原 著

子宮頸癌放射線感受性の電子顕微鏡的研究

小 谷 俊 郎

信州大学医学部産科婦人科学教室(主任:岩井正二教授)

ELECTRON MICROSCOPIC STUDIES ON RADIOSENSITIVITY OF UTERINE CERVICAL CANCER

Toshio KOTANI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Shinshu University (Director: Prof. Shoii IWAI)

Key Words:試験照射 (Test-irradiation)

放射線感受度(Radiosensitiveness) 放射線感受性(Radiosensitivity)

I. 緒 言

悪性腫瘍に対する放射線療法は、正常組織よりも腫瘍組織の方がより線感受性が高いことを利用して行なわれている。Bergonié-Tribondeauの法則以来、細胞の種類と状態により線感受性に差異がある事は培養系細胞においても、癌放射線治療による治療医学上においても周知の事実である。

一般的に放射線に良く反応する腫瘍として、seminoma, lymphoma などがあり、逆に melanoma や myosarcoma 等は、極めて反応しにくい事が知られている。

子宮頸癌の放射線治療の際にも,一部の腺癌が扁平 上皮癌に較べて放射線に対する反応性が低く,また同 じ扁平上皮癌においても個体差や組織型等癌の性格に より必ずしも同一の照射効果を示さない。

腫瘍組織には従来より放射線に対する反応性の差異を内在しているといわれており、その差異は腫瘍自体の性格や腫瘍の置かれた環境、更には個体の反応能力等複雑な諸因子の総和によって決定されるものであり、これらを一般に放射線感受性(radiosensitivity)として表現している。

線感受性の本態を知る為には、従来の組織学的研究 のみでは不十分であり、細胞学的研究、超微形態学的 研究の他、更に生理・生化学的研究が必要なことはい うまでもない。放射線照射により観察される形態学的 変化は、あくまでも二次的な照射効果であり、内在する線感受性の本態そのものを直接みているわけではない。しかしながら、組織形態学的に表現された放射線 照射効果から線感受性の本態究明の努力をすることは 現時点で極めて重要である。

従来より著者らは、果して線感受性なるものが存在するか否かを組織学的及び細胞診学的に研究し発表して来た⁽¹⁾⁻³⁾。また組織学的線感受性判定基準⁽¹⁾を設け、その良好、不良を予め判定する事によりその後の治療法選択の一助としている。

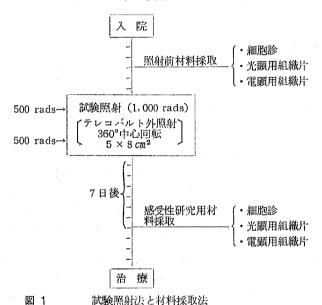
そこで本研究は、線感受性の本態究明の approach の一つとして、形態と機能との接点に位置する超微形態学的方法を新たに用いる事により、組織学的変化が細胞レベルにおいて如何なる障害に結び付いてゆくのか、また組織レベルでは観察が十分でない照射早期に、如何なる細胞レベルの変化が起こるのか、又、組織学的に線感受性良好、不良と判定された症例の間に電顕的にみて如何なる差異が認められるか等について検索することにより、線感受性の本態の一端を解明せんとして行なったもので、以下その成績につき述べる。

Ⅱ. 研究材料及び方法

当教室で治療を行なった子宮頸癌患者51例(I期2例,II期34例,II期15例)を選び,原発巣に対して

telecobalt 回転照射法(360°中心回転)により 1,000 rads の試験照射を施行した(SCD 75cm, 照射野5×8cm², 1回病巣線量 500 rads 連日 2回, 総線量 1,000 rads)。なお本照射法は、教室の岩井の研究4 に成るもので、原発巣に対して均等に有効線量が得られる優れた方法である。

材料採取は,照射前(主として入院時)及び試験照射第1日,3日,5日,7日後になるべく初回組織採取部位に近接した部より採取した。採取材料は一部を電顕用に,また一部を光顕用に供した。同時に原発巣の擦過 smear も採取した(図1参照)。



光顕材料を採取した理由は、電顕的な観察のみでは 多数の細胞の観察が不可能である為に放射線による照 射効果の orientation がつけ難いこと、また従来より 教室で routine に行なっている組織学的線感受性判 定基準に基づいて線感受性を判定し、良好、不良例に みられる所見を光顕及び電顕的に比較検討する為であ る。一方 smear 採取も教室で routine に行なってい る方法であり、その照射効果を細胞診学的に検討し、 個々の癌細胞の変化を電顕的検討の際に参考とする為 である。なお光顕用組織片は採取後10%ホルマリンに て固定後 HE 染色を、又 smear は papanicolaou 染 色を各々施した。

電顕材料は採取後直ちに細切し、4°C,5%のglu-taraldehyde に2時間固定し、0.1MのSörensen-Gomori 第1・第2燐酸緩衡液(pH7.2)にて48時間

洗滌後, Millonig の 1% osmium tetroxide にて 1 時間再固定した。次いで 50%,70%,90%,100% の ethanol 系脱水列にて脱水後 Luft⁵ 法に従ってエポキシ樹脂包埋した。

超薄切片作製には LKB 社の ultrotome を用いガラスナイフにて約 $60m\mu$ の超薄切片を作り、 uranyl acetate (Watson 法 60) と lead citrate (Reynolds 法 70) により二重染色を施し、日立の HU-11A 型電子顕微鏡にて観察を行なった。電顕材料の目標決定には予め、各プロックより $1\sim 2\mu$ の厚切り切片を作り、0.1%のトルイジン青にて加温染色し、癌組織を確認し

得ない症例は除外した。その結果,51例中採取材料に癌組織を認め得なかった症例は11例あり,これらを除外したため残り40例(Ⅱ期29例,Ⅲ期11例)について検討を加えた。これら40例の組織学的線感受性判定の内訳は,良好例14例,中等度良好例11例,不良例15例であり,以下の諸点について超微形態学的な検討を行なった。

即ち、A. 試験照射後の癌細胞にみられる 超散形態学的な経時的変化(照射1日、3日 5日、7日後)について。B. 組織学的に線感 受性良好と判定された症例及び不良と判定された症例において超微形態学的にとらえられ た代表的所見について。C. 超微形態学的に みた照射前の核・細胞質の如何なる状態が線 感受性を左右するかなどの3点について検討 を行なった。

11. 成 績

A. 試験照射後の経時的変化

1. 照射24時間後

この時点では照射前組織(図2参照)に較べて光顕 上はほとんど変化が認められず、電顕的にも核・細胞 質共に照射に特異的と思われる変化はみられない。

核は照射前に似て大型で、長円形又は円形のものが 多く、核縁はやや不整であるが核膜の二重構造は保た れ、核 chromatin の分布にも特に異常所見は認めら れない。

細胞質では細胞小器官にも特に変化はみられず,多くの細胞において Golgi 装置の腫大と場所により 小胞体 (以下 ER と略)の軽度の拡張性変化が認められる。しかしながら,これらの変化が照射に特異的な変化として初発するものであるか否かは現在のところ不

明である(図3参照)。

2. 照射 3 日後

この頃より核・細胞質共に照射によると思われる変化が出現し始める。光顕的には核の腫大、変形、多核化が起こり始める。電顕的にも腫瘍細胞は腫大し、核の腫大も伴い、また核膜の二重構造の破壊(核膜の拡張、外膜の部分的消失等)を示すと思われる所見がみられ、核膜が不明瞭化するものが多い。核内には、核膜の核質内への陥入によって生じたと思われる線状または空胞状の裂隙がしばしば認められる。これは内容に細胞質基質ならびに細胞小器官などを含み、周辺を核膜で囲まれた構造を有する偽封入体である。又、核たけのmatinの減少によると考えられる核の淡明化とでもいうべき所見のみられるものもある。一方、核小体については、照射前に較べて増大している例が多いようである(図4参照)。

光顕的には胞体内の空胞化が起こり、mitosis はやや増加するが依然として viable cell が多くみられ、細胞間結合はやや疎となる。細胞質について電顕的にみた場合、mitochondria 基質の電子密度の増加と、照射前に較べてあたかも萎縮したかと思われる様な小型化、或いは、cristae の部分的消失等 mitochondria の変性が比較的強くみられ、全体として不明瞭化しているものが多い印象を受ける。又、ER の拡張性変化によって生ずるものと思われる細胞質内の空胞化も目につく所見である。また細胞相互間の結合を行なっている desmosome も若干減少するようである。照射3日後の代表的な像を図5に示し、その矢印の部分の強拡大を図6に示す。

この時期にみられる核内偽封入体形成は照射効果として多数の例にかなり特徴的に認められる変化であり、良好例に比較的多くみられる傾向にある。又、放射線の影響として光頓的に観察される chromatin の分布異常は、電顕的にもすでにこの時期にその変化の兆が認められる様になる。即ち、図7に示す様に、chromatin の分布異常と思われる密在して凝集するものや、逆にその消失によりおこると考えられる淡明化が認められるが、この変化は照射による特異的な変化か或いは自然変性による非特異的な変化か否かは判定し難い。

3. 照射5日後

光顕的にみると核・細胞質共に腫大,変性がつよくなり,核の変形,多核化が目立ってくる。また核chromatin も減少を始める。細胞間結合は更に疎と

なり、全体として viable cell の減少と癌巣の細分化、崩壊が始まる。

電顕的にもこの頃より多くの例において、核内の偽 封入体が一層著明化する傾向にある(図8参照)。例え ば図の左上方の偽封入体(矢印 a)にみられる様に glycogen 顆粒、拡張した ER, tonofilament 等の細 胞小器官ならびに副形質と細胞質基質を包みこんだも のや、中央の偽封入体(矢印 b)の様に比較的均質の 変性した細胞質基質のみを包みこんだもの等から成 る。又、矢印 c は細胞質が核膜を伴って陥入したもの が長軸に沿って縦断されており、これは偽封入体の発 生機序を示している。矢印 d はその横断面である。

偽封入体の発生部位は、核 chromatin の密に集積 した部分即ち、 heterochromatin 部に小さな陥入と して生じ、次第に増大してゆく様に思われる(図 8 の c, d)。このころになると、 chromatin 分布の異常が かなり明瞭となり、核膜も一部水腫様に拡張変性し、 核辺縁も高度の不整を示すものが多くなる。

細胞質では ER の空胞化が一層高度となるが,良好例の場合 free ribosome の減少がしばしばみられる。図9はやはり照射5日後の電顕像であるが,照射前のそれ(図2)と比較した場合,同一症例のほぼ同一倍率にもかかわらず,著明な核の腫大と線状の偽封入体形成等が認められる。尚 lysosome の増加はさほど多くはない。

4. 照射7日後

光顕上ではこの頃になると癌細胞の腫大,変性がび 漫性にみられる。癌巣の縮小(融解,壊死,吸収傾向) が増強し、viable cell, mitosis が少なくなってくる。 一方、電顕上でも核の腫大,変形が著しく認められる ようになり、それに伴って chromatin の 凝集や淡明 化が一層高度にみられ、核内に大小の偽封入体も多数 認められるようになる。

細胞質では細胞小器官が変性消失するものが多くみられるようになり、しばしば胞体近傍へ collagen が出現する像もみられる(図10参照)。以上の概略を表1にまとめて示す。

B. 超微形態学的にみた線感受性の良好,不 良所見

光顕的及び細胞診学的に良好,不良と判定された症 例の電顕所見を以下に述べる。

1. 良好例にみられる所見

照射前の癌細胞では核は大型で核縁はやや不整,ほぼ卵円形をなし、chromatinも比較的均一な分布を示

表 1 試験照射による経時的変化

	主 要 な 変 化		
500 rads	不 変		
500 rads	不 変		
+ 17.60	1) Golgi 装置の腫大		
1日後	2) ER の膜の変性		
3日後	1) 核内偽封入体の出現 2) 核質の淡明 化 3) 核小体の増大 4) mitochondria の変性		
5日後	1) 核膜の消失 2) chromatin 分布異常 の出現 3) 胞体内巨大空胞化 4) free ribosome の減少		
7日後	1) chromatin 分布異常の一層の著明化 2) 胞体近傍への collagen の出現		

すものが多い(図11参照)。照射7日後の核では核の高度の腫大と核膜の鋸歯状不整化の増強や、核内偽封入体形成が高度にみられる。又 chromatin の異常襲集、淡明化等分布異常も顕著に観察されるようである(図12参照)。中には図13に示すように、照射前の同一症例の核(図11参照)に比較して heterochromatin が少なく、 euchromatin も一様に減少して全体として chromatin の均質化したものや、光顕上しばしば観察される核の pyknosis を思わせるような核濃縮像を示すものもある(図14参照)。

細胞質では照射の加わらない胞体には、しばしば形の異なった mitochondria も認められるが一般的にこれらの数は少なく、比較的小型で基質の電子密度が高い傾向にある。粗面、滑面小胞体(以下r-ER, s-ERと略)はさほど多くは認められず、又比較的小型といえる。free ribosome は polysome として細胞質内に中等量みられる。Golgi 装置の発達は悪く余り認められない。細胞間隙はやや拡大し desmosome に乏しいようである。

照射7日後の細胞質では、しばしば mitochondria の cristae が不明瞭となり、あたかも萎縮を思わせる如く小型化したものや、基質の電子密度が増加し、全体として不明瞭化した mitochondria が目につく。また ER の空胞状の拡張も著しく認められ、polysomeも減少し、胞体の無構造化即ち、全体として細胞小器官の減少、消失が著しいといえよう。一方 lysosomeの関与は比較的少ないと思われる。

しかしながら細胞全てが一様の変化を呈するわけで

はなく、良好例においても部位によっては照射前に較べて変化のあまり観察されないものもみられ、かえって chromatin が密に分布し核小体の腫大と ribosome の増加の像を呈し、細胞機能の亢進した感じのする細胞も認められる場合がある(図4参照)。又細胞周期内の位置のちがい等の考慮もなされる必要があることはいうまでもない。

2. 不良例にみられる所見

核では照射前と照射7日後の比較において,腫大の程度が良好例に較べて不良例ではそれ程高度でなく,核膜の障害も少ない傾向にある。その二重構造は比較的堅固に保たれており,核 chromatin の異常聚集,淡明化等分布異常も少ない様である。

細胞質では照射前には大小不同で、円形、楕円形又は長桿状の mitochondria が多数認められ、cristae はかなり明瞭で基質も比較的明るいものが多い。Golgi 装置は良好例に較べてやや多く所々にみられ、r-ER、s-ER も同様に比較的多く認められるようである。細胞間隙の拡大は余りみられず、小細胞質突起を多数出して desmosome 結合をしている。

照射後の細胞質では、全体として細胞小器官は障害も受けることなくかなりよく保たれており、mitochondria は照射前に較べてむしろしばしばその数が増加する傾向にあり、基質も明るく cristae も明瞭に認められる場合が多い。ribosome もその数を増しており至る所で polysome を形成し、盛んな蛋白合成状態が窺われる。Golgi 装置や ER 等の膜構造も堅固でERの拡張性変化も少ない(図15、16参照)。

これらの変化の多くは同一症例における個々の細胞間の差異のみではなく、むしろ良好例、不良例に共通した一般的傾向として観察される場合が多い。以上の概略を表2に示す。

表 2 良好例・不良例の主な照射効果

		良 好 例	不 良 例
	クロマチン	凝集淡明化が著 しい	変化に乏しい
核	核 膜	鋸歯状不整化, 核内偽封入体の 形成	変化に乏しい
細	ミトコンド リア	数が少なく変性 が強い	変性に乏しい
胞	小胞体	拡張が著明	変化に乏しい
質	リボゾーム	減少	増加

子宮頸癌放射線感受性

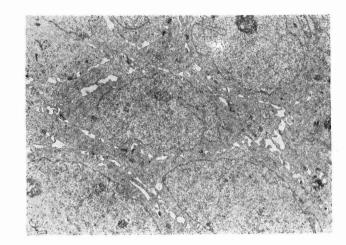


図 2 照射前組織の電顕像で細胞相互間の関係 を示す。×3,000

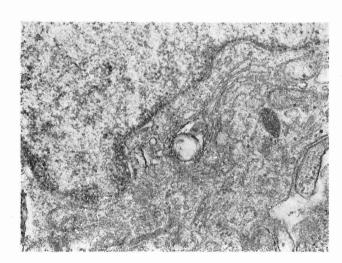


図 3

試験照射24時間後の変化。核・細胞質共に特に変化はみられないが、Golgi装置の膜の変性と囊状の拡張がみられる。×24,000

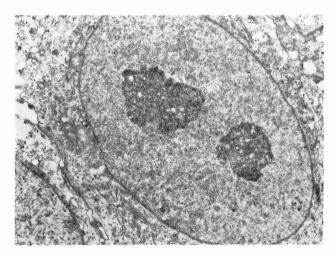


図 4

照射3日後の変化。核腫大と共に核小体の増大も認められる。豊富な euchromatin と相まって細胞機能の亢進した状態を示すと思われる。×4,200

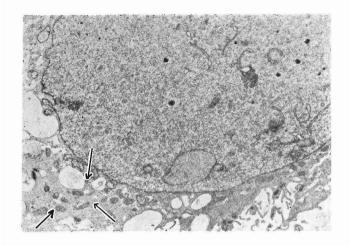


図 5

照射3日後の変化。核の腫大,核内の線 状又は空胞状の偽封入体形成が認められ る。胞体では mitochondria の電子密度 の増加や変性がみられ,ER の拡張も認 められる。×4,200

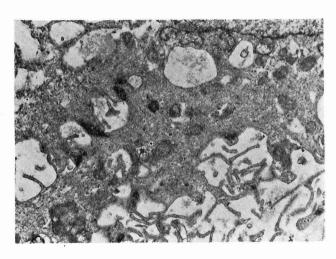


図 6

図5の矢印の部の拡大像。mitochondria の電子密度の増加と ER の拡張が認めら れる。×8,700

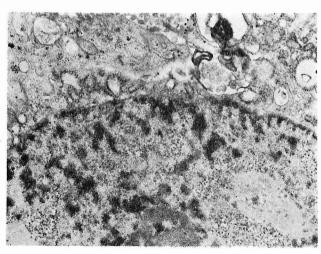


図 7

照射3日後の変化。chromatinの分布異常が高度に認められ、 heterochromatinの散在性不規則な凝集と他の部分での淡明化を認める。×8,400

子宮頸癌放射線感受性

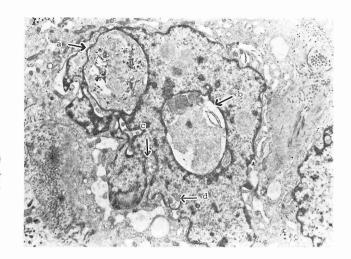


図 8

照射5日後の変化。核内偽封入体は一層 著明化し、その内容も一定しない。偽封 入体は heterochromatin 部に初発して いる。核縁の不整化も日立つ。×6,800

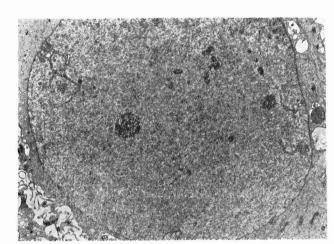


図 9

照射5日後の変化。核は著明に腫大し、 線状又は空胞状の核内偽 封入 体を 認め る。図2と同一症例の、ほぼ同一倍率で あるが核の腫大が著しい。×3,000

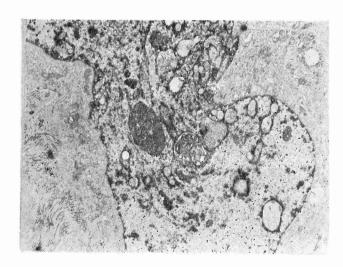


図 10

良好例の照射7日後の変化。著しく腫大変性し,核 chromatin の凝集,淡明化,核小体の濃縮像,核内偽封入体等がみられ,とくに核 chromatin の分布異常が高度に認められる。×4,200

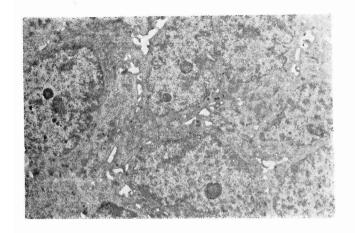


図 11

良好例の照射前組織の電顕像。 heterochromatin も多数みられ, 核 chromatin も intact である。×3,000

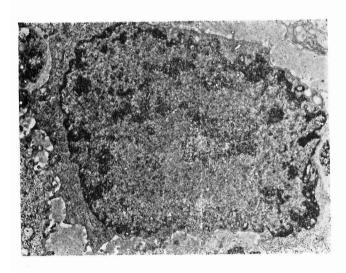


図 12

良好例における照射7日後の変化。核は 著明に腫大し、核膜の鋸歯状不整化がか なり高度にみられる。又、chromatinの 異常凝集や部分的な脱失も観察される。 細胞間隙も哆開している。×4,200

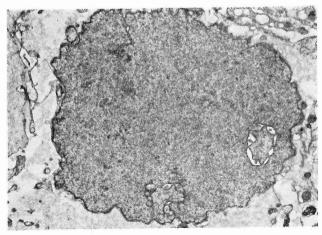


図 13

良好例(図11と同一症例)の照射7日後の変化。核縁の不整化と核 chromatinの一様な減少によると思われる均質化がみられる。細胞小器官も消失して胞体の無構造化が観察される。×4,200

子宮頸癌放射線感受性

図 14

良好例の照射7日後の変化。核は著明に腫大し、核の濃縮像を認める。核・細胞質共に電子密度を増し、その境界が不鮮明である。細胞小器官も識別し難く細胞の輪郭も不明瞭である。×4,200

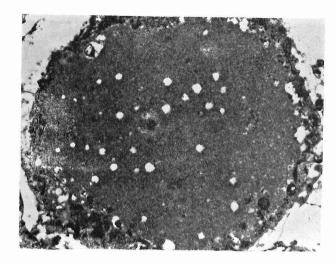


図 15

不良例における照射 7 日後の変化。照射 にもかかわらず核 chromatin の分布異 常は少なく,胞体には mitochondria の数が増加し,かつその大型化が認められる。 $\times 16,000$

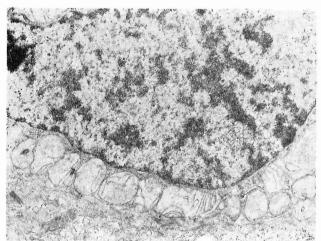
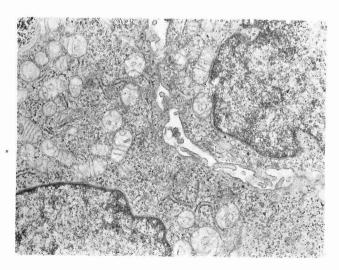


図 16

不良例の照射7日後の変化。照射効果はほとんど認められない。核の構造は堅固に保たれており、胞体には豊富な mito-chondria と ribosome が認められる。全体として膜構造もしっかりしている。×8,000



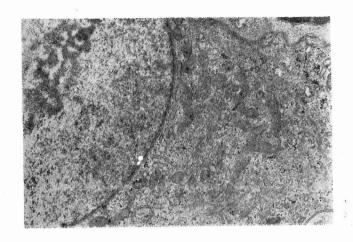


図 17

良好例の照射前の癌細胞。胞体に電子密度の増加した小型の mitochondria が認められる。ribosome も比較的少ない。 ×10,000

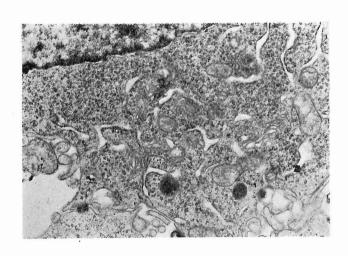


図 18

不良例の照射前の癌細胞。胞体には比較 的大型の mitochondria と豊富な ribosome が認められる。×10,000

C. 照射前の核及び細胞質の所見からみた線感受性を左右すると思われる因子

光顕的に線感受性良好或いは不良と判定された症例 の昭射前の電顕所見について述べる。

核では良好例,不良例共に大型のものが多く,核縁は不整を示し,核 chromatin の分布も比較的均一である。核小体は糸球状で,多くの例で1個ないし2個認められる。これら核及び核小体の所見としては,良好及び不良例の間に特に差異は認め難い。

細胞質では全般的にみた場合、細胞小器官の発達の 悪いものには良好例が多く、良く発達しているものは 不良例が多い傾向にある。即ち mitochondria に関し ては、比較的小型でかつその数の少ないものはしばし ば線感受性良好であり、逆に mitochondria の大型で 数が比較的豊富な例は線感受性不良のものが多い。 又,基質の電子密度も良好例の方が高い傾向にある。 r-ER, s-ER は良好例ではさほど多くみられず,それ らも比較的小型であるが,不良例の方にはかなり多数 のものが認められる。ribosome の発達も不良例の方 がしばしば良いようである。Golgi 装置は良好例より 不良例の方にやや多く認められる。

核膜、細胞膜をはじめ ER 膜、mitochondria 膜、Golgi 膜等の膜構造についてみると、これら各種細胞 小器官の膜系の堅固と思われるものは感受性不良のものが多い。一方比較的早期より照射の影響を受け易いいわば弱い膜系を有すると思われるものは一般に良好なものが多い傾向にあるといえる。

細胞間の結合については、良好例ではしばしばやや

表 3 照射効果を左右する因子

	良 好 例	不良例
細胞小器官	未発達	よく発達
ミトコンドリア	小型・少数	大型・多数
リボゾーム及び 粗 面 小 胞 体	乏しい	些 富
細胞間結合	ゆるい	緊 密
膜 構 造	弱い(嚢状拡張 をおこしやすい)	強い

拡大傾向にあり、desmosome 結合に乏しく、胞体辺縁は比較的単調のようである。一方、不良例ではしばしば隣接する細胞が多数の小細胞質突起を出し、絡み合う様に固く結合しているように思われる。これら所見の概略を表3に示す。尚、照射効果が良好及び不良を示した症例の照射前の代表的な像を図17、18に各々示す。

Ⅳ 考 案

腫瘍組織に放射線治療を行なった場合。個人によりまた癌の性格により必ずしも同一の照射効果を示さない。腫瘍組織は本来、放射線照射に対する反応性の差を内在しているといわれており、その差は腫瘍自体の性格、腫瘍の置かれた環境、そして担癌生体の反応能力等複雑な諸因子の総合されたものであり、これらを我々は便宜上、放射線感受性と呼んでいる。しかし、個々の細胞が果して線感受性なる性格を有しているか否かの解明が未だなされていない現状では、むしろかような放射線によって受ける組織変化を放射線感受度といった方が適切であろう。

放射線照射によって腫瘍組織にみられる形態学的変化は、二次的に惹起された照射効果であり、内在する線感受性の本態そのものを直接みている訳ではない。しかしながら、単なる組織形態学的に表現された放射線感受度から線感受性の本態の片鱗でも探し出そうと努力する事は極めて重要である。以下放射線感受度と感受性について若干の考察を加える。

A. 放射線感受度 (radiosensitiveness)

1. 放射線作用

放射線が細胞に照射された場合、直接作用と間接作

用® がある。これら両作用が細胞の DNA や各種酵素 等の重要な分子に働いてこれらを障害する事により遂 に細胞は死に至る。

a、放射線による細胞障害

細胞学的に考えた場合、細胞障害には細胞の増殖能力を阻害するいわゆる増殖死 reproductive death があり、もう一つは分子レベルの障害から細胞の死に至る変化とがある。放射線が照射された時に起こる細胞の障害について岡田りは、次の4つの過程を挙げている。即ち(1)酸化還元系による放射線障害の遷移。(2)放射線障害を受けた template 又は primer を通じての巨大分子の合成。(3)細胞内微細構造の障害。(4)多酵素系の障害等である。

一方、組織学的に認め得る変化としては、分裂遅延 mitotic delay 即ち、50~100 rads 程度以上照射された場合に認められる分裂の抑制で、可逆的障害である。また分裂死 mitotic death は、初回照射後或いは数回の分裂を繰り返した後に細胞が死滅するものである。中間死 interphase death は分裂を介さずに照射後直ちに、核濃縮等の細胞変化を示して死滅するものである。

頸癌について著者らの観察した諸変化は、分子レベルの障害に基づくものであり、組織学的には interphase death に相当するものと考えられる。

2. 照射効果及び経時的変化

a. 照射効果

単に肉限的に観察した場合でも線感受性良好例では 癌病巣のかなりの縮小が認められる。しかし不良例で は照射前と比較してほとんど変化がない。

組織学的に検索した場合,以前より核の膨化,細胞質の空胞化等が指摘¹⁰⁾⁻¹²⁾されているが,著者らの観察¹⁾ に於ても照射による癌巣の崩壊や縮小が著明であり,良好例不良例の間には明らかな差異が認められる。即ち,不良例に於ては癌巣の崩壊は乏しく,癌細胞の腫大,変性も軽微で viable cell が癌巣基底部に多数認められる。

剝離細胞における細胞学的照射効果として、Wachtel¹⁸⁾は次の如き変化を挙げている。即ち核の変化としては核融解、核破砕、核濃縮、核の腫脹、核縁の鋸歯形成、多核等であり、また細胞質の変化としては空胞化、貪食像、奇異な形態を示す細胞の腫大等であり、これらの所見を観察する事により腫瘍細胞が放射線照射を受けたか否か、又その障害の程度を知る事ができるとしている。しかしこれらの変化が必ずしも即、細

胞の死滅へ繋がるものではない。

一方超微形態学的に観察した場合、核の変化として 伊藤¹⁴⁾は、核質の核縁への凝集、核膜の膨化等を、又 Klein-Szanto¹⁵⁾ らは核及び核小体の腫大、核内封入 体形成、偽封入体形成や核の多核化がまず起こり、続いて chromatin の凝集、核崩壊等が起こるとしている。細胞質の変化として伊藤¹⁴⁾は早期より mitochondria に障害が生じ、その外膜や cristae の変化が起こり、更に進んで内腔が膨化し、基質の電子密度も低下し空胞化が起こるとしている。 Wohlfarth-Bottermann 16) らは mitochondria の腫大、変性、消失、基質の電子密度の低下等を挙げている。その他には ER の離開、分散、拡張等の報告¹⁴⁾もある。

著者らの観察によれば、照射に特異と思われる変化の一つとして核膜の障害があり、核縁の鋸歯状不整化の増強や核の線状又は空胞状の偽封入体形成が挙げられる。これは核膜の核質内への陥入が切線の方向で割れ目の様にみえるものであるが、核縁が平滑な細胞にも認められるので、核内のひび割れとも考え得るかもしれない。最近、工藤¹⁷⁾も同様の所見を発表している。chromatin の変化としては照射に特異なものとしてとらえ難いが、光顕上の感受性良好例の場合 chromatin の分布異常が重要な所見と思われる。

核小体については、光顕レベルでも照射後その増大がしばしば観察されるが、石井¹⁸⁾は、放射線照射による核小体の変化を計測的に観察し、照射により核小体の数の増加及び腫大が有意に起こると述べている。今回の著者らの観察では核小体の変化についてはその腫大、数の増加等の所見はしばしばみられたが、その機能との関係が不明の点が多く、次の機会に詳しく観察したい。

一方細胞質の変化としては、必ずしも照射に特異な変化としては認め難いが、一応着目される変化は mitochondria の腫大変性であり、その基質の電子密度の増強と cristae の部分的消失等が認められる。又ER の拡張性変化による胞体内の空胞化も散見される。高度に変化した場合には、胞体の無構造化即も細胞小器官の消失や free ribosome の明らかな減少、消失も注目すべき変化といえる。細胞間隙については、照射により軽度に哆開し、細胞間結合もやや粗となり、小細胞質突起の膨化性変化もみられる。

ここで、照射効果による変性所見と自然変性のため 観察される所見との鑑別が問題となるが、これについ ては電顕では多数の細胞の観察が不可能ではっきりと 両者を鑑別できないのはもちろんであるが、今回の例に於ては、できる限り組織切片の癌巣基底部を用いるようにしたこと及び、これらの変化が照射前組織において観察されないこと、そして又、照射後数日を経てはじめて出現する変化であること等の諸点より照射効果による変性であると考えている。しかし核内偽封入体形成や、胞体内の空胞が直ちに細胞の死滅を意味するのか否かは不明である。

b. 経時的変化

腫瘍組織の照射による経時的変化を検討する場合, その照射条件(照射線量)や照射後組織片採取までの 時間等が問題となる。

Gusberg¹⁹⁾ らは 400 rads 3日間連続(その後7日後 に 800 rads 1回照射)計 2,000 rads を照射して初回照 射日より数えて11日目に生検を行なっている。また 秦²⁰⁾ らは 1,000 rads 前後で50%の変性核出現時に, 佐藤²¹⁾ も 1,000 rads 前後に現われる細胞学的変化より線感受性を判定している。以上の如く線量,組織採取までの日数共に種々異なっている。

照射後早期にみられる変化として、照射に特異な変化か否かは不明であるが、著者らは Golgi 装置の腫大、ER の拡張等膜系の変化と思われる所見を認めている。

著者らと比較的条件(1,000 rads 照射)の似ている春日²²⁾は照射直後より Golgi 野の占有領域及びsaccules の増加を、また照射後6時間目からは核 chromatin 凝集塊の増加,核小体の巨大化と共に mitochondria 基質の電子密度の増強や r-ER の増加等を観察している。 また照射24時間頃より mitochondriaの変性即ち、その内膜の消失を伴う基質の高電子密度化や基質の球状凝塊化を認めている。

癌細胞ではないが、Braun²³⁾はマウスの肝細胞に照射(150 rads~9,600 rads)後30分の所見で全ての細胞で膜の減少と空胞化、mitochondria の基質の淡明化を観察している。Kure²⁴⁾は 600 rads 照射後より核chromatin の減少と mitochondria の空胞化、腫大が起こると述べている。

照射後数日を経ると、即ち著者らの成績では3日後頃から核・細胞質に変化が現われ始める。核膜の線状及び空胞状の偽封入体形成、核膜二重構造の破壊、そして mitochondria の電子密度の増加、或いは腫大変性等 mitochondria の膜の異常を思わせる所見が目立ってくる。

春日22)は照射3日後頃からは phagosome の著しい

増加を認め、核膜等の変化については特に触れてはいない。

照射5日後頃からは、光顕的にもかなり明瞭な照射効果が観察される。電顕的にも核縁の不整化、偽封入体形成、又 chromatin の分布異常等がいずれも高度となり、胞体では mitochondria の変性に加えて、ERの空胞化が目立つようになり、線感受性良好例と不良例の間にかなり明瞭な照射効果の違いがみられるようになる。

又,工藤¹⁷は著者らと同じ1,000 rads 照射7日後に線感受性の判定を行なっており, 照射後5日,7日後の電顕所見について報告しているが,著者らの観察と多くの一致した所見が認められるようである。

光顕的にみた場合照射効果の最も顕著に現われるのは照射7日後頃からであり、著者らの成績³⁾では生検による感受度と剔出物によるそれはほぼ86%の一致率を示しており、教室で行なっている試験照射法⁴⁾及び7日後という判定時期もかなり妥当なものと考えている。

電顕的に観察した場合,照射3日後頃より変化が出現し始めるが,照射効果の良,不良の差が明瞭となるのはやはり照射7日後以降のように思われる。しかし電顕的観察のみでは照射効果の差異の不明瞭なものも多く,また今回著者らは照射8日後以降の検索はしていないので,今後2週間後くらいまでの検討が尚必要と考えている。電顕の場合多くの細胞の観察が困難な為,線感受性判定はやはり光顕的に癌巣全体の変化を観察してなすべきと考える。

c. 細胞内障害部位 (primary site)

従来より放射線に最も敏感に反応する微細構造は核であるとの考えは非常に多い²⁵⁾⁻²⁹⁾。一方細胞質は多くの種類の重要な細胞小器官を含んでおり、そのため放射線障害の大部分は細胞質性のものだと考える³⁰⁾⁻³⁵⁾意見もある。Durey³⁰⁾は細胞質構成体或いは細胞内に起こる一次的な障害が核の形態的変化を二次的に導く事を詳細な実験により観察した。

細胞の中で interphase death の起こるリンパ球系の細胞に於ては、細胞死の機序の一つとして巨大分子 生成や ATP 生合成等に関与 している細胞構成体の disorganization が関係しているとの報告³⁶⁾もある。

一方、Braun⁸⁷⁾ や Shapiro⁸⁸⁾ らは照射後初めて生ずる変化は核膜間隔の拡張であると報告しており、 Myers ⁸⁹⁾⁴⁰⁾らも照射された胸腺細胞核で、Na+、K+ の消失が起こり、特に K+ の細胞外遊出は細胞の生 死とよく平行し、また同様の現象が細菌でも観察412 れ、耐性菌では起こりにくい事からも、interphase death の際、細胞核の膜構造の変化が重要であると述 べている。

一方, active transport に関係する膜のNa+, K+, ATPase は塩基性蛋白ことに histone によって阻害される事⁴²⁾⁴³, また照射により Na+, K+の他に核酸成分⁴⁰⁾や助酵素 (NAD)⁴⁴⁾の遊出もみられる事から, ATPase 自身は放射線照射を受けにくくても⁴⁵⁾X線の照射により核膜の障害が起こり, Na+, K+が遊出し、次いで histone の遊出が起こり, これにより ATPaseの阻害が惹起され,膜の機能的破綻 (active transportの障害)が起こる事も考えられる。

Kaplan と Zavarine⁴⁶⁾は 6種の細菌について X線の 数死線量と DNA の塩基組成について調べ、グアニン・シトシン (G・C) 含量と 致死線量が逆比例する 事に注目した。 Haynes の結果では、G・C 含量の高い菌ほど nitrogen mustards に対して感受性が高い事から、nitrogen mustards が DNA のグアニンと 反応する事を考え合わせると、 DNA の一次構造が何らかの意味で細胞の線感受性に関連している様に思われる。しかしこの事が直ちに哺乳動物の細胞、特に癌細胞へと応用できない⁴⁷⁾のはもちろんである。

一方照射による障害の primary site が核なのか細胞質なのかという違いは実験に用いられた細胞の差による⁴⁸⁾との意見もあるが、しかしながら哺乳動物の細胞について現在この種の実験はなく、 mitotic deathの原因として DNA 上に起こった一次的障害が重要な事は十分想像できる。

著者の研究では、表1の経時的変化に示した様に、Golgi 装置の腫大変性、ER 膜の変性、核膜の線状または空胞状の偽封入体形成など膜系の変化が照射早期にみられるような印象を受ける。また核の変化も細胞質の変化に先行する様にも思われる。しかし光顕的に観察した場合に、massive に多数の癌細胞巣が崩壊している所見を観察すると、これらの変化は核 DNA の変化によって導かれたというより interphase deathと考えられ、この場合は核よりもむしろ細胞質成分の変化がこの細胞死にとって重要な意味をもっているように思われる。

3. 高感受度及び低感受度例の形態学的所見 従来より著者いのらは線感受性良好及び不良例につい て光顕的並びに細胞診学的に検索を行なっており、次 に述べる如き成績を得ている。

即ち光顯上の観察りでは、腫瘍実質の変化として癌細胞の腫大、変性等が著しく、び漫性にあり全体として癌巣の縮小が著明で、癌巣基底部に viable cell やnormal mitosis の少ないものは良好である。一方、全体として癌巣の容積変化に乏しく、癌巣基底部は比較的 intact に保たれており、viable cell や normal mitosis の多いものは感受性不良といえる。

腫瘍基質については、間質反応が豊富で好中球、好酸球、組織球や肥満細胞が多く浸潤し、毛細血管が豊富で網状の新鮮な肉芽を形成し、癌巣基底部破壊が強く、全体として癌巣の細分化の著しいものは良好例にみられる所見である。一方、間質反応が弱く間質の結合織の増加に伴って血管の乏しい硬化病巣のみられるものは不良な所見といえる。

細胞診学的観察²⁾では、照射後の細胞で問題となるのは、著明に腫大した核の濃染性、無構造化、chromatin の脱失、好中球による貪食像等を伴っている場合は良好所見として重要である。また核縁の不整化、**微**襞の形成があり、胞体はむしろ多染性で、filament

状の裸核を有するものは良好といえる。

一方, viable cell が多数存在し,核小体も目立っており、レース状の胞体を有し、胞体の染色性が比較的monotonous で多くは green の色調を呈し、かつその辺縁の不鮮明なものは不良である。又、核 chromatinがほとんど変化を示しておらず、奇異な核の出現、多核化、空胞化等が観察されたり、また著明な癌真珠の認められるのはむしろ不良とした方が無難な場合が多い。以上、光顕並びに細胞診から見た良好、不良所見の概要を表4に示す。

電顕的観察では、前に述べた照射効果の中で高感受性細胞の示す主な変化は、核では chromatin の異常凝集や淡明化等の分布異常であり、また核膜の鋸歯状不整化の増強、核内偽封入体形成等である。工藤¹⁷⁾も光顕上の線感受性良好例の電顕的観察より、核腫大の他に核膜のひび割れや核内空胞化等の変化に注目している。

胞体の変化としては必ずしも良好例に特徴的に認め られる所見はみられないが、注目される変化は mitochondria の腫大、変性が強く全体としてその数の少

表 4

組織診及び細胞診からみた放射線感受性の良好、不良所見

		良 好 所 見	不 良 所 見
	照射	・組織型 中間群(comedo 様癌,cribri 様癌)	・組織型 ・組織型 中間群(腺類癌,単純癌)
組	前	・組織構築像 細胞相互間の結合が疎	・組織構築像 細胞相互間の結合が密
織	照	・腫瘍実質1. 癌細胞の腫大変性著しく,び漫性2. 癌巣の縮小(融解,壊死,吸収傾向)	 癌巣の縮小が乏しい 癌巣基底部は比較的 intact である viable cell, normal mitosis が多い
診	射	3. 癌巣基底部に viable cell, normal mitosis が少ない ・腫瘍基質	4. 好中球,好酸球,組織球の浸潤が軽微 5. 血管が乏しく,間質が硬化性
	後	1. 好中球,好酸球,組織球,肥満細胞が多い 2. 豊富な毛細血管,網状の新鮮な肉芽形成 3. 癌巣基底部破壊と癌巣細分化が著しい	
細	照	1. chromatin 分布異常(凝集,淡明化,消失) 2. 核縁の障害(不整化,皺襞形成,空胞形成) 3. 核腫大	 viable cell が多数存在 レース状の胞体 胞体の単染性 (monotonous で green)
胞	射	4. 好中球の胞体内侵入像	4. 胞体辺縁が不明瞭
診	後	5. filament 状の裸核 6. 胞体の多染性	5. 奇異核,多核化,空胞化6. 明瞭な核小体7. 癌真珠形成

ないこと、ER の嚢状拡張が著明であること、ribosome の減少、消失による胞体の無構造化がしばしば 認められること等である。

次に低感受性細胞の場合であるが、核の腫大、変形は 少なく比較的照射前に近い形態をなす。核 chromatin の凝集, 淡明化も乏しく, 核内偽封入体形成や核膜の 障害も軽微である。

胞体においては細胞小器官は保たれ、mitochondria はむしろ数が増加しその基質も一様に明るく、cristae も比較的よく保たれている。ribosome の減少も少な く ER や Golgi 装置等の膜形態もほぼ照射前同様堅 固に認められる。

光顕的にみた場合線感受性不良の組織型の一つに、 癌組織が索状構造を成し胞体は大型、basophilic で、 核小体や核 chromatin が豊富で、細胞形態の上からは hepatoma の細胞をみている様な癌があるが、かかる 細胞を電顕的に観察すると ribosome や mitochondria に富んでおり、一般的に mitochondria に富む細 胞はその感受性が低いとする理論⁴⁹と一致する所見と いえる。

以上述べた如く、高感受性細胞と低感受性細胞の間には電顕的にみて細胞障害の点で大きな差異が認められる。これらの差異は高感受性例及び低感受性例において各々同様にみられる傾向がある。

4. 細胞小器官の機能と放射線の細胞機能へ与 える影響

a. 細胞小器官の正常機能

細胞内の各種小器官は各々が機能の分業を行なっている。細胞核は遺伝機能を通して生体の生合成反応を統率する司令中枢であり、mitochondria は燃焼による energy 産生機関であり、またER は蛋白の生合成や水酸化反応の機関といえる。

b. 放射線の細胞機能へ与える影響

細胞小器官の各機能を踏まえて照射効果について考えると、核 chromatin とくに active である euchromatin が障害を受けると RNA 合成の鋳型となる DNA の障害が起こる。 但し DNA 自体は histone と結合しており、これら自身はむしろ放射線障害を受けにくいが500、照射によって DNA-precursor の DNA への取り込みが減少し、感受性の高い組織では DNA 含量の低下が起こる。これらにより遺伝情報が障害され細胞増殖の停止へと繋ると考えられる。

核小体は照射により多くの場合腫大するようであるが、Nix や Nordquistら51)は nucleolar enlargement

について核小体の変性、metabolic activity の増加 或いは metabolic block による核小体内への RNA 等の accumulation のいずれかが考えられるが、 核小体の大きさが照射後72時間で最大となり、照射7 日後には非照射核の核小体と同じ大きさである事より metabolic activity の増加によるものであろうとしている。核小体が障害を受けた場合は、細胞構成蛋白 や酵素を形成する蛋白の合成阻害を導き細胞の死滅へ と繋がるであろう。

胞体に於ける r-ER, free ribosome の障害は RNA の減少を意味し、細胞の蛋白合成能の停止を招く。かように DNA、RNA 両者の障害はその後の細胞の分裂、増殖の抑制となるものと思われる。

次に mitochondria の変化も重要な意味を有する。 即ち mitochondria の腫大は基質の顆粒の減少や cristae の変化を伴っており、細胞に energy 産生の 低下や細胞活性の低下を招来する。また独自の DNA, RNA を障害される事により、その半自律的細胞質遺 伝を阻害され、照射に対する細胞の回復能も障害さ れよう。 mitochondria が照射により破壊されると中 に含まれている DNase が細胞質内へ遊離され、核内 DNA の解重合が起こり DNA-precursor の蓄積が起 こり、その結果として DNA 合成が抑制されるといわ れている⁵⁰。

一方,膜構造の変化として、核膜は照射により鋸歯状不整化が強くなり核膜の拡張やその部分的消失等が出現するが、これら諸変化は核膜の選択的透過性の喪失を意味し、核内恒常性の破綻を呈する。その結果として核内代謝障害へと結びつき、核 chromatin の障害が導かれるであろう。

ER には各種消化酵素が存在しこれらが胞体内に おいて隔離されている。anoxia が続くと限界膜が破 れ、これら諸酵素や lysosome の加水分解酵素が胞体 内へ流出し、細胞を破壊するであろう。

細胞膜の障害も細胞に有害な物質の侵入や細胞に重要な物質の流失等の結果を生み、細胞の形態維持、機能保持に重大な影響を与える事となろう。

5. 小 括

以上の如く放射線照射による照射効果(照射による 微細構造の変化)を検討し、各細胞小器官の細胞内で 果たす役割、ひいてはそれらの障害により導かれる細 胞機能障害について若干の考察を加えたが、照射効果 を左右するものとして細胞小器官レベルで考えた時、 一つには細胞小器官の数の多少(量的問題)ともう一 つはその照射に対する抵抗力(質的問題)が重要と考えられる。後者は換言すれば核 DNA、核膜、その他、膜系など照射による target として考えられる細胞小器官の抵抗力あるいは放射線作用からの保護能力の問題とも考えられよう。

B. 放射線感受性 (radiosensitivity)

狭義の放射線感受性というべきものは腫瘍細胞自身 に内在している特性であり、真にそれを知るためには 照射の加わらない段階で論議すべきである。

癌の線感受性を修飾している因子としては癌細胞自身に内在する特性の他に、この線感受性を変化させる 細胞側条件、即も細胞周期に於ける線感受性の差、耐 性細胞の出現、照射後の回復等の諸因子が考えられ る。

一方線感受性を変化させる細胞外の因子として、ミクロレベルでの組織環境(血流分布、酸素濃度)や正常組織の細胞と照射された癌細胞間の相互作用、免疫等の因子があろう。

これら諸条件によって決定される照射効果の総和をいわゆる広義の放射線感受性としてとらえている。以下細胞内に於いて線感受性を左右している諸因子について若干の考察を加える。

1. 線感受性を左右する細胞側条件

a. 細胞周期による線感受性の差異について

proliferative phase にある細胞はその細胞周期内の位置によって線感受性が異なる事⁵²⁾⁻⁵⁴⁾は周知の事実である。中でも Go 期細胞 (resting cell) は Tannock⁵⁵⁾によれば血管から遠位にある hypoxic な部位にみられると述べており、hypoxic cell が放射線抵抗性である事を考えると、この resting cell の放射線照射に対する反応が重要である事が判る。

resting cell の放射線に対する反応態度は in vitro 細胞と in vivo 細胞において全く異なっており⁵⁶⁾⁻⁵⁸⁾, 一方また resting cell の放射線障害からの回復能力も観察されており⁵⁶⁾, 放射線治療医学上からはこの Go 期細胞を如何にして oxic にするかが問題となっている。

今,各周期に於ける線感受性の差異が何に起因するのか考えてみると,その可能性の一つとして,周期による細胞小器官の量的或いは質的な相違の存在が考えられるが,著者の調べた範囲では未だかような文献はない。しかしながら同調細胞の研究の結果判明した,各周期に於ける生化学的変化を考慮すると,周期別の細胞小器官の差異の存在は十分考えられよう。

しかし、著者の観察した所見が全て細胞周期の相違によるものとは考え難い。照射によりび漫性に広範囲にわたって癌巣が一様に死滅している症例がしばしば認められる事を考えると、一つには mitotic death というより interphase death の関与と、また照射効果がその細胞集団の細胞周期の如何に拘わらず、やはり細胞自体の有する線感受性も大きな要因と考えられる。

将来において in vitro のみでなく in vivo でも, 薬剤などを用いて線感受性の高い細胞周期への同調化 を図ることが大いに期待されよう。

b. 保護物質

Bacq と Patt が cysteine の放射線に対する保護 効果について発表して以来,線感受性を変化させる化 学物質とくに SH化合物についての研究が進んで来た。

各種の腫瘍細胞についてみると、X線に抵抗性を示すものはよく反応するものに較べて非蛋白 SH 含有量が高い事が、Révész⁵⁸⁾や Alexander⁶⁰⁾らによって報告されている。SH 含量と線感受性の関係は細菌についても⁶¹⁾⁶²⁾研究されている。又、リンパ球など線感受性の高い細胞には非蛋白 SH 量が少ない事も⁶³⁾⁶⁴⁾知られており、これらの細胞の非蛋白 SH の大部分はglutathioneである事も判明している。

一方、Ord & Stocken⁶⁵⁾⁶⁶⁾等は、放射線による細胞核のSH 基の変化と核の障害とが関係しており、この SH 基の大部分が histone 分画に多く、DNA とhistone の結合体が放射線の標的分子であると考えた。これら SH 基が核内において、例えば標的分子としての DNA を放射線障害から保護している事も考えられよう。

岩田⁶⁷⁾によると、頸癌細胞に於いても照射により DNA 鎖が切断され、核 DNA 障害に基づく分裂死が 重要であり、また同じ扁平上皮癌であっても DNA 鎖 の切断されやすい群とされにくい群がある事を認めて いる。

線感受性の本態とは、腫瘍細胞が放射線に反応し やすいかどうかであり、放射線障害の本態がその物理 的 energy により核酸の結合鎖を断ち切ったり、細 胞小器官の膜を破壊したりする、いわゆる "やけど" であると考えれば、必ずしも特定の小器官を選択的に 侵すとは思われない。結局は"やけど"に対する抵抗 の弱い部位が高度の障害を来たすのであり、反対に考 えれば"やけど"に対して防護能を多く有するものが 線感受性不良となるのかもしれない。

c. 放射線障害の回復

回復(repair)とは細胞を死に至らしめる程大きくない放射線障害,即ち sublethal damage が細胞内でその細胞自身の力によって修復される現象で,正常細胞にも癌細胞にもその機能は存在する。この能力は細胞の種類によってかなり異なり,細胞の線感受性はこの修復能力により著しく左右される⁶⁸⁾。

d. 耐性細胞の出現

放射線治療をしていると最初に効いていた悪性腫瘍が再発,転移を繰り返すに従って,次第に効かなくなってくる事を経験する。腫瘍自身が果して放射線に対して耐性になるかどうかという事は非常に古くから研究されている。Conger⁶⁰⁾らは、耐性は mutation が起き,かつ selection が行なわれてはじめて成立すると述べている。

Révész⁷⁰)は Ehrlich 細胞の耐性株の SH 基の量を調べて、非蛋白 SH 量が親株より増加している事を、また更に蛋白 SH に対する非蛋白 SH の割合,DNA量に対する非蛋白 SH の割合がいずれも耐性株で増加している事も観察し、これらの事は蛋白及び DNA のgenetic material の機能及び構造を保護する事になると述べている。牟田も⁷¹) Hela 細胞について同様の報告をしている。

これらは腫瘍細胞自身の性質が mutation により変わる場合であるが、mutation が起こらなくても照射された宿主側の問題として、照射された宿主に生じた腫瘍は本来の線感受性より低いそれを示す事があり、これは主として、照射された腫瘍床の血管障害の為に腫瘍への酸素供給が少なくなるからではないかと考えられている。

以上述べた如く、いわゆる腫瘍細胞自体に内在する 線感受性を種々の細胞内条件が修飾している訳であ り、これらの条件は線感受性を考える場合重要である が、今一度形態学的立場にもどって、その本態につい て考えてみたい。

2. 癌細胞の分化度,組織発生による線感受性 の差異に対する考察

一般的に癌細胞の分化度及びその組織発生により線 感受性が異なる事は周知の事実である。即ち同じ組織 構築を示す癌に於いても、分化したものほど線感受性 が低い事、また腺癌と扁平上皮癌を比較すると腺癌の 方が著しく放射線抵抗性を示すこと等である。

扁平上皮癌の微細構造についての研究は Luibel⁷²⁾, Bernhard⁷⁸⁾, Glatthaar⁷⁴⁾, 木下⁷⁵⁾, 吉田⁷⁶⁾, 工藤⁷⁷⁾ 等の詳細な報告が, また腺癌についても辻村⁷⁸⁾をはじ め Nisson⁷⁹⁾や Wessel⁸⁰⁾等による研究がある。一方、 "細胞小器官に富む細胞は、これらの乏しい細胞に較 べて放射線抵抗性である"という Goldfeder の法則 ⁸¹⁾以来、癌細胞小器官の発達の程度と線感受性につい て述べた報告は多い^{22,81)-83)}。これら諸家の記述する 所見を踏まえて以下考察した。

例えば、同一線量の照射に対して明らかな照射効果の差がみられる正常扁平上皮と扁平上皮癌とを比較してみると750-800, 前者に較べて後者の方が、核に於いてN/C比が著明に大であり、核膜は不規則に切れ込み、核膜孔を通しての物質代謝の旺盛さ840が窺われる。核質では chromatin の分布が不整(分散化)となり粗大で所々に異常な凝集塊を作っている。核小体の増大も癌細胞に日立つ所見であり、これは癌細胞の核酸,蛋白代謝の亢進720を意味するものである。

一方細胞質でみると、癌細胞においては一般に mitochondria は大小不同や異型性を示すものが多くなり、その数は不規則(多くの場合は増加する)で大型化するものが多い傾向にある。cristae は短縮化し、その配列も不規則である。基質の電子密度も癌細胞の方が高い。ER は多くの場合、細胞の特異機能を荷っているため機能の脱分化はそのまま ER の未発達化となり、癌細胞に於いてはむしろその有機的結合が退化し、数も減少し、逆に free ribosome が増加する。これら free ribosome の増加が癌細胞に塩基好性を与えるのは周知の通りである。これらも細胞の代謝の亢進を窺わせる所見といえよう。

Golgi 装置の発達は癌細胞に於いては比較的悪く, 小型化しており、各種の封入体や lysosome の増加も みられる。細胞間隙はやや哆開し、小細胞質突起を多 数出しており、desmosome にて結合している。

また、これら多数の小細胞質突起はその局所に於ける酵素活性が高まっている事を意味する。一方、細胞間隙を細胞に対する循環栄養路の一つとして考えれば、むしろある程度哆開した状態の方が細胞代謝が亢進しているとも考えられよう85)。

更に明らかに照射効果に差がみられる扁平上皮癌と腺癌を比較すると、核は双方共に腫瘍細胞核の特徴を備えており、特に差は認められないが、細胞質では腺癌に於いて、発達した Golgi 装置と大小不規則に変形腫大した mitochondria と、これを囲む様に狭い腔を有する r-ER が認められ⁸⁵⁾、free ribosomeの増加もみられる。即ち腺癌の方が全体として細胞小器官が豊富である。この事は細胞障害に対する修復という観点か

らみて有利に働く事は容易に考えられる。また隣接する細胞間の結合度も強固で、腺癌の方が扁平上皮癌より極性 (polarity) が良く保たれていると考えられる。

一方,放射線の作用の一つである hit theory で説明 を試みれば、扁平上皮癌では標的の第一と考えられる 核容積密度が腺癌に較べて大きく、また腺癌では分化 したもの程腺腔を形成し、その分だけ標的がより少な いものとなり照射の影響が少なくなると考えられる。

細胞の分化度に関しては、古くより同じ扁平上皮癌に於いても、未熟型の方がしばしば線感受性が高いとされているが、電顕的に観察した場合、核について未分化癌の方が核縁の不整化が弱くみられる程度で、両者の間に大きな差異は認められない¹⁷。しかし細胞質では、未熟型にて mitochondria が比較的小型のものが多く、cristae はかなり明瞭で基質は比較的明るいものが多い。ER も幾分小型で未発達のものが多く、Golgi 装置も分化型に比し少ないようである。

即ち、未分化型では細胞小器官が乏しいといえる。 従って、細胞小器官が細胞の分化と共にその機能獲得 の為に発達してゆく事を考え合わせると、分化度の差 異による照射効果の差は、前述した扁平上皮癌と腺癌 の差異と同様に、ある程度それら細胞の有する細胞小 器官の多少或いは発達程度の差異によって規定されて いるとも考えられよう。

3. 線感受性の本態の形態学的考察

従来より著者らは、1,000 rads の試験照射法を用いて照射前後の原発巣の組織像を比較して線感受性判定を行なってきた。それら症例の予後と線感受性がかなりの相関を示す事いまた,広い視野から検討可能な剔出物と局所的生検材料による線感受性判定とを比較して後者が十分実用に耐え得るものである事を確認した。。

一方, 照射前後の細胞診²⁾ を比較検討する事により 線感受性良好例, 不良例にかなり特徴的に認められる 所見も観察している。

これらの研究により、癌の照射前組織型によって既にある程度線感受性が規定されていることが判ってきた。教室の塚原ら80)はこのように組織型がある程度線感受性を左右しているであろうとの考えから、線感受性からみた新たな組織分類を提唱している。

それによると、従来扁平上皮癌として分類されていたものの中で、問題とすべき群として腺癌群と中間群を挙げ、腺癌群として分類したいわゆる成熟腺癌、acinous pattern、trabecular pattern は照射効果が

不良であり、中間群のうちで、comedo 様癌、cribri 様 癌は比較的良好の照射効果を示すが、中間群のうちで も腺類癌や従来は未熟型扁平上皮癌に分類される事の 多かった単純癌などは、腺癌に類似した不良な照射効 果を示すと述べている。

今回の著者の研究では組織型からの検討はなされて いないので、更に症例数を重ねて電顕的にも比較検討 してみたいと考えている。

一方照射前組織に於いて、組織型の他に線感受性を 規定すると考えられるものは、組織構築像即ち癌組織 の血管の多少或いは癌細胞相互間の結合度等が考えら れる。前者は組織の酸素濃度に関係するであろうし、 また後者は放射線による直接的 attack はもちろんで あるが、二次的な周囲間質からの attack に対しても 異なった反応態度を示し、線感受性を規定するものと して重要であろう。

--方、細胞診学的に線感受性を判定しようという試みは Graham に始まり幾多の報告がある。もちろん 剝離細胞 のみによる判定は不十分な事は明白であるが、著者らの成績²⁰ によると組織学的判定とほぼ80% の率で合致する。その結果線感受性判定に利用し得ると考えた細胞診上の所見を表4に示した。

超微形態学的にみた場合照射に特異と思われる変化の一つとして、核膜の障害(核縁の鋸歯状不整化、核内偽封入体形成)があり、更に線感受性良好の場合 chromatin の分布異常(凝集、淡明化)が重要所見であるが、これらの結果を細胞形態学的にみると chromatin 脱失によって核全体が淡くなり、一方、核縁の不整化と皺襞形成が淡明化した核を背景として明瞭となる。また核の著明な腫大、濃染性、無構造化、chromatin 脱失、好中球による貪食像等を伴っている場合は、線感受性良好所見として重要といえる。

明らかな腺癌の特徴は備えていないが一部に腺癌的性格の窺える様な例は感受性の低いものが多い。例えば、核小体が目立ち、レース状の胞体を有し、胞体の染色性が比較的 monotonous で多くは green の色調を呈し、かつ胞体の辺縁の不鮮明なもの等である。

著者の場合表3に示した如く,照射前組織の微細構造から線感受性の良否をある程度推測可能ではないかと考えている。また電顕的に微細構造の変化を知り,それらの所見を教室で routine に行なっている細胞診学的及び組織学的に観察される所見に当てはめてみると,これらは細胞機能を含めた超微形態学的所見と矛盾していない事が判明した。電顕的手法は,その

臨床応用という点に於いてやや技術的に困難性はあるが、細胞診学的所見、組織学的所見の裏づけとして十分にその臨床への応用価値があるものと思われる。

4. 小 括

以上の如く線感受性を知るためには細胞内の条件、 個体の条件など注意すべき多くの問題があるのはもち ろんであるが、超微細構造レベルで考えた時、細胞小 器官の様子でもある程度線感受性の良否が推知しうる ものと考える。

V. 結 論

- 1. 線感受性の良否を電顕的な面のみで検索するのは多少困難な点があるのは当然であるが、その有する意義として組織形態学的な線感受性良否判定の criteria が妥当なものであるか否かを知る上で、幾つかの情報を提供してくれるのは事実であるし、線感受性の本態究明の手段としても重要と思われる。
- 2. 教室で取り扱った子宮頸癌Ⅱ期,Ⅲ期の患者40 名について、1,000 rads の試験照射前と照射第1日, 3日,5日及び7日後に組織材料を採取し、線感受性 の観点に立って電顕的に観察検討した。
- 3. 経時的にみた場合,照射24時間後では核,細胞質共に照射に特異な変化はみられず,照射後3日頃より照射効果が出現し始める。照射に特異と思われる変化として核膜の障害(核縁の鋸歯状不整化の増強,核の線状又は空胞状の偽封入体形成等)があり,必ずしも特異な変化としてはとらえ難いが,核 chromatinの分布異常(凝集,淡明化等)や mitochondria の腫大変性,ER の拡張,ribosome の減少などが観察される。これらの変化が照射後経時的に増強してゆく。
- 4. 光顕的に線感受性良好と判定された症例の電顕的な代表所見は、核に於ける chromatin の分布異常(凝集、淡明化)と核膜の障害(鋸歯状不整化の増強、核内偽封入体形成)であり、細胞質では mitochondria が小型化し、その基質の電子密度が増強したものや、逆に cristae が消失して嚢状に拡張するなど高度の変性のみられることである。又、ERの拡張、ribosomeの減少、胞体の無構造化なども重要な所見である。不良例はこれらの変化に乏しい。
- 5. 照射前組織の微細構造から線感受性の良、不良を推知する事はある程度可能であり、細胞小器官の発達が全体として未発達であり、mitochondria が小型でかつ少数のもの、又 ribosome や r-ER が乏しく細胞膜をはじめ各種の膜構造が脆弱なもの、細胞間隙

が比較的疎で細胞間結合のゆるいものは線感受性良好といえる。

6.光顕的にみた場合,その組織型によって線感受性が左右されている事実はあるが,電顕的にみてもmitochondria,ER, ribosome, Golgi 装置といった細胞小器官の未発達のものは,一般に線感受性良好であり,逆にこれらの良く発達した,即ちある意味では多分に腺癌的な性格を有する細胞においては,一般に線感受性は不良である。そのことは線感受性が組織型によって左右される可能性を示唆するものである。これらの結果は光顕的な線感受性の criteria の幾つかを支持するものである。

稿を終わるにあたり、終始、懇篤なる御指導、 御校閲を賜わりました恩師岩井正二教授に深甚なる 謝意を表します。同時に、本研究に際し、御指導下 さいました塚原嘉治博士をはじめ、教室員各位の御 協力を感謝致します。又、電顕写真撮影に際し多大 な御助力をいただいた本学総合研究室の市川良治技 官に感謝致します。(本論文の要旨は、昭和49年第 26回日本産科婦人科学会総会並びに、同年第33回日 本療学会総会及び、昭和51年第28回日本産科婦人科 学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 岩井正二,塩沢久要,塚本隆是,曽根原衛雄,野 口 浩,塚原嘉治,冨田和彦,小谷俊郎:子宮頸 癌の放射線感受性 -とくに感受性の組織学的判定 基準について-、日産婦誌,26:1257-1264,1974
- 2) 塚原嘉治,岩井正二,野口 浩,冨田和彦,小谷 俊郎,中山明子:子宮頸癌放射線感受性の細胞診 学的研究,日臨細胞誌,15:22-27,1976
- 3) 塚原嘉治,塩沢久要,塚本隆是,曾根原衛雄,野口浩,冨田和彦,小谷俊郎,岩井正二:子宮頸癌放射線感受性の組織学的判定方法の再検討一試験照射後根治手術により剔出した100余例の手術材料を中心として-、日産婦誌,27:1213-1222,1975
- 4) 岩井正二:現代産科婦人科学体系 13-G, 小林隆 編, pp. 287-354, 中山書店, 東京, 1972
- 5) Luft, J. H.: Improvements in epoxy resin embedding methods. J. biophys. biochem. Cytol., 9:409-414, 1961
- 6) Watson, M. L.: Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. J. biophys. biochem. Cytol., 4: 475-478, 1958

- Reynolds, E. S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J. Cell Biol., 17: 208-211, 1963
- 8) 岡田重文:放射線医学,上巻,江藤秀雄・栗冠正 利・梅垣洋一郎・倉光一郎編,pp.333-338,医学 書院,東京,1966
- 9) 岡田重文:放射線医学,上巻,江藤秀雄・栗冠正 利・梅垣洋一郎・倉光一郎編,pp.365-367,医学 書院,東京,1966
- 10) 古畑茂喜: ⁶⁰Co による子宮頸癌原発 巣直接照射 法,日産婦誌,11:299-308,1959
- 11) 中塚栄一: ⁶⁰Co 遠隔照射の非手術子宮癌患者に 及ぼす影響. 日産婦誌, 12:659-668, 1960
- 12) 小島 修:⁶⁰Co 照射療法による子宮頸癌の臨床 的並びに組織学的研究. 日産婦誌, 13:575-584, 1961
- 13) Wachtel, E.: In "Modern Radiotherapy". pp. 120-137. Eds. Deeley, T. J., Butterworths, London, 1971
- 14) 伊藤 慎:子宮頸癌の電子顕微鏡的研究特に放射 線による病変に就いて. 日産婦誌, 19:1489 -1496, 1967
- 15) Klein-Szanto, A. J. P., De Ray, B. L. M., Conti, C. J. and Cabrini, R. L.: Ultrastructure of irradiated nuclei. Strahlentherapie, 147: 263 -270, 1974
- 16) Wohlfarth-Bottermann, K. E. und Schneider, L.: Strahlenwirkungen an Mitochondrien. Strahlentherapie, 116: 25-38, 1961
- 17) 工藤隆一:子宮頸癌の組織型と予後に関する基礎 的並びに臨床的研究. 第24回日産婦会北日本連合 地方部会特別講演別冊, 37-38, 1976
- 18) 石井博基:子宮頸部扁平上皮癌の核小体の研究 特に計測的比較から見た放射線照射による早期変化・ 日産婦誌,28:819-827,1976
- 19) Gusberg, S. B. and Herman, G. G.: Radiosensitivity and virulence factors in cervical cancer. Amer. J. Obstet. Gynecol., 100:627-638, 1968
- 20) 秦 良磨, 浜津吉男, 利部輝雄, 今井 規, 嶋信 : 細胞診による子宮頸癌放射線治療の効果及び予 後判定について. 日産婦誌, 21: p. 957, 1969
- 21) 佐藤文哉:6ºCo 遠隔照射による子宮頸癌の肉眼

- 的・組織学的・細胞学的変化. 日産婦誌, 19: 1041-1048, 1967
- 22) 春日 孟, 古瀬 健, 土屋ゑい子, 高橋いち: 放射線感受性の異なる培養系細胞におよぼす放射線の効果の形態学的研究-黒色腫細胞と Hela S3 細胞- 癌の臨床, 16:639-650, 1970
- 23) Braun, H.: Morphologische Frühveränderungen im Zytoplasma der Leberzellen nach Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie, 117: 134-141. 1962
- 24) Kure, M., Fujiwara, Y., Akiya, K., Miyazaki, M. and Hokano, M.: Changes in the fine structure of cancer cells in carcinoma of the uterine cervix during radiation therapy. J. Clin. Electron Microscopy, 6:3-4, 1973
- 25) Lea, D. E.: In "Actions of Radiation on Living Cell." pp. 282-306, Cambridge Univ. Press, London, 1962
- 26) Puck, T. T. and Marcus, P. I.: Actions of X -rays on mammalian cells. J. exp. Med., 103:653-666, 1956
- 27) Puck, T. T., Morkovin, D., Marcus, P. I. and Cieciura, S. J.: Action of X-rays on mammalian cells. II. Survival curves of cells from normal human tissue. J. exp. Med., 106: 485 -500, 1957
- 28) Upton, A. C.: The nucleus of the cancer cell
 -Effects of ionizing radiation-. Exp. Cell
 Res., Suppl. 9:538-558, 1963
- 29) Sparrow, A. H. and Miksche, J. P.: Correlation of nuclear volume and DNA content with higher plant tolerance to chronic radiation. Science, 134: 282-283, 1961
- 30) Durey, W. R.: The nature of radiation injury to amphibian cell nuclei. J. nat. Cancer Inst. 10:735-758, 1949
- 31) Braun, H.: Elektronenoptische Untersuchungen an Zellen des Dünndarmepithels nach Röntgenbestrahlung. Exp. Cell Res., 20: 267 276, 1960
- 32) Noyes, P. P. and Smith, R. E.: Quantitative changes in rat liver mitochondria following whole body irradiation. Exp. Cell Res., 16: 15-23, 1959

- 33) Hendee, W. R. and Alders, M. A.: Ultrastructural development of radiation injury in hepatic parenchymal cells of γ-irradiated mice. Lab. In vest., 18: 148-151, 1968
- 34) Volk, B. M., Wellmann, K. F. and Lewitan, A.: The effect of irradiation on the fine structure and enzymes of the dog pancreas. I. short term studies. Amer. J. Path., 48:721-752, 1966
- 35) Bacq, Z. M. and Alexander, P.: In "Fundamental of Radiobiology." pp. 272-279, Pergamon Press, London, 1961
- 36) Goldstein, R. and Okada, S.: Interphase death of cultured mammalian cells (L5178Y). Radiat. Res., 39: 361-373, 1969
- 37) Braun, H.: Beiträge zur Histologie und Zytologie des bestrahlten Thymus. Strahlentherapie, 122: 248-257, 1963
- 38) Shapiro, B.: In "The Biological Basis of Radiation Therapy." Eds. Schwaltz, E. E., pp. 31 -59, J. B. Lippincott Co., Philadelphia and Tronto, 1966
- 39) Myers, D. K.: Prevention of pycnosis in rat thymocytes. Exp. Cell Res., 38: 354-365, 1965
- 40) Creasey, W. A.: Changes in sodium and potassium contents of cell nuclei after irradiation. Biochim. biophys. Acta, 38: 181-185, 1960
- 41) Merrick, T. P. and Bruce, A. K.: Radiation response of potassium efflux in Micrococcus radiodurans and Sarcina lutea. Radiat. Res., 24: 612-618, 1965
- 42) Schwartz, A.: The effects of histones and other polycations on cellular energetics. J. Biol. Chem., 240: 944-948, 1965
- 43) Schwartz, A.: A sodium and potassium-stimulated adenosine triphosphatase from cardiac tissues. Biochim. biophys. Acta, 100: 202-214. 1965
- 44) Campagnari, F., Whitefield, J. F. and Bertazzoni, U.: The effect of X-irradiation on the Nicotinamide Adenine Dinucleotides (NAD-NADH) content of rat thymocytes. Exp. Cell Res., 42:646-656, 1966

- 45) Myers, D. K. and Levoy, L.: Adenosine-triphosphatase and potassium retention in Xirradiated erythrocytes. Nature, 204: 1324-1326, 1964
- 46) Kaplan, H. S. and Zavarine, R.: Correlation of bacterial radiosensitivity and DNA base composition. Biochem. biophys. Res. Commun., 8: 432-436, 1962
- 47) 松平寛通:癌細胞の放射線感受性とその modification -その基礎-. 癌の臨床, 13: 554-569, 1967
- 48) 青山 喬:放射線細胞生物学, 菅原 努・山田正 篤・江上信雄・堀川正克編, pp. 76-100, 朝倉書 店, 東京, 1968
- 49) Zollinger, H. U.: In "Pathologische Anatomie. Band I Allgemeine Pathologie." pp. 300 -302, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1969
- 50) Weiss, J. J.: In "Progress in Nuclear Acid Research and Molecular Biology." Eds. Davidson, J. N. and Cohn, W. E., pp. 103-144, Academic Press, New York and London, 1964
- 51) Nix, T. E., Nordquist, R. E., Scott, J. R. and Everett, M. A.: An ultrastructural study of nucleolar enlargement following ultraviolet irradiation of human epidermis. J. invest. Derm., 45: 114-118, 1965
- 52) Tolmach, L. J., Terasima, T. and Phillips, R. A.: In "Cellular Radiation Biology." pp. 376-396, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1965
- 53) Sinclair, W. K. and Morton, R. A.: Variations in X-ray response during the division cycle of partially synchronized chinese hamster cells. Nature, 199: 1158-1160, 1963
- 54) Sinclair, W. K. and Morton, R. A.: X-ray sensitivity during the cell generation cycle of cultured chinese hamster cells. Radat. Res., 29: 450-474, 1966
- 55) Tannock, I. F.: The relation between cell proliferation and the vascular system in a transplanted mouse mammalian tumor. Brit. J. Cancer, 22: 258-273, 1968
- 56) Hahn, G. M.: Failure of chinese hamster cells to repair sublethal damage when X-irra-

- diated in the plateau phase of growth. Nature, 217:741-742, 1968
- 57) Coggle, J. E.: Effect of cell cycle on recovery from radiation damage in the mouse liver. Nature, 217: 180-182, 1968
- 58) 林繁次郎: 静止期の callus forming cell に対する放射線の効果. 癌の臨床, 18:582-586, 1972
- 59) Révész, L. and Bergstrand, H.: Radiation protection by cysteamine and cellular sulphydryl levels. Nature, 200: 594-595, 1963
- 60) Alexander, P., Dean, C. J., Hamilton, L. D. J., Lett, J. F. and Parkins, G.: In "Cellular Radiation Biology." pp.241-263, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1965
- 61) Bruce, A. K.: Extraction of the radioresistant factor of Micrococcus radiodurans. Radiat. Res., 22: 155-164, 1964
- 62) Bott, K. F. and Lundgren, D. G.: The relationship of sulphydryl and disulfide costituents of Bacillus cereus to radioresistance. Radiat. Res., 21: 195-211, 1964
- 63) Sannella, J. L. and Whistler, R. L.: Isolation and characterization of soybean hull hemicellulose B^{1,2}. Arch. Biochem. biophys., 98: 116 -119, 1962
- 64) Calcutt, G.: Bone marrow sulphydryl levels. Nature, 211: 192, 1966
- 65) Ord, M. G. and Stocken, L. A.: Biochemical effects of X-irradiation and the sulphydryl hypothesis. Nature, 200: 136-138, 1963
- 66) Marsh, W. H., Ord, M. G. and Stocken, L. A.
 Thiol proteins in nuclei from rat liver and thymus. Biochem. J., 93:539-544, 1964
- 67) 岩田正晴:子宮頸部扁平上皮癌の線量と組織変化、癌の臨床、22:688-693,1976
- 68) 梅垣洋一郎: 臨床放射線医学(治療面). 日医事新報,2714:12-13,1976
- 69) Conger, A. D. and Luippold, H. J.: Studies on the mechanism of acquired radioresistance in cancer. Cancer Res., 17: 897-903, 1957
- 70) Caspersson, O. and Révész, L.: Cytochemical measurement of protein sulphydryls in cell lines of different radiosensitivity. Nature,

- 199: 153-155, 1963
- 71) 牟田信義: 放射線耐性の機序. 癌の臨床, 13: 592-599, 1967
- 72) Luibel, F. J., Sanders, E. and Ashworth, C. T.: An electron microscopic study of carcimoma in situ and invasive carcinoma of the cervix uteri. Cancer Res., 20: 357-361, 1960
- 73) Bernhard, W. and Graboulan, N.: The fine structure of the cancer cell nucleus Exp. Cell Res., Suppl. 9:19-53, 1963
- 74) Glatthaar, E. and Vogel, A.: Elektronen-mikroskopische Studien am Portioepithel und Portiokarzinom. Geburtsh. Frauenheilk., 18: 502-509, 1968
- 75) 木下 昌:実験的子宮頸癌の電子顕微鏡的研究. 日産婦誌, 19:1537-1542, 1967
- 76) 吉田吉信:腟,子宮腟部扁平上皮並びに,子宮腟 部扁平上皮癌の電子顕微鏡的研究. 産婦の進歩, 12:623-652,1960
- 77) 工藤隆一:実験的子宮頸部上皮異常の病理組織学 的並びに超微形態学的研究,日産婦誌,21:615-624,1969
- 78) 辻村 久,川井一男,岡本 進:子宮頸癌の電子 顕微鏡的研究.日病理会誌,50:285-286,1961
- 79) Nisson, O.: Electron microscopy of the human endometrial carcinoma. Cancer Res., 22:492 -494, 1962
- 80) Wessel, W.: Endometriale Adenokarzinome verschiedener Differenzierungsgrade und ihr Stroma im elektronenmikroskopischen Bild. Z. Krebsforsch., 66: 421-425, 1965
- 81) Goldfeder, A.: In "Cellular Radiation Biology." pp.539-546, The Williams and Wilkins, Co. Baltimore, 1965
- 82) 下里幸雄, 砂倉瑞良,尾形利郎:癌細胞の微細構 造並びに癌の組織構築と放射線感受性. 癌の臨 床,18:590-595,1972
- 83) Hugon, J. and Borgers, M.: Fine structure of the nuclei of the duodenal crypt cells after X-irradiation. Amer. J. Path., 52:701-723, 1968
- 84) 小野江為則:癌細胞の超微細構造の多彩性とその 生物学的意義.癌の臨床,12:414-420,1966
- 85) 橋本正淑:女性々器腫瘍の組織発生に関する超微

子宮頸癌放射線感

形態学的研究・日産婦誌,25:1031-1041,1973 86) 塚原嘉治:子宮頸部腺癌の放射線感受性 -線感受 性の観点から試みた頸癌の新たな組織型分類を中 心として- 産と婦,43:1432-1436,1976

(1976. 11. 15受稿)