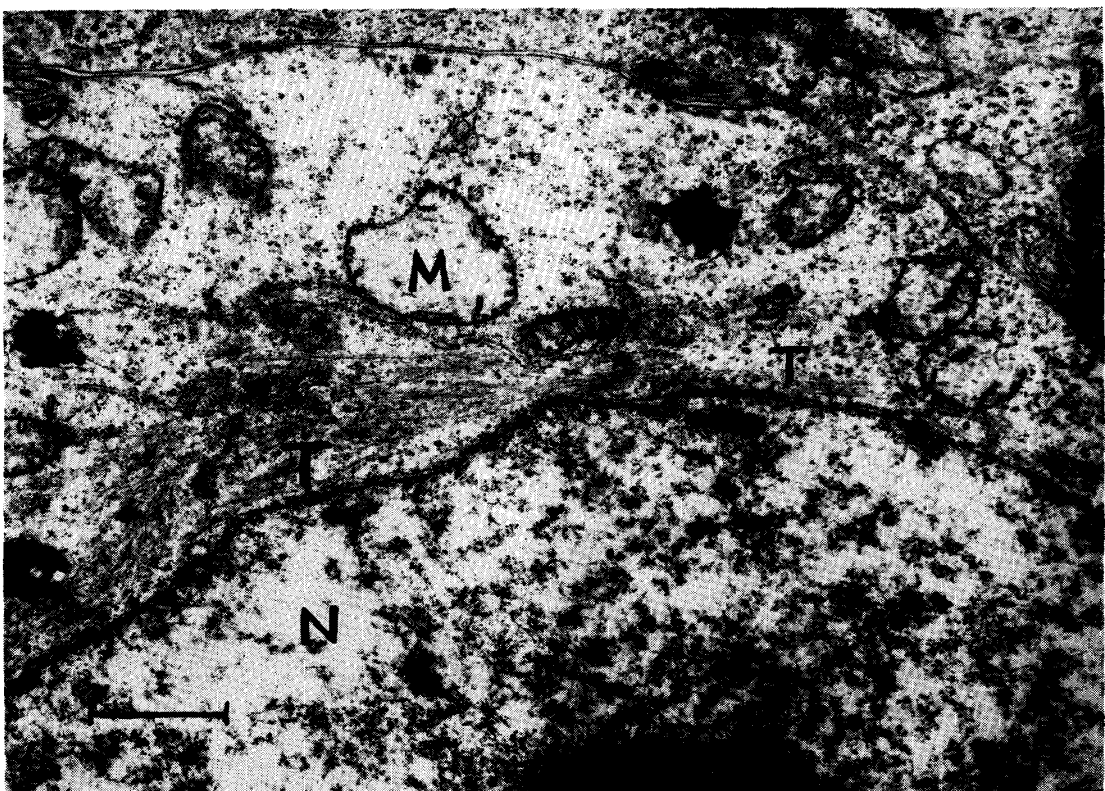


写真 24 トノフィラメント (症例 35)
N:核 M:ミトコンドリア T:トノフィラメント



写真 25 好オスミウム小体 (症例 5)
N:核 M:ミトコンドリア M_v:小絨毛 O:好オスミウム小体

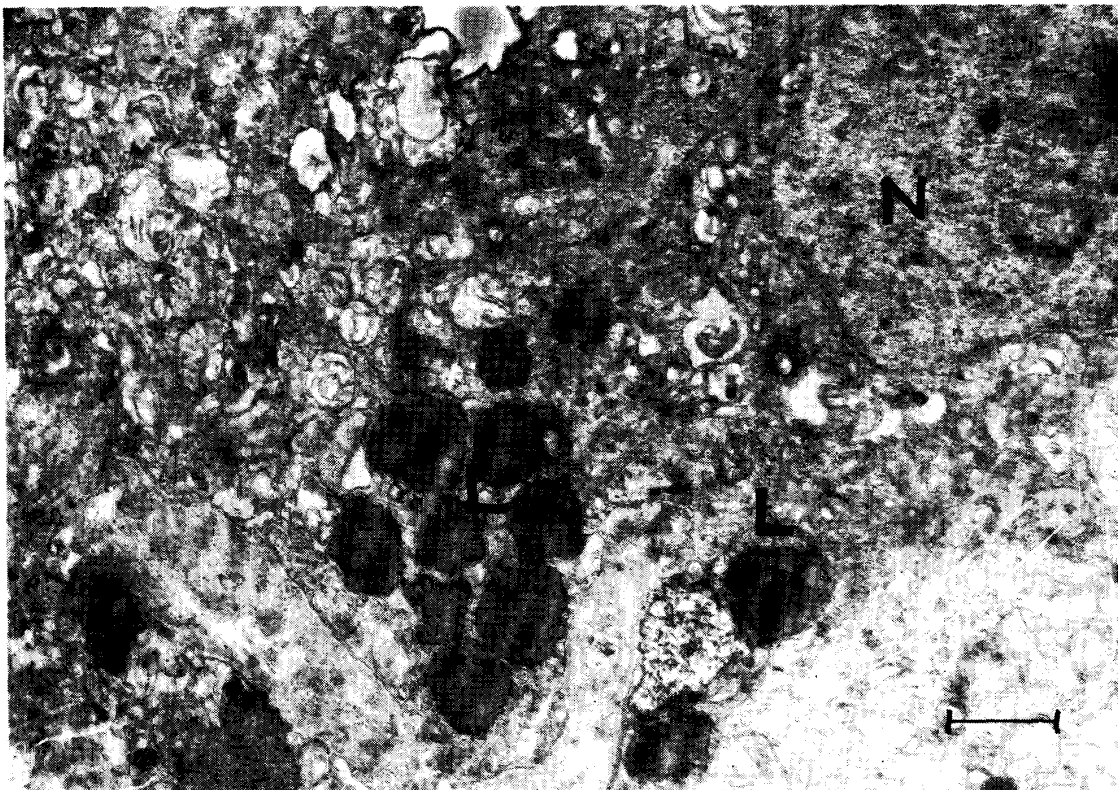


写真 26 脂 脂 顆 粒 (症例 28)
L:脂脂顆粒 N:核

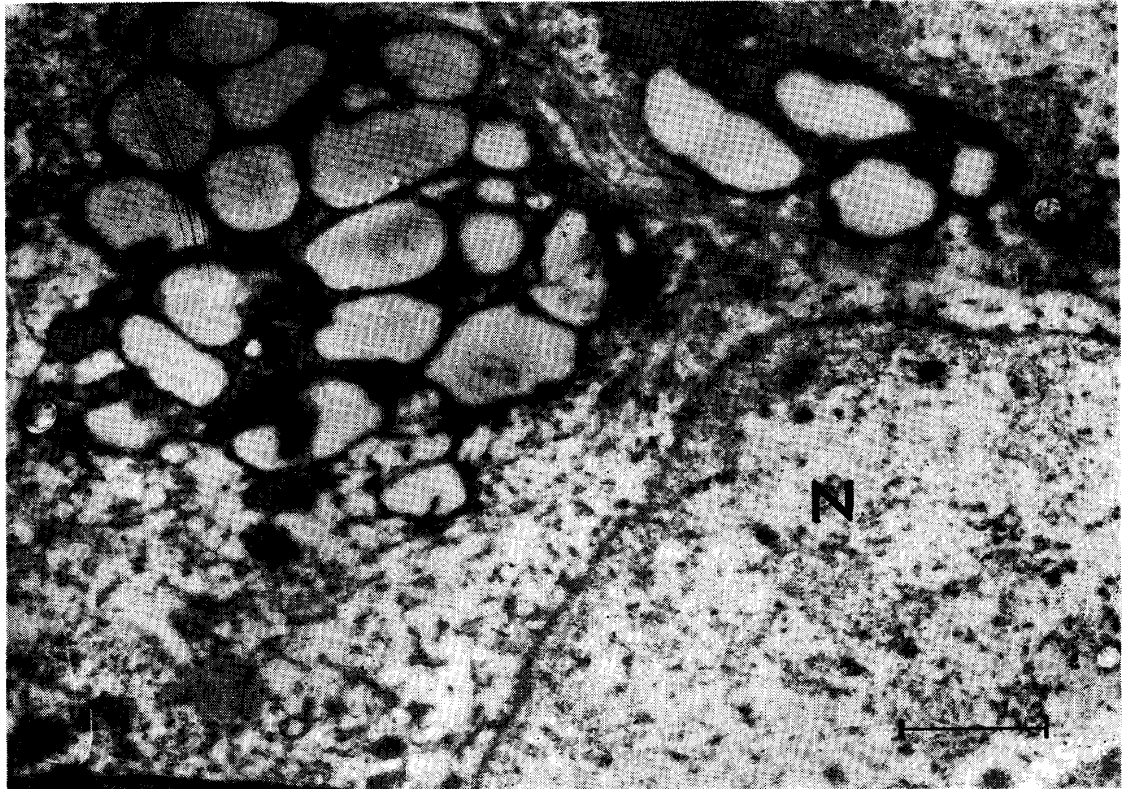


写真 28 特殊な型の脂質顆粒 (症例 7)
N:核

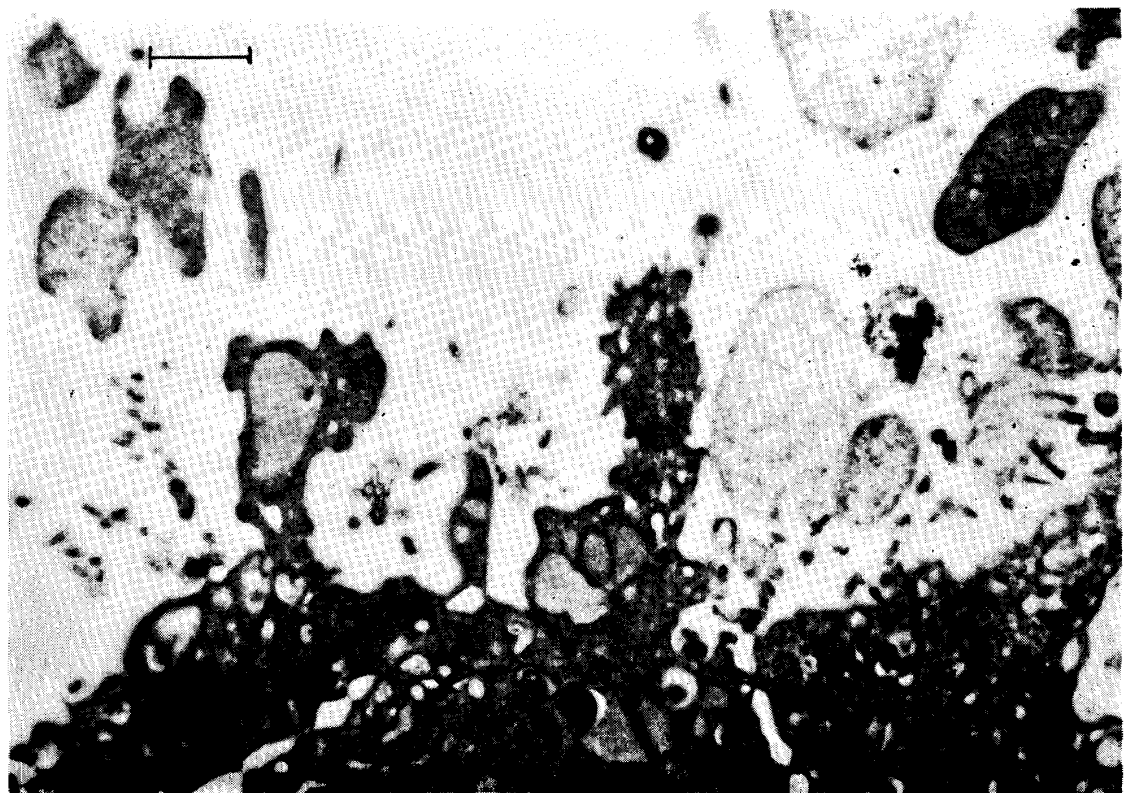


写真 28 分泌能を有すると考えられる腺癌細胞 (症例 9)

表 1 研 究 材 料

症例	氏 名	性	年 令	病巣部位	大 き さ (cm)	組 織 像
1	山 ○ 弥 ○ ○	♂	56	左 S ⁴ , S ⁵	10×10	低分化型腺癌
2	橋 ○ 栄 ○ ○	♂	61	右 S ²	6×5	非角化扁平上皮癌
3	井 ○ 四 ○	♂	60	左 S ⁶	6×5	小細胞型未分化癌
4	難 ○ 種 ○ ○	♂	58	右 S ² , S ³	5×4	角化扁平上皮癌
5	大 ○ ○ 留 ○	♂	77	右 S ⁶	6×5	分化型腺癌
6	藤 ○ よ ○	♀	39	左 S ¹⁺²	7×6	低分化型腺癌
7	岸 ○ 彦 ○	♂	51	右 S ⁶	5×5	分化型腺癌
8	藤 ○ 力 ○	♂	64	左 S ³	4×3	小細胞型未分化癌
9	崎 ○ ○ と ○	♀	64	左 S ¹⁺²	8×6	分化型腺癌
10	佐 ○ 序	♂	56	右 S ²	7×5	低分化型腺癌
11	田 ○ 政 ○	♂	62	右 S ⁴	5×4	非角化扁平上皮癌
12	森 ○	♀	51	右 S ¹ , S ³	8.5×5	角化扁平上皮癌
13	山 ○ 保 ○	♂	62	右 S ³	7×5	非角化扁平上皮癌
14	田 ○ 繁 ○ ○	♂	64	右 S ²	3×2	分化型腺癌
15	清 ○ 幸 ○	♂	47	左 S ⁶	5×4	分化型腺癌
16	藤 ○ 茂 ○	♂	67	右 S ¹ , S ²	5×4	低分化型腺癌
17	松 ○ 益 ○	♂	42	右 S ² , S ³	6×5	分化型腺癌
18	小 ○ 初 ○	♀	66	両側に撒布	0.8×0.8	肺胞上皮癌
19	白 ○ ○ た ○ ○	♀	56	右 S ²	2.4×2.8	燕麦細胞癌
20	多 ○ 一 ○	♂	44	右 S ⁹	4×8	非角化扁平上皮癌
21	青 ○ 繁 ○	♂	64	右 S ²	4×4	非角化扁平上皮癌
22	谷 ○ 俊 ○	♂	42	右 S ⁶	3×3	多形細胞型未分化癌
23	原 ○ 忠 ○	♂	68	右 S ³	3×3	非角化扁平上皮癌
24	吉 ○ 孝 ○ ○	♂	71	左 S ⁶	6×5.5	非角化扁平上皮癌
25	斉 ○ 敬 ○	♂	66	右 S ⁶	4×5	非角化扁平上皮癌
26	小 ○ 成 ○	♂	51	右 S ⁵	3×3	分化型腺癌
27	柏 ○ 二 ○	♂	61	右 S ⁶	3×2	角化扁平上皮癌
28	小 ○ 光 ○	♂	41	右 S ⁶	5×5	非角化扁平上皮癌
29	西 ○ き ○	♀	65	右 S ⁴	2.0×2.4	分化型腺癌
30	沢 ○ 由 ○ ○	♂	71	右 S ¹ , S ²	11.5×5.5	多形細胞型未分化癌
31	藤 ○ 邦 ○	♂	58	右 S ³	8×5.5	小細胞型未分化癌
32	馬 ○ 正 ○	♂	40	右 S ¹	3×3	非角化扁平上皮癌
33	藤 ○ 万 ○ ○	♂	56	右 S ¹⁰	9×4	角化扁平上皮癌
34	北 ○ 治 ○	♂	64	右 S ⁸	7×6	低分化型腺癌
35	柴 ○ 常 ○	♂	74	左 S ¹⁺²	3×3	多形細胞型未分化癌

前頁から

症例	氏名	性	年齢	病巣部位	大きさ (cm)	組織像
36	滝 ○ 啓 ○	♂	63	右 S ¹	9×7	分化型腺癌
37	沢 ○ ツ	♀	62	右 S ⁵	2.5×2.5	分化型腺癌
38	塩 ○ ま ○ ○	♀	64	右 S ⁵	3×3	分化型腺癌
39	三 ○ 元 ○	♂	52	右 S ⁵	3.7×3.7	非角化扁平上皮癌
40	津 ○ 清 ○	♂	58	左 S ¹⁺²	2.5×3	低分化型腺癌
41	大 ○ 武 ○	♂	61	右 S ⁸	8×7	非角化扁平上皮癌
42	大 ○ 乃 ○	♂	53	右 S ⁶	2.5×3	分化型腺癌
43	桐 ○ 重 ○	♂	54	右 S ⁸	5×4	未分化型腺癌
44	谷 ○ 孫 ○	♂	60	右 S ³	1.5×1.5	角化扁平上皮癌
45	北 ○ 栄 ○	♂	67	右 S ¹⁰	7×5	低分化型腺癌
46	島 ○ 正 ○ ○	♂	57	右 S ¹	6×5	非角化扁平上皮癌
47	佐 ○ ○ 善 ○ ○	♂	63	左 S ³	11×8.5	非角化扁平上皮癌
48	西 ○ 明 ○	♀	41	左 S ¹⁺²	3×5	低分化型腺癌
49	相 ○ 偵 ○	♂	65	右 S ⁶	3×3	角化扁平上皮癌
50	長 ○ 半 ○ ○	♂	58	左 S ¹⁺²	7×5	分化型腺癌
51	宇 ○ ○ 晃 ○ ○	♂	56	左 S ⁶	3×2	分化型腺癌
52	久 ○ 佐 ○	♂	64	左 S ³	9×6	分化型腺癌
53	池 ○ 直 ○ ○	♂	48	左 S ¹⁺²	4×5	角化扁平上皮癌
54	西 ○ 大 ○	♂	61	右 S ²	10×10	角化扁平上皮癌
55	平 ○ て ○	♀	63	右 S ¹	5×4	角化扁平上皮癌
56	佐 ○ 次 ○ ○	♂	64	右 S ⁵	8×8	多形細胞型扁平上皮癌
57	八 ○ 哲	♂	24	両側に撒布	0.6×0.6	分化型腺癌

[第2篇] 組織像別にみた肺癌細胞の微細構造

[目次]

緒言

第1章 研究材料ならびに方法

第2章 研究結果ならびに考按

第1節 腺癌

A. 細胞の配列

a. 分化型腺癌

b. 低分化型腺癌

c. 細気管枝腺癌

B. 細胞質の構造

第2節 扁平上皮癌

A. 細胞の配列

a. 分化型扁平上皮癌

b. 低分化型扁平上皮癌

B. 細胞質の構造

第3節 未分化癌

A. 細胞の配列

B. 細胞質の構造

結論

緒 言

第1篇において、著者は人の肺癌細胞に共通的な一般的な微細構造ならびに肺癌細胞に特異的な2, 3の構造について述べた。

本篇では、肺癌症例を組織像別に分類し、各組織型に属するものがその微細構造において特徴的な形態を具備しているか否かについて検討した。

第1章 研究材料ならびに研究方法

研究材料ならびに研究方法は、第1篇の通りである。

切除標本の組織像については、表1を参照された。肺癌の組織像の分類は、宮地(1962)の分類法に則った。

第2章 観察結果および考按

第1節 腺 癌

A. 細胞の配列

a. 分化型腺癌

分化型腺癌では、個々の癌細胞は立方形ないし円柱形をしており、細胞の大きさも比較的よくそろっている。そして写真7にみられるように、それらの細胞が基底膜の上に1層に配列し、相隣る二つの細胞は互いに密に接着していて、遊離縁近くには terminal bar が認められる。個々の細胞の極性はよく保たれており、細胞全体の形や構造は気管支線毛上皮によく似ているが、腺腔に面した遊離縁には通常、小絨毛がみられるだけで、線毛がみられることはきわめて稀である。

b. 低分化型腺癌

腺腔形成の傾向の乏しい充実性の低分化型腺癌では、個々の細胞の極性は失なわれており、細胞の配列は全く不規則である。個々の細胞は非常に不規則な形をしており、核の異型性も強く、表面に多数の小絨毛を有している。細胞相互間の接着も分化の程度の高いものに比べて疎であり、個々の細胞の表面積はきわめて広くなっている。最も低分化のものでは、各々の細胞はきわめて僅かの部位で相互に接触しているに過ぎない。

c. 細気管枝腺癌

細気管枝腺癌、すなわち肺胞上皮癌とよばれているものでは、個々の細胞は円柱形をしており、細胞の遊離縁には線毛がみられることがある。個々の線毛の構造は線毛細胞のそれと同様である。写真5にみられるように、癌細胞相互間に多数の嵌合が認められる。

B. 細胞質の構造

腺癌組織の大部分は比較的明かるい細胞質の細胞で占められているが、その他に細胞質では電子密度が高く、dark cell とよばれている細胞がみられる。dark cell は低分化の腺癌に多く、細胞質が豊富で活性に富んだものではないかと思われる。

腺癌では、一般に、扁平上皮癌や未分化癌に比べて、細胞質内の小器官がよく発達している。粗面小胞体は腺癌にもっともよく発達しており、しかも写真18のように、非常に長いものがみられることがある。分泌能を有すると思われる細胞では、とくに著るしく発達しているようである。扁平上皮癌では発達の悪い Golgi 複合体についても、腺癌では、よく発達しているものが、しばしば認められる。

いずれの型の腺癌においても、分泌能を有すると考えられる細胞が見出されることがある。分泌能を有する細胞は、人の肺胞領域には存在しないので、そのような細胞が癌組織の中に見出される場合には、その癌の発生が気管支上皮や気管支粘液腺と関連性を持つことが推定される。

杯細胞に似た分泌顆粒を有する肺癌細胞の存在は、気管支上皮の杯細胞と何等かの関連性を有する癌細胞があることを示唆するものである。

写真28は、杯細胞とは異なった apocrine 様の物質を分泌すると考えられる所見を示す癌細胞である。

この種の細胞では、細胞質内に1層の限界膜に囲まれた均質な内容を含む大小の空泡が形成され、これが限界膜を伴ったまま細胞の遊離縁から細胞外へ放出される現象がみられる。

この症例は切除標本の所見から末梢肺野の癌

痕癩と考えられるが、このような分泌様式を示す癌細胞の母細胞を何に求めるべきかは不明である。

第2節 扁平上皮癌

A. 細胞の配列

a. 分化型扁平上皮癌

分化の程度の高い扁平上皮癌では、**写真8**のように、大きさの比較的均等な立方形の細胞が敷石状に並んでいる。細胞の配列には極性が明らかにみられ、基底膜に接した深層の細胞や、中間層の細胞は、一般に、立方形で、細胞質にくらべて核の占める容積が大きい。これに対して、表層の細胞は、やや扁平で、核にくらべて細胞質の容積が大きい。細胞相互間は desmosome によって連結されているが、desmosome の数は健常な扁平上皮の場合に比べ、癌組織について 鮫島⁴⁹⁾ (1959) も認めているように、疎である。

b. 低分化型扁平上皮癌

分化の程度の低い扁平上皮癌では、**写真9**のように、腺癌の場合と同様に、細胞の配列がより不規則になり、細胞相互間の結合も疎である。癌では、一般に、分化の程度の低いほど、desmosome の数は減少している。細胞の配列の極性も稀薄になり、分化型にみられたような存在部位による細胞の形態の差違がほとんどみられない。

B. 細胞質の構造

扁平上皮癌を構成する細胞は、それが分化型であると低分化型であるとを問わず、腺癌を構成するものに比べて細胞質は一般に単純であり、各種の封入体が多数に見出されることが比較的少ない。ただし、他の組織型の肺癌に比べて、tonofilament が、かなり高い頻度で見出されるのが特徴的である。角化扁平上皮癌の症例では、**写真41**のように、束状になった tonofilament が細胞質内に充満し、それが desmosome に向かって集中している所見がしばしば認められる。

tonofilament は肺以外の臓器においても、扁平上皮癌を構成する細胞の中にしばしば見出

される微細構造である。ただし、**写真24**のように、tonofilament は稀ではあるが、腺癌や未分化癌にも見出されることがあるので、それが扁平上皮癌に特異的に見出される構造であるとはいえないようである。

第3節 未分化癌

A. 細胞の配列

個々の細胞の異型性が強く、細胞の配列は全く不規則で、細胞相互間の接着も一般に疎である。desmosome や terminal bar のような特別な接合装置も乏しい。腺癌や扁平上皮癌の低分化のもの同士に移行しており、未分化癌に特異的な配列は認められない。

B. 細胞質の構造

一般に、細胞質内構造に乏しく、遊離性の ribosome が豊富にみられる。腺癌や扁平上皮癌に比べて、dark cell の混在率が高いことは、第1篇で述べた通りである。

小胞体、mitochondria などの小器官も一般に乏しいが、症例によっては、**写真20**にみられるように、mitochondria を中心として小胞体が層状、あるいは指紋状に集合していることがある。このような現象は物質代謝の旺盛さを反映しているものように思われる。

未分化癌細胞に限らず、一般に癌細胞においては核小体が大型であることが多い。しかしながら、小細胞型未分化癌では個々の核小体はそれほど大きくなく、その数が増加する傾向がみられるようである。第1篇ですでに述べたように、核小体の分散は核質の代謝障害に基く場合と、核質の旺盛な代謝に基く場合とがあるようであるが、未分化癌における所見はむしろ後者と解すべきであろう。

結 論

組織型の如何を問わず、分化の程度が低くなるにしたがって、肺癌組織を構成する癌細胞の極性が失なわれて、その配列が乱れてくる。癌細胞相互間の接触も疎になり、desmosome や terminal bar のように特種な接合装置にも乏しくなる。すなわち、癌細胞は僅かに細胞質性

の突起により相互に接触するだけとなる。

癌細胞は組織型に関係なく、一般に細胞質内構造に乏しく、その代り、遊離状態の ribosome が豊富に分布しており、分化の程度が低くなるほど、dark cell の混在率が高くなる。そして、低分化になるほど種々の小器官にみらる異型性も強くなるようである。

つぎに、組織型別にみた癌細胞の特徴を列挙すると、腺癌では、扁平上皮癌や未分化癌に比べて細胞質内の小器官の発達がよくようである。分泌能を有すると考えられる腺癌細胞では、とくに粗面小胞体と Golgi 複合体の発達とが

良好である。

扁平上皮癌では、細胞質内に tonofilament が豊富にみられることが多い。

未分化癌では、腺癌や扁平上皮癌に比べて、dark cell が数多く混在しており、小細胞型未分化癌では核小体の分散が特徴的である。

しかしながら、それぞれの組織型に特異的な電子顕微鏡的所見を見出すことは困難である。

1 個の癌細胞の電子顕微鏡像に基いてその肺癌の組織型を決定することは、無理なように思われる。

(参考文献は第3篇の末尾に附す。)



写真 29 基 底 細 胞

N:核

T:トノフィラメント



写真 30 肺胞上皮細胞
N: 肺胞上皮細胞の核 C: 毛細血管腔 矢印: 基底膜 * : 肺胞腔



写真 31 肺胞壁細胞
N: 核 O: 好オスミウム小体 BM: 基底膜 * : 肺胞腔

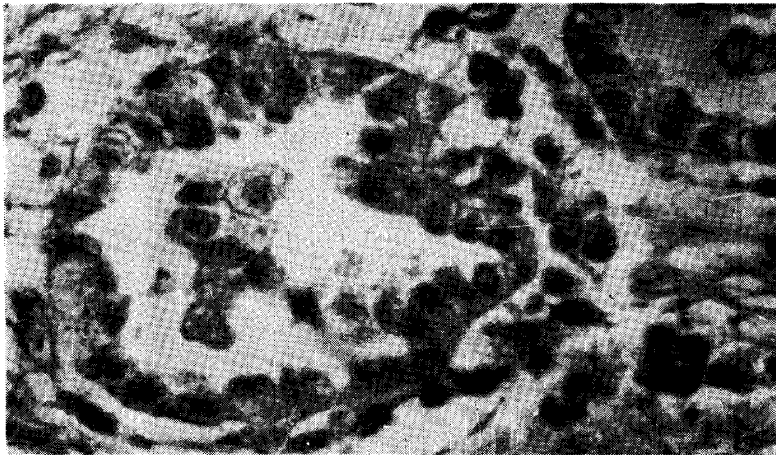


写真 32

瘢痕癌組織内にみられた腺様化生

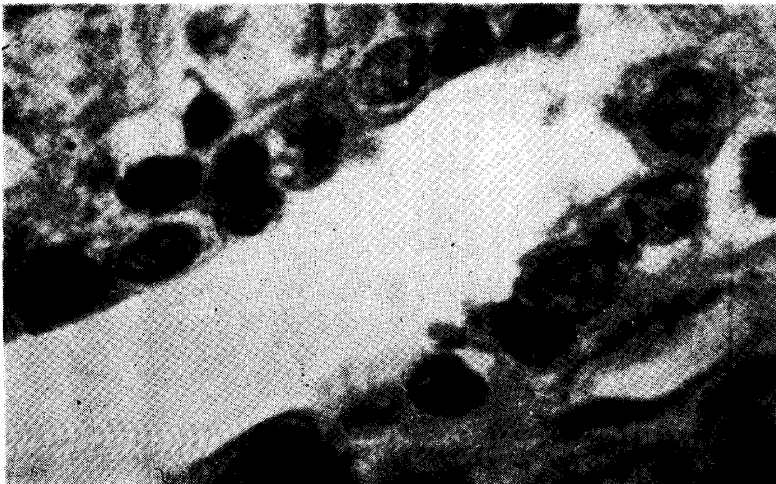


写真 33

末梢肺野にみられた腺様化生

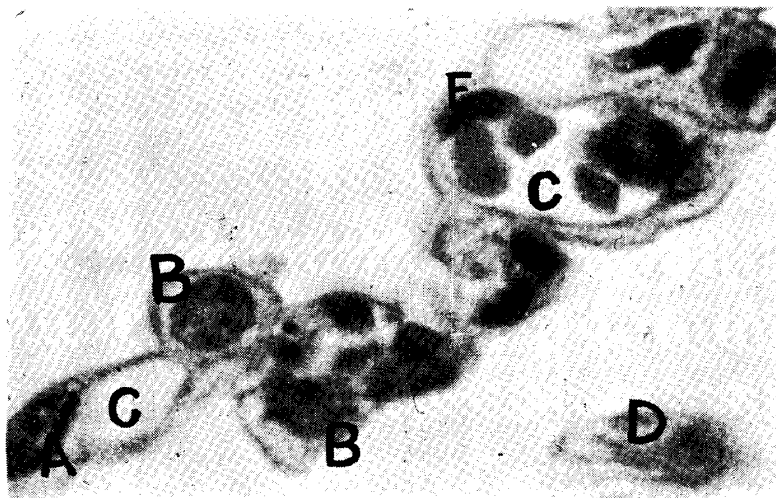


写真 34

健全な肺野領域
A: 肺胞上皮細胞
B: 肺胞壁細胞
C: 毛細血管
D: 塵埃細胞
E: 血管内皮細胞

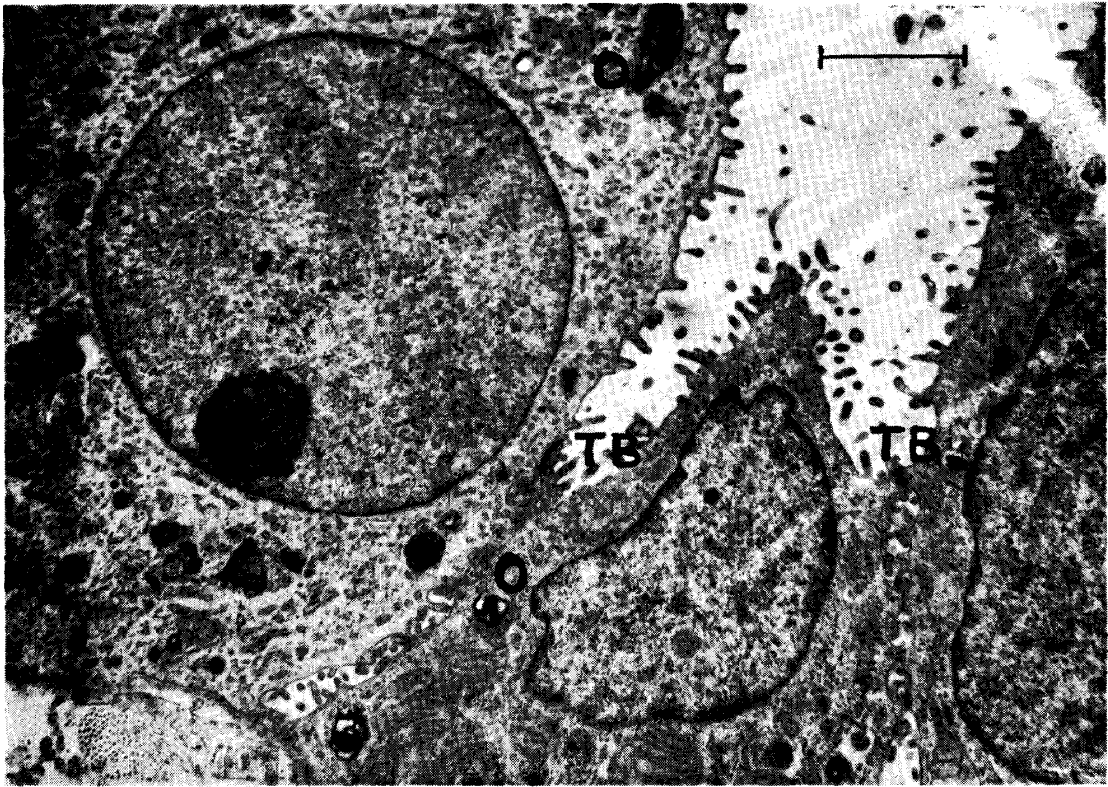


写真 35 腺 様 化 生 — その 1
O : 好オスミウム小体 TB : terminal bar



写真 36 腺 様 化 生 — その 2

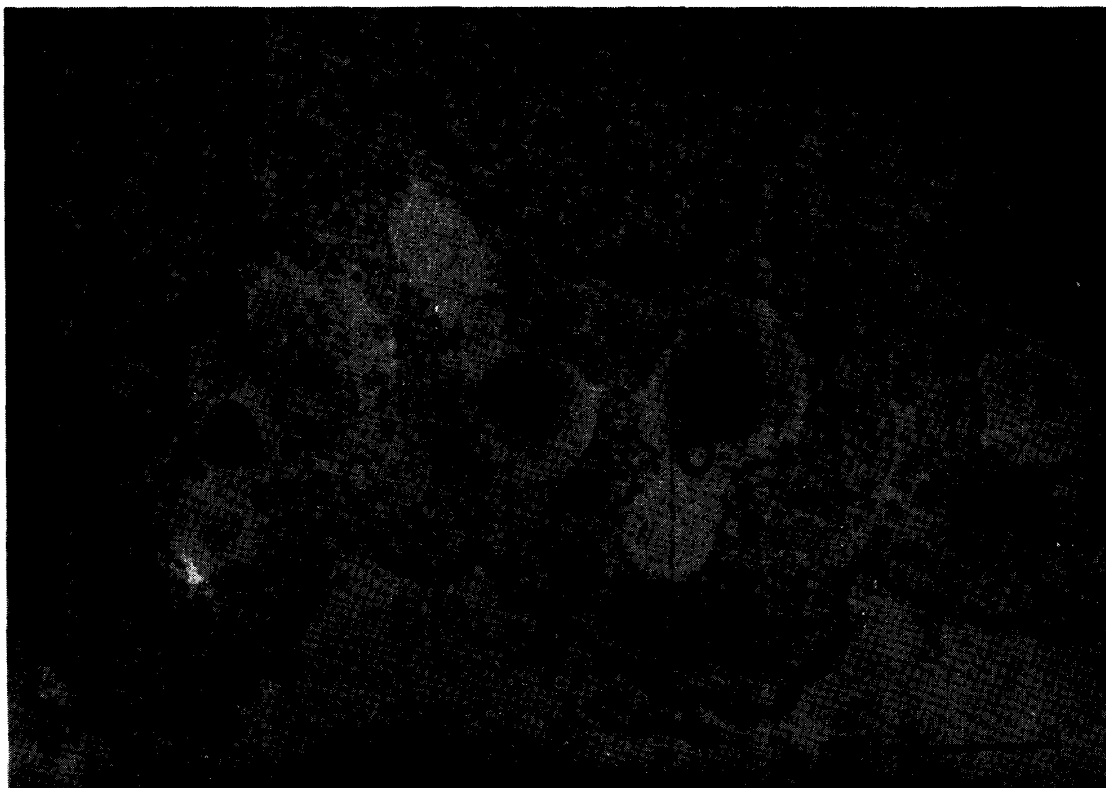


写真 37 腺 様 化 生 —その3
O: 好オスミウム小体 BM: 基庭膜 C: 結合組織

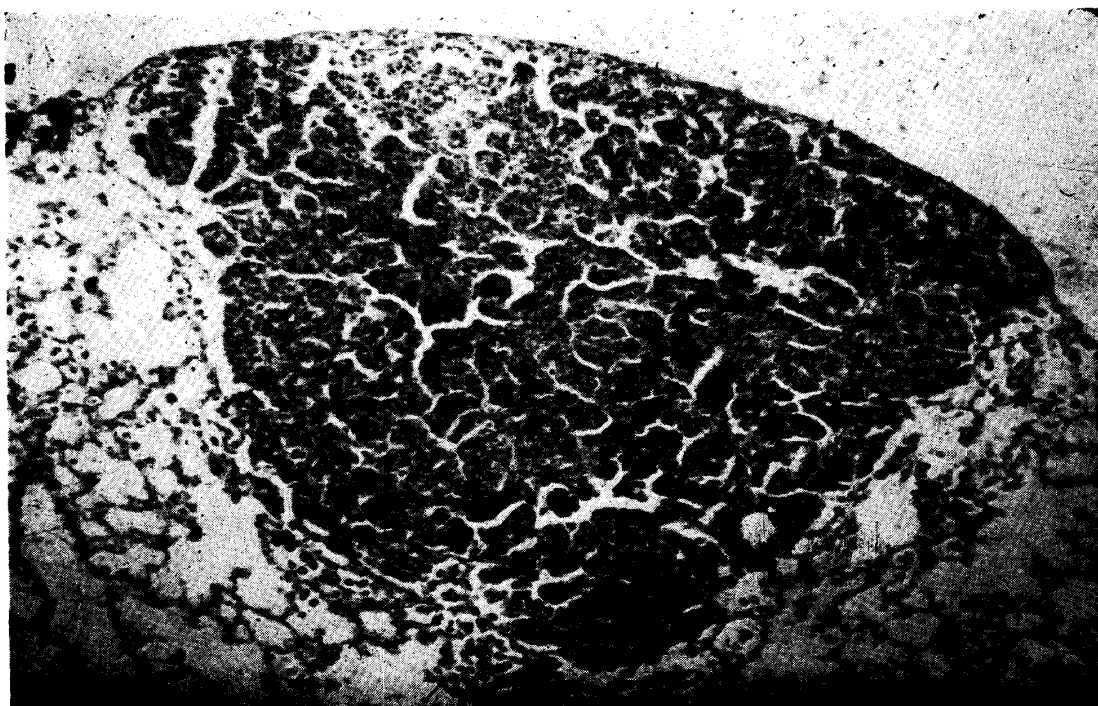


写真 38 ウレタン肺腺腫 —その1

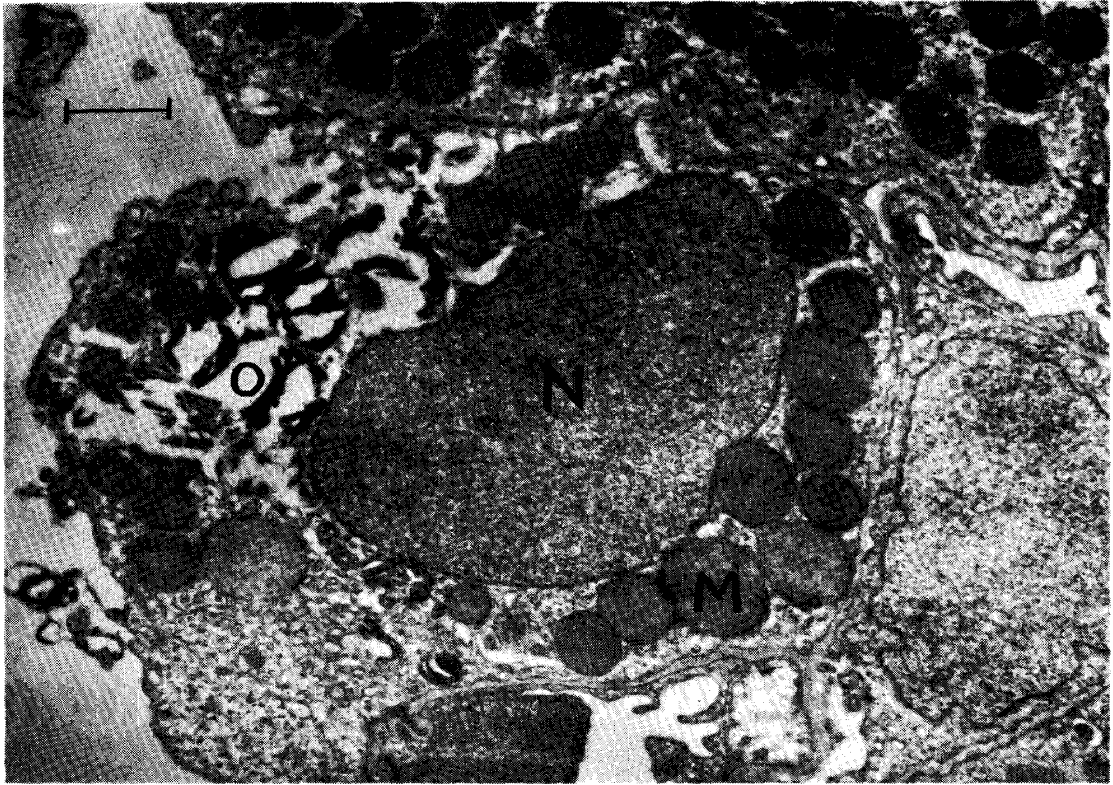


写真 39 ウレタン肺腺腫—その2
N:核 M:ミトコンドリア O:好オスミウム小体

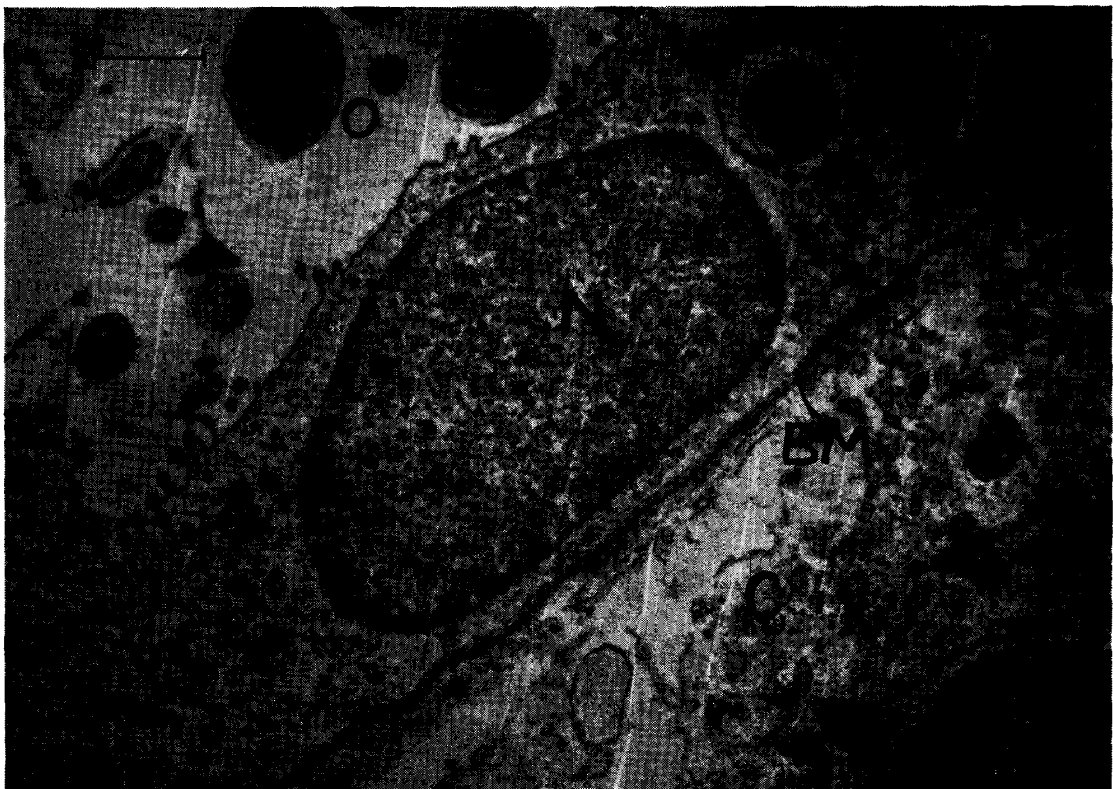


写真 40 肺胞腔内へ分泌された好オスミウム小体
N:肺胞壁細胞の核 O:好オスミウム小体 BM:基底膜 C:結合組織



写真 41 トノフィラメントをもった肺癌細胞 (症例 44)
D: desmosome T: トノフィラメント

〔第 3 篇〕 人の肺癌の発生母地に関する電子顕微鏡的研究,
とくに肺胞領域からする発癌について

〔目 次〕

緒 言

第 1 章 研究材料ならびに研究方法

第 2 章 健全な気管支肺胞系の上皮細胞の微細構造

第 1 節 気管支の上皮細胞

- A. 線毛細胞
- B. 杯細胞
- C. 基底細胞

第 2 節 肺胞の上皮細胞

- A. 肺胞上皮細胞
- B. 肺胞壁細胞

第 3 章 発癌母地としての肺胞壁細胞, Clara 細胞および基底細胞等の意義

第 1 節 肺胞壁細胞

- A. 腺様化生
- B. ウレタン肺腺腫

第 2 節 Clara 細胞

第 3 節 基底細胞

結 論

参考文献

緒 言

人の肺癌の組織発生については従来から数多くの見解が発表されており、発生母地としては比較的太い気管支の上皮組織が重視されている。気管支癌 (bronchogenic carcinoma) という名称が一般に肺癌と同義に用いられていることは、この間の事情をよく物語っている。

一方、肺の末梢部の癒痕組織を場として発生進展する癌のあることが注目され、1940年前後に Rössle 一派がそのような癌を癒痕癌 (Narbenkrebs, scar cancer) と呼んで系統的な研究を行なって以来、末梢肺野からする発癌について

も多くの人々によって検討されるようになってきている。その後、肺癌の臨床が進むにつれて初期の肺癌が切除される機会が多くなり、これにつれて詳細な病理学的検索が行なわれるようになった結果、肺の末梢部に発生したと考えられる癌がかなり多いことが知られるようになった。

最近の病理学的検索によると、日本人の肺癌は欧米人のそれに比べて、肺の末梢部に発生する腺癌がかなり多いとされている。したがって、わが国における肺癌の組織発生について検討する場合には、末梢肺野からする発癌を重要視する必要があるように思われる。

病理形態学の分野に電子顕微鏡的研究が導入されて以来、腫瘍細胞の微細構造を手がかりとしてその母細胞を追求しようとする試みがみられるようになってきている。

たとえば、最近、Bensch ら¹⁾ (1965) は、気管支カルチノイドについて電子顕微鏡的研究を行っており、気管支カルチノイドの細胞が神経分泌性顆粒に似た顆粒を細胞質内に有することを見出し、そのような所見が気管支腺にみられる一部の腺細胞に酷似していることを明らかにしている。本所見は、従来から異論の多かったこの種の腫瘍の発生母地について重要な示唆を与えるものであり、腫瘍発生母地の追求に電子顕微鏡観察が寄与することが多いことを示す1つの例である。

著者は第1篇で人の肺癌の微細構造について述べたが、それらの所見ならびにわれわれの研究室における気管支肺胞系上皮細胞の微細構造についての知見を基にして、本篇では、人の肺癌の組織発生について考察する。

前述のように、肺胞領域からする発癌は、近来頗る注目されており、少なくとも日本人の肺癌の発生について考察しようとする場合には、なおざりにしえない課題である。

また、われわれの研究室では、肺胞領域における上皮系細胞の一つである肺胞壁細胞が腫瘍の母細胞として重要な意義を持つことが動物実験的に明らかにされている。本篇では、人の肺癌の発生における同細胞の意義についてとくに詳しく検討する。

第1章 研究材料ならびに研究方法

研究材料は第1篇で述べた通りであるが、本篇では、その他に健常な気管支や肺胞の微細構造について観察する必要上数例の人の切除肺の健常部をも用いた。

電子顕微鏡試料作製法は、第1篇で述べた通りである。

第2章 健常な気管支肺胞系の上皮細胞の微細構造

第1節 気管支の上皮細胞

健常な気管支上皮は第1図のように、線毛細胞、杯細胞および基底細胞等の3種類の上皮細胞により構成されている。それらの細胞の数の上での比率は、部位により若干異なる。気管支上皮の直下には、うすい基底膜が連続的に認められる。

A. 線毛細胞 (ciliated cells)

線毛細胞は、気管支上皮にもっとも多く見出される細胞で、丈の高い円柱形を呈するものである。その基底部はやや細くなって基底膜に接している。細胞の遊離縁には多数の線毛が配列しており、線毛と線毛との間には、小絨毛が認められる。線毛の内部には、中枢部に2対、周辺部に9対の filament が含まれている。線毛の外側の被膜は細胞膜に移行しており、内部の線維は基底小体に移行している。

核は卵円形で細胞質の中心部よりいくぶん下方に存在している。

細胞質は杯細胞のそれに比べて明かるく、ribosome は大部分が遊離しており一部分が粗面小胞体を構成している。mitochondria は遊離縁に近く、細胞質の上半分に豊富に認められる。細胞質内には、tonofilament も見出されるが、基底細胞のそれに比べると、はるかに少ない。この細胞内には、各種の加水分解酵素が含まれており、細胞内における自己消化作用 (autodigestive activity) との関連性が注目されている lysosome も認められる。

B. 杯細胞 (goblet cells)

粘液産生細胞 (mucus-producing cells) とも呼ばれるこの細胞は、線毛細胞同様に、丈の高い細胞であり、その基底部は次第に細くなって

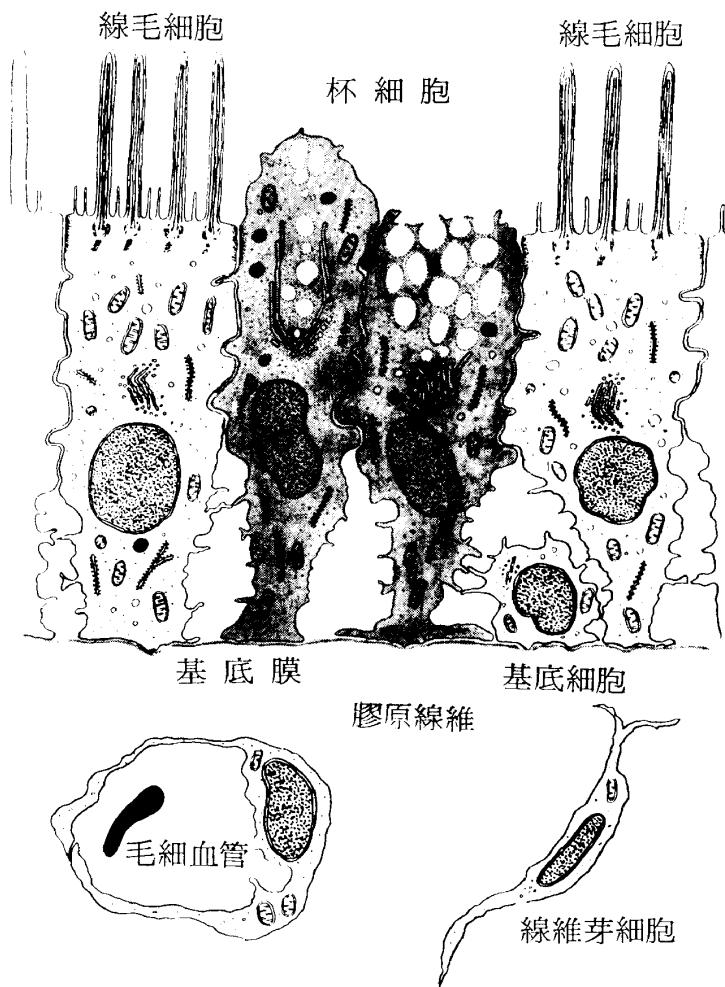


図1 気管支上皮細胞の微細構造(模式図)

基底膜に接している。

核はほぼ円形で細胞質の中央部よりもやや下方に存在する。

細胞質には ribosome がきわめて豊富で、電子密度も、線毛細胞のそれに比べて、はるかに高い。のみならず、大部分の ribosome は遊離状ではなく、粗面小胞体を構成している。細胞質の中には、大小さまざまな分泌顆粒や、粘液顆粒と呼ばれる構造が多数に認められる。

Golgi 装置の発達は良好で、分泌顆粒は Golgi 装置の近くで形成され、pre-mucus granule を経て成熟型の顆粒となる。細胞質の上半分は、次第にこの顆粒で満たされ、細胞の形は「杯(サカズキ)」型になり、やがてそれらの顆粒は、細胞表面から気管支腔内へと放出される。mitochondria は比較的少ない。lysosome は分泌周期 (secretory cycle) の終期に増加する傾向があるといわれている。

C. 基底細胞 (basal cells)

基底細胞は、基底膜に接してこれに乗かって存在する立方形の小形の細胞である。気管支腔に細胞の一部が露出していることはない。一般には隣接する基底細胞同志はもちろんのこと、線毛細胞や杯細胞等とも、たがいに細胞質の細い突起を出し合って接合しているが、desmosome により接合していることもある。

核は細胞質の広い範囲を占めている。

細胞質には、写真29のように、縦横に走る多数の tonofilament が認められ、その一部は desmosome に向かって集中している。mitochondria や、ribosome は少なく、Golgi 装置の発達も悪い。

要するに、基底細胞は、形態的にみても、分化の程度の低い細胞であり、線毛細胞や、杯細胞は基底細胞から分化するものと考えられている。

第2節 肺胞の上皮細胞

肺胞壁が細胞やその延長である細胞質性の被膜により連続的におおわれていることは、電子顕微鏡的観察の結果、すでに定説となっている。

肺胞壁は明らかに区別される2種類の上皮細胞によりおおわれている。

人の肺胞壁の微細構造を模式的に示すと、第2図の通りになる。

人の肺胞壁は、肺胞上皮細胞と肺胞壁細胞との2種類の上皮細胞により連続的におおわれており、これらの肺胞上皮は、連続した薄い基底膜を伴っている。

A. 肺胞上皮細胞 (alveolar epithelial cells)

肺胞壁の大部分をおおっており、small alveolar cells (Policard ら⁴⁶⁾ (1957)), type A cells (Yasuda⁶⁰⁾ (1958)), あるいは type I cells (Campiche⁵⁾ (1960)) などとも呼ばれている。

この細胞は、写真30のように、核の存在する部分の付近では厚くなっているが、その他の部分ではきわめて薄くなり四方に伸びて肺胞壁をおおっている。細胞膜は凹凸に乏しく、比較的

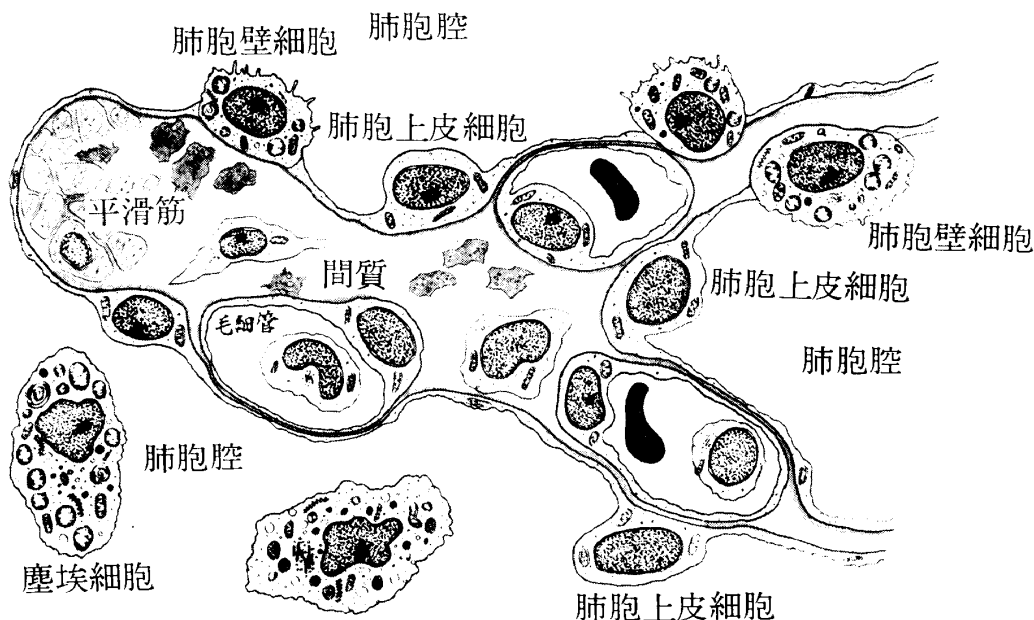


図2 肺胞領域の微細構造(模式図)

平滑である。

核はほぼ円形である。

細胞質内には、主として核の周辺部に、若干の mitochondria, 滑面および粗面両小胞体がみられるが、これらの小器官は肺胞壁細胞の場合に比べると、一般に数が少ない。定型的な Golgi 装置が認められることは稀である。細胞質が薄く膜状に延びた部分には、滑面小胞体が若干みられる程度で、その他の細胞質内構造に乏しい。

B. 肺胞壁細胞 (alveolar wall cells)

肺胞壁細胞 (alveolar wall cell) なる名称は教室の板木(1955, 1956)の命名によるものであるが、この細胞は、現在では、specific cells (Kisch (1955)), large alveolar cells (Policard ら), type B cells (Yasuda), あるいは type II cells (Campiehe) などとも呼ばれている。写真31に示すように、比較的細胞質に富む大型の細胞であり、長径 15μ に及ぶこともある。この細胞が肺胞腔に面する部分には、多数の小絨毛が認められる。

核は通常、楕円形である。

細胞質内には、mitochondria がかなり豊富に認められる。ribosome は粗面小胞体を構成して存在していることが多く、滑面小胞体は比較的稀にしか認められない。Golgi 装置が認められることは少なくないが、定型的なものは稀であ

る。この細胞の細胞質内には、好オスミウム小体とよばれる非常にオスミウム好性の強い封入体が多数に存在しており、そのことがこの細胞のもっとも大きな特徴となっている。好オスミウム小体は、種々の大きさおよび形を呈するものである。強いオスミウム好性を示す薄板が平行ないし同心円状に配列しており、その外側は明瞭な限界膜で囲まれている。本小体は、肺胞腔の表面活性物質と関連性があるようにいわれており、細胞質内から肺胞腔内に放出されている所見がみられることが少なくない。

第3章 発癌母地としての肺胞壁細胞, Clara 細胞および基底細胞等の意義

肺癌細胞の微細構造には、発生母地である気管支肺胞系の上皮細胞の微細構造と共通したいくつの特徴が見出だされることは、すでに第1篇で述べた通りである。

そのうちとくに興味あるものは、好オスミウム小体および tonofilament である。好オスミウム小体は、肺胞領域にみられる肺胞壁細胞に特異的なものである。また、tonofilament は気管支上皮内の基底細胞に豊富に見出されるものであって、肺胞領域には存在しない。このように、発生母地の標識となる微細構造が、肺癌細

胞の場合にどのような形で出現するかについて検討することは、興味ある問題である。

以上のほか、最近マウス肺の終末細気管枝にみられる Clara 細胞が、末梢肺野における腫瘍の発生母地として何らかの意義を有するのではないかという見解が注目されているので、本篇ではこれについても言及する。

第1節 肺胞壁細胞

好オスミウム小体は肺胞領域にみられる肺胞壁細胞に特異的な封入体であるが、第1篇で述べたように、著者はこの小体を有する肺癌細胞を3例に経験している。

好オスミウム小体を有するそのような肺癌細胞は、肺胞壁細胞と何らかの関係を有するものであり、その肺癌は肺胞領域に由来するものであろうと考えられる。しかしながら、肺胞壁細胞が癌化する過程を経過を追って電子顕微鏡下にとらえることはできなかった。

ただし、肺胞壁細胞が非常に活性の強い細胞であり、何らかの機転で癌細胞に転化する潜在能を有することを裏付けるいくつかの事実を捉えることはできたし、動物実験的に肺胞壁細胞からする腫瘍発生を確認することもできた。以下、それらを中心として肺胞壁細胞からする発癌について検討する。

A. 腺様化生

最近、肺癌、とくに小型の肺癌についての検討が進むにつれて末梢肺野から発生したと考えられる肺癌、すなわち末梢性肺癌が決して稀なものではないことが判ってきた。末梢性肺癌の中でも、いわゆる癥痕癌は、Rössle⁴⁰⁾ (1943)らの研究以来、多くの研究者により注目されており、その組織発生についても数多くの研究がなされている⁴¹⁾。

これらの研究報告を総合すると、「癥痕癌は陳旧性の癥痕に伴なって末梢肺野に招来される上皮の化生、とくに腺様化生 (adenomatous metaplasia) を母地として発生する」との考え方が主流をなしている。

癥痕癌の中心部附近には、癥痕組織に接して上皮の腺様化生がみられることがあることは確かであり、写真32に示すように、癥痕癌にしば

しばみられる組織学的所見もまた、末梢肺野の腺様化生のそれによく似ており、両者の間の関連性を暗示するものである。したがって、著者はこのような腺様化生を呈する立方形的上皮細胞がどのような細胞に由来するかについて光学顕微鏡的ならびに電子顕微鏡的に検討した⁴²⁾。

写真33は、末梢肺野の上皮の腺様化生の光学顕微鏡像である。間質の増殖により肥厚した肺胞隔壁の表面を、立方形的細胞がほぼ連続的に被覆している。このような立方形的細胞は写真34のように、健常な肺胞領域にも点々と見出される。

以上の事実から、肺胞領域における腺様化生を招来するものは、健常肺野に散在する立方形的上皮細胞であり、炎症その他の刺激により肺胞隔壁に線維化が招来されるとともに、それらの上皮細胞が増殖すると考えられる。健常肺野を電子顕微鏡に観察すると、前述のように、扁平な肺胞上皮細胞と、立方形的肺胞壁細胞とが認められる。それであるから、腺様化生を来す立方形的細胞としては、当然、肺胞壁細胞が考えられるわけである。

そこで著者は人の肺を用いて、光学顕微鏡的に腺様化生のみられる部分を電子顕微鏡的に観察した。その結果、写真35のように、肺胞壁細胞によく似た構造を有する立方形的細胞が多数見出された。それらの細胞の表面には、多数の小絨毛がみられ、細胞質の中には、写真36のように、肺胞壁細胞に特異的に存在する好オスミウム小体が認められる。

これらの細胞が上皮性の細胞であることは、細胞の表面に小絨毛がみられることや、隣接細胞相互間に terminal bar が存在し、その部で細胞相互が密に結合していることから明らかである。写真37のように、細胞の基底部に連続的に基底膜がみられることもまた、この細胞が上皮性のものであることを物語るものである。

我々の研究室の大塚⁴³⁾ (1959)は、イヌの実験的無気肺症について電子顕微鏡的に観察しており、これによれば、無気肺化のさいには、肺胞上皮細胞は変性脱落しやすく、肺胞壁細胞はむしろ増殖するもののようなものである。

このような所見から、肺胞壁細胞は、いわば補充細胞ともいうべきものと考えられる。

肺胞上皮細胞はきわめて高度に分化した細胞であり、それが変性すれば、もはや同種類の細胞では補充されず、その欠損部は立方形をした肺胞壁細胞により補充されるようである。腺様化生はそのような現象が極度に進んだ場合と理解される。

以上の事実から、著者はこの細胞が補充細胞として非常に活性に富んだ細胞であることを指摘したい。そして、この細胞が人の肺においても腺様化生を経て腫瘍化する可能性があることを強調したい。

B. ウレタン肺腺腫

ウレタン投与によるマウスの実験的肺腫瘍については我々の研究室の大道¹¹⁾(1961)により詳しく検討されている。

これにより、ウレタン肺腺腫は**写真38**のように、組織学的に明らかに肺胞領域から発生すること、**写真39**の電子顕微鏡的観察でも判るように、その発生母地として肺胞壁細胞が想定されるにもかかわらず、できあがった腫瘍の中には好オスミウム小体を有する細胞だけではなく、きわめて稀ではあるが、線毛を有する細胞も含まれていること、および、いまだ腺腫の発生がみられない肺においても、肺胞壁細胞の増殖像が認められること等が明らかにされている。

このような事実を説明するために、大道は、ウレタン肺腺腫の発生機序をつぎのように推定している。

すなわち、彼は、まず肺胞壁細胞が増殖し、これらの増殖した肺胞壁細胞が何等かの機転により腫瘍化し、一部の細胞はそのまま好オスミウム小体を有する腫瘍細胞となり、一方、腫瘍生成の途上で、未分化な幼若型である肺胞系の上皮細胞、ときにはさらに未分化な気管支肺胞系上皮祖細胞が生じ、これらが再び好オスミウム小体を有する細胞をも含めて、いろいろな形の腫瘍細胞を形成しつつ、窮極的には多様な細胞像を呈する肺腺腫を形成するに至ると推定している。

田内⁵⁶⁾(1954)は、気管支癌の発生にさいして基底細胞の不安状態が起ると推定しているが、この考え方は、大道の想定している祖細胞の段階までの幼若化ということと相通ずる考え方であると思われる。

以上のようなウレタン肺腺腫についての実験結果から、発癌性の刺激に対して反応するものもまた、肺胞壁細胞であり、肺胞上皮細胞ではないことが判るのである。

第2節 Clara 細胞

末梢肺野からする発癌に関連して前述の肺胞壁細胞のほかに、一部の研究者の関心は Clara 細胞に寄せられている。Clara 細胞は、1937年、Clara⁷⁾により初めて光学顕微鏡的所見にもとずいて詳細に記載されたものであり、マウスの終末細気管枝の上皮にみられる線毛をもたない立方形の細胞である。

Niden ら³⁶⁾(1966)は、Clara 細胞の細胞質にみられる電子顕微鏡的所見の特徴として、つぎの3つを挙げている。

すなわち、1)非常に豊富な滑面小胞体、2)卵円形の mitochondria および 3) apocrine 型および merocrine 型の分泌様式を示す豊富な分泌顆粒等がそれである。

この細胞は今までのところ、人の肺では証明されていないが、気管支上皮内の分泌機能を有する杯細胞や、気管支粘液腺の細胞等からする発癌が問題となるように、末梢肺野の分泌機能を有する Clara 細胞が、活性をもった細胞として、肺癌の発生母地を論ずるさいに問題となるわけである。

第3節 基底細胞

Halpert¹⁸⁾(1940)の研究以来、気管支上皮を構成する細胞の中でも、とくに基底細胞が肺癌の発生母地として重視されている。基底細胞は予備細胞 (reserve cell) とも呼ばれているように、分化の潜能が高いので、円柱上皮あるいは扁平上皮のように分化した形の癌細胞になりうる一方、未分化な形の癌細胞にもなるといわれている。

わが国では、田内⁵⁵⁾(1940, 1955)が気管支上

皮からの発癌について広汎な研究をおこなっており、彼は、前述のように、発癌に当って基底細胞の不安状態が起ると推定している。

Carroll⁶⁾(1961)は、扁平上皮癌および燕麦細胞癌の症例では、約半数において、気管支上皮の基底細胞の増殖がみられ、さらに扁平上皮癌の症例では、26%に気管支上皮内癌がみられたことを報告しており、基底細胞の増殖と肺癌の発生との間に深い関係があることを指摘している。

また、Watson ら⁵⁾(1966)は、肺癌の近傍組織から光学顕微鏡的に健常と判定された気管支上皮を採取して電子顕微鏡的観察を行なった結果、癌組織の近くの基底細胞では、細胞相互間の接触が疎となり、desmosome の数が減少して、核は大型化し、核縁の陥入が認められると報告している。

肺癌のなかでも、とくに扁平上皮癌を構成する癌細胞の細胞質中には、写真41のように、しばしば tonofilament が見出される。角化傾向のつよい扁平上皮癌では、tonofilament はきわめて豊富に存在しており、それらが濃く太い索状をなして走っていることもある。tonofilament は、通常束状をなして、核膜に平行に走ることが多いが、desmosomes の附近では、それに向かって集中的に配列する。

tonofilament は、写真29のように、気管支上皮の基底細胞に豊富に見出される。したがって、tonofilament がみられるような肺癌細胞は、組織発生学的には、気管支上皮の基底細胞と何らかの関連性を持つもののように思われる。しかし、気管支粘液腺の細胞にも tonofilament が認められるので、この点については、今後さらに検討することが必要である。

結 論

人の肺癌細胞の微細構造について電子顕微鏡的に観察した結果、肺胞壁細胞に特異的な封入体である好オスミウム小体が、一部の癌細胞の細胞質内にも存在することが明らかになった。このような事実に鑑み、著者は人の肺癌の発生母地、とくに肺胞領域からする肺癌の発生母地

として、肺胞壁細胞に注目し、各種の刺激に対する同細胞の反応態度について電子顕微鏡的に検討した。

末梢性肺癌の中でも癍痕癌とよばれているものは、肺胞領域に招来される腺様化生を母地として発生することが知られているが、電子顕微鏡的に観察した結果、このような腺様化生を呈する立方形の上皮細胞は、肺胞壁細胞にはかならないことが明らかになった。

また、われわれの研究室における諸実験により、イヌの実験的無気肺症では、無気肺化に伴なって肺胞上皮細胞は変性脱落するが、肺胞壁細胞は増殖することが知られており、さらに、ウレタンによるマウスの肺腺腫が肺胞壁細胞の増殖に由来することが電顕的に証明されている。

以上の一連の電子顕微鏡的観察を総合すると、この細胞が非常に活性の強い細胞であり、肺胞領域における補充細胞として、気管支粘膜上皮における予備細胞と同様に、何らかの機転により癌細胞に転化する潜在能を有することが推定される。

肺癌の発生母細胞としては、同細胞のほかに Clara 細胞や基底細胞が挙げられる。とくに後者は多くの人々により最重要視されているが、本論文ではこれについては若干の考察を加えるにとどめる。

参 考 文 献

- 1) Bensch, K.G. *et al.*: Electron microscopic and biochemical studies on the bronchial carcinoid tumor. *Cancer*, 18 : 592 (1965).
- 2) Bernhard, W. : Electron microscopy of tumor cells and tumor viruses, A review. *Cancer Res.*, 18 : 491 (1958).
- 3) Berwick, L.A. : Comparison of surface ultrastructures of normal, papillomatous and carcinomatous epidermal cells. *Cancer Res.*, 19 : 53 (1959).
- 4) Busch, H. *et al.*: The nucleolus of the cancer cell, A review. *Cancer Res.*, 23 : 313 (1963).
- 5) Campiche, M. : *J. Ultrastructure Res.*, 3 : 302 (1960).
- 6) Carroll, K. : *Brit. J. Cancer*, 15 : 215 (1961).

- 7) Clara, M.: Z. Mikrosk. anat. Forsch., 41 : 32 (1937).
- 8) Coman, D.R.: Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinomas. Cancer Res., 4 : 625 (1944).
- 9) Coman, D.R. and Anderson, T.F.A.: Structural difference between the surfaces of normal and carcinomatous epidermal cells. Cancer Res., 15 : 541 (1955).
- 10) Cowdry, E.V.: Malignant properties of cancer cells. Ann. N.Y. Acad. Sci., 63 : 1046 (1956).
- 11) 大道重夫: ウレタン腹腔内注入による実験的マウス肺腫瘍の形態学的研究. 京大結研紀要, 9 : 164, (1961).
- 12) Dalton, A.J. and Felix, M.D.: The electron microscopy of normal and malignant cells. Ann. N.Y. Acad. Sci., 63 : 1117 (1956).
- 13) Easty, G.C. and Mercer, E.H.: An electron microscope study of the surface of normal and malignant cells in culture. Cancer Res., 20 : 1608 (1960).
- 14) Edwards, G.A. *et al.*: The micromorphology of a human bronchogenic carcinoma. Cancer, 12 : 982 (1959).
- 15) Edwards, G.A. and Makk, L.: A comparative micromorphologic study of normal human epidermis and a human squamous cell carcinoma transplant. Amer. J. Path., 37 : 101 (1960).
- 16) Frei, J.V.: The fine structure of the basement membrane in epidermal tumors. J. Cell Biol., 15 : 335 (1962).
- 17) 藤原昇: 実験的マウス皮膚癌発癌過程の電子顕微鏡的観察. 福岡医学雑誌, 49 : 1286, (1958).
- 18) Halpert, B.: Surg., 8 : 903 (1940).
- 19) 服部正次ほか: 肺癌の電子顕微鏡的所見. 日本臨床, 24 : 402, (1966).
- 20) Hinglais-Guillaud, N. *et al.*: Ultrastructure des cancers pavimenteux invasifs du col utérin chez la femme. Bull. du cancer, 48 : 283 (1961).
- 21) Howatson, A.F. and Ham, A.W.: Electron microscope study of sections of two rat liver tumors. Cancer Res., 15 : 62 (1955).
- 22) Karnovsky, M.J.: Simple methods for "staining with lead" at high pH in electron microscopy. J. Biophys. Biochem. Cytol., 11 : 729 (1961).
- 23) Low, F.N.: Electron Microscopy of the rat lung. Anat. Rec., 113 : 437 (1952).
- 24) Luibel, F.L. *et al.*: An electron microscopic study of carcinoma in situ and invasive carcinoma of the cervix uteri. Cancer Res., 20 : 357 (1960).
- 25) Luse, S.: Ultrastructural characteristics of normal and neoplastic cells. Progress in Experimental Tumor Research, Vol. 2, Nafner Publ. Co., N.Y. (1961).
- 26) Mercer, E.H.: The cancer cell. Brit. Med. Bull., 18 : 187 (1962).
- 27) Millonig, G.: A modified procedure for lead staining of thin sections. J. Biophys. Biochem. Cytol., 11 : 736 (1961).
- 28) 宮地徹: 肺癌の病理. 肺疾患研究の進歩 No. 31, p. 21 (1962).
- 29) 長石忠三, 長沢直幸, 山下政行, 岡田慶夫, 稲葉宣雄: 肺その構造, 上巻, 医学書院 (1957).
- 30) 長石忠三, 岡田慶夫: 気管支肺胞系の構造. 日胸外会誌, 8 : 1, (1960).
- 31) Nagaishi, C. and Okada, Y.: The structure of the broncho-alveolar system with special reference to its fine structure. Acta Tuberc. Jap., 10 : 20 (1960).
- 32) 長石忠三, 岡田慶夫, 石河重利, 大道重夫: 肺胞の電子顕微鏡的観察. 肺と心, 10 : 69, (1963).
- 33) Nagaishi, C., Okada, Y., Ishiko, S. and Daido, S.: Electron microscopic observations of the pulmonary alveoli. Exp. med. Surg., 22 : 81 (1964).
- 34) 長石忠三, 岡田慶夫, 大道重夫, 池田貞雄, 北野司久, 源河圭一郎, 金在河: 人の肺癌の電子顕微鏡的観察. 胸部疾患, 8 : 822, (1964).
- 35) Nagaishi, C., Okada, Y., Daido, S., Genka, K., Ikeda, S. and Kitano, M.: Electron microscopic observations of the human lung cancer. Exp. Med. Surg., 23 : 177 (1965).
- 36) Niden, A.H. and Yamada, E.: Some observations on the fine structure and function of the non-ciliated bronchiolar cells. Electron Microscopy 1966, Vol. 2, Maruzen, p. 599. (1966).

- 37) Nilsson, O. : Electron microscopy of the human endometrial carcinoma. *Cancer Res.*, 22 : 492 (1962).
- 38) Oberling, C. and Bernhard, W. : Cancer cell. *The Cell, Biochemistry, Physiology, Morphology*, Vol. 5, Academic Press, N.Y. (1961).
- 39) 小形岳三郎ほか：人肺癌の電子顕微鏡的研究，第1報，とくに線毛上皮性腺癌について。癌の臨床，9 : 166, (1963).
- 40) Okada, Y., Genka, K. and Nagaishi, C. : Electron microscopy of the human lung cancer. *Electron Microscopy 1966*, Vol. 2, Maruzen, p. 757 (1966).
- 41) 岡田慶夫，池田貞雄，北野司久，源河圭一郎，山本博昭，佐藤新太郎：肺の瘢痕癌について。日本胸部臨床，26 : 39, (1967).
- 42) Okada, Y. and Genka, K. : Histological and electron microscopic observation on the adenomatous hyperplasia of the alveolar epithelial cell in the human lung. *Acta Tuberc. Jap.*, 16 : 48 (1966).
- 43) Onoe, T. : Electron microscopic studies of human carcinoma. *J. Electronmicroscopy*, 11 : 70 (1962).
- 44) 大塚弘一：閉塞性無気肺症の形態学的研究。京大結研紀要，8 : 374, (1959).
- 45) Pierce, G.B. : Basement membranes VI. Synthesis by epithelial tumors of the mouse. *Cancer Res.*, 25 : 656 (1965).
- 46) Policard, A. *et al.* : In Stockholm Conference Electron Microscopy, Proceedings, Academic Press, N.Y. p. 244 (1957).
- 47) Rhodin, J.A.G. : Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 93 : 1 (Part II) (1966).
- 48) Rössle, R. : *Schweiz. Med. Wschr.*, 73 : 1200 (1943).
- 49) 鮫島夏樹ほか：人癌の電子顕微鏡的研究（その2）肺癌について。日外会誌，60 : 1323 (1959).
- 50) 沢田勤ほか：電子顕微鏡による肺癌細胞の病理形態学的研究。日胸外会誌，6 : 1083 (1958).
- 51) Schulz, H. : *Die mikroskopische Anatomie und Pathologie der Lunge*. Springer Verlag, Berlin (1959).
- 52) Selby, C.C. : *Microscopy, II. Electron microscopy, A Review*. *Cancer Res.*, 13 : 753 (1953).
- 53) Setälä, K. *et al.* : Mechanism of experimental tumorigenesis. *J. Nat. Cancer Inst.*, 25 : 1155 (1960) ; 26 : 985 (1961).
- 54) 高山担三：人癌の電子顕微鏡的研究。日外会誌，57 : 681 (1956) ; 58 : 832 (1957).
- 55) 田内久：Nagoya Med. J. 1 : 265 (1940) ; 3 : 1 & 25 (1955).
- 56) 田内久：肺癌の病理。日病会誌，43(地方会号) : 8 (1954).
- 57) Watson, J.H.L. and Brinkman, G.L. : Electron microscopy of the epithelial cells of normal and bronchitic human bronchus. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 90 : 851 (1964).
- 58) Watson, J.H.L. *et al.* : The ultrastructure of epithelium of human bronchus in epidermoid carcinoma. *Electron Microscopy 1966* Vol. 2, Maruzen, p. 759 (1966).
- 59) 家森武夫ほか：人肺癌3例の電子顕微鏡的観察。胸部疾患，6 : 385, (1962).
- 60) Yasuda, H. : *Acta Path. Jap.*, 8 : 189 (1958).