

移植乳腺の血管新生と血管分布について

西中川 駿・大塚 閏 一

(1973 年 8 月 28 日受理)

On the Vascularization and the Vascular Distribution of the Transplanted Mammary Glands in Mice

Hayao NISHINAKAGAWA and Junichi OTSUKA

(Laboratory of Veterinary Anatomy)

緒 言

乳腺の発達および退行と血管分布との関連は、極めて重要であるが、これらについての研究報告は数少ない^{1, 13, 15)}。著者らは、これまでマウス乳腺の正常発育と血管分布との関連を検索し、特に妊娠期および泌乳初期における腺胞系の形成に際しては、Bud 付近の腺胞系が発達する予定域に相当する脂肪組織の中に、まず、毛細血管網が発達し、ついでこの毛細血管網の中に、Bud が増殖、進入して、分化することを報告した⁹⁾。これらの点をさらに明らかにするため、前報¹⁰⁾では、乳腺の一片を Host マウスに移植し、泌乳時の移植乳腺の血管分布について報告し、乳腺の発達と血管とは、密接な関連をもっていることを明らかにした。

乳腺の移植については、FISCHER⁵⁾がマウスの移植乳腺に腫瘍を見出して以来、多くの研究者によって報告されてきた^{2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 14)}。しかしながら、これらの報告は、移植乳腺の発育や腺胞の過形成および腫瘍についての記載が主目的であり、移植乳腺の血管分布を詳細に検索したものはない。

本報告は、乳腺の発育過程における乳腺実質および脂肪組織と血管分布との関連を明らかにするために、移植乳腺への血管の新生とその分布を、処女、妊娠および泌乳の各時期を通して観察し、乳腺の正常発育時のものと比較検討した。

材料および方法

材料には、前報¹⁰⁾で移植の成功率の最も高かった生後 60 日齢の ICR-JCL 雌マウス、Host 133 例、Donor 30 例を用いた。移植にあたっては、ネンブタール麻酔下で、Donor の胸部第 3 および腹鼠径部第 1 乳腺を剔出して、リンゲル液に浸した後、4mm² の移植片を、

同腹、同日齢の Host マウスの背部皮筋下および腹部皮下に移植した。Host マウスは、移植後 5, 10, 15, 20, 25 および 30 日目（処女期）および移植後 30 日目で交配させ、妊娠 5, 10, 15 日目（妊娠期）さらに分娩 3 日目（泌乳期）に、左総頸動脈から放血し、同動脈から墨汁または Latex 601A を注入して、検索に供した。移植乳腺は、移植部位で、発育状態および血管の分布状態を検索した後、Whole mount 標本および組織標本を作成して観察した。なお、Host マウスの乳腺を Control として用いた。

観 察 結 果

移植後の乳腺片は、一般に卵円形または円形を呈し、周囲を結合組織にとり囲まれ (Figs. 2, 3, 4)、血管は、Host の背部に移植したものでは、後位の肋間動脈または腸腰動脈からの小枝、腹部のものでは、前腹壁動脈からの小枝が分布している。これらの動脈は、静脈を伴行して、周囲の結合組織と共に、移植片の中に進入して、乳腺実質および脂肪組織に分布している。以下、移植乳腺の実質の発達と血管分布との関連を、処女、妊娠および泌乳の各時期について、主に移植に成功した例について記述する。

1. 処 女 期

生後 60 日齢で移植し、移植後 5 日目の移植片は、その周囲を結合組織でとり囲まれ、移植時よりやや小さく、一般に卵円形を呈し (Fig. 1)、乳腺の導管は、Host マウスのものより、径がやや小さく、また、Bud は一部に退縮がみられる。導管や Bud の周囲には、結合組織の増加がみられ、また、脂肪組織の一部は、退縮している。Host から新生された血管は、移植片の周囲に多数分枝してみられ、導管周囲の結合組織と共に、小葉内に入って、周辺部の導管壁や一部の Bud

に分布している (Fig. 2). 一般に, 血管壁が脆弱のためか, 墨汁の漏出がみられる. 10 日目では, 移植片の中心部へ向って, 血管の新生がみられ, これらの血管は, 導管に沿って走り, Bud および脂肪組織へも分布している (Fig. 3). 15 日目では, 導管への血管は, 多数分枝, 吻合して, 導管壁をとり囲み, それらの枝から Bud や脂肪組織へ小枝を分けている (Fig. 4). 移植 20 日目になると, 導管の伸長がみられ, 導管に沿って伸びた血管は, 導管壁やその付近の Bud および脂肪組織へ分布する (Fig. 5). また, 移植片の周囲から, 直接, 脂肪組織へ分枝する血管もみられる. 25 および 30 日目では, 移植乳腺は導管の伸長と Bud の分化が進み, 導管や Bud 周辺部の結合組織は, 移植初期のものに比べて少なく, Host マウスの乳腺とほぼ同様の乳腺構造を示す. 血管は導管壁を密にとり囲み, 毛細血管叢をつくり, また, Bud や Bud 付近の脂肪組織への分布も, 20 日目のものより密である (Figs. 6, 7, 8). しかし, 脂肪組織の発達は, Host マウスのものに比べて悪い. 発育しなかった移植片は, 一部が空胞化し, ほとんど結合組織によって占められ, 血管の分布も疎である.

2. 妊 娠 期

妊娠 5 日目 (移植後 36 ~ 40 日目) の移植乳腺は, Bud の分化・増殖が著しく, 一部に腺胞の形成がみられる. 小葉内の血管の分布状態は, 処女期に比べて, 密になり, 導管壁に分布する血管は, 互いに分枝, 吻合して, 毛細血管叢をつくる. また, 脂肪組織の中の毛細血管網は, よく発達し, Bud の分化は, この血管網の内腔に向って, 増殖, 進入している (Fig. 10). 妊娠 10 日目では, Bud の分化は, さらに著しくなり, 腺胞が形成され (Figs. 11, 12), 小葉内での乳腺実質と脂肪組織との割合は, Host マウスと同様に 1:1 になる. 導管壁への血管分布は, 妊娠 5 日目より, さらに密になり, 小葉を形成する腺胞の集団は, 毛細血管で密にとり囲まれ, また, 脂肪組織への血管分布も密である. 妊娠 15 日目では, 移植片のほとんど全域に, 腺胞の形成がみられる. 血管は全般的に径が太くなり, また, 導管壁の毛細血管叢は, 密である. 妊娠 10 日目の脂肪組織の中にみられた毛細血管網の内腔は, ほとんど腺胞で充満され (Fig. 13), 脂肪組織と腺胞との入れ代りによって, 脂肪組織に分布していた血管は腺胞を密にとり囲んで, 分布している. これらの現象は, Host マウスの乳腺にみられる組織像とほぼ同様である. なお, この妊娠期においては, 結合組織化した移植片や, 一つの移植片内に, 乳腺実質の発達した

部分と, 一部に結合組織の集団とが, 混在するものもあり, これらへの血管の分布密度は, 疎である.

3. 泌 乳 期

分娩後 3 日目 (移植後約 55 日目) の移植乳腺は, Host マウスと同様に, 腺胞の形成が著しく, また, 腺胞腔や導管腔は, 乳汁と思われる分泌物で充満していた. しかし, 一般に, 腺胞の直径は, Host マウスのものに比べて小さく, 腺胞間には, 多くの結合組織がみられる. 一方, 血管は, 妊娠期と同様に, 移植片の周囲から小葉内に入って, 導管や腺胞に分布するが, 血管の径は, 妊娠期のものより太くなっている (Fig. 14). 腺胞をとり囲む毛細血管は, Host マウスと同様に, 密に分布しているが, 導管壁の毛細血管叢は少ない (Figs. 15, 16). 発達しなかった移植片は, 処女および妊娠期と同じように, ほとんどが結合組織におきかえられ, また, 血管の分布も疎である.

以上, 処女, 妊娠および泌乳期を通して, 移植乳腺の実質と血管の新生, 分布について記述したが, 移植乳腺への血管の新生は, 移植後 5 日目に移植片の周囲に充血を伴って起り, 発達した実質には, 必ず血管の新生がみられた. 腺胞系の発達は, 腺胞が発達すべき領域の脂肪組織の中に, まず, 毛細血管網が発達し, この血管網の中に Bud が分化・増殖して, 腺胞が形成されることが確認された. この現象は, Host マウスおよび前報⁹⁾の正常発育時の所見とほぼ同様であり, また, 形成された腺胞は, 導管に沿って伸びた血管からと, これと関係なく, 周囲の結合組織から脂肪組織に分布していた血管からの 2 系によって, 分布を受けていた. なお, 本実験の移植の成功率は, 約 75 %であった.

考 察

乳腺の移植については, FISCHER⁵⁾以来, 多くの研究者が, 移植の方法や移植乳腺の腺胞の過形成, 腫瘍などについて報告してきた.

DEOME et al.²⁾, FAULKIN and DEOME⁴⁾は, 生後 3 週齢のマウスで, 腹鼠径部第 1 乳腺の実質を除去し, 残りの脂肪組織に乳腺実質を移植すると, 発育のよいことを報告し, また, HOSHINO⁶⁾は, 移植乳腺の正常発育や発達域は, 移植部位の脂肪の量やホルモン環境によって, 左右されると述べ, 長期間の移植で 90 ~ 100% の成功率を示している. 本実験においては, 前報¹⁰⁾で最も成功率の高かった生後 60 日齢のマウスを用い, 背部皮筋下および腹部皮下に移植した結果, 約 75% の成功率であった. 移植片の大きさは, ほ

とんど移植時と変わらないか、またはその約2倍程度の発達にとどまっていた。これは移植部位の脂肪組織の量の少ないことや、移植片の Donor の脂肪組織が、一部、結合組織化するに伴い、発達域が狭くなったものと考えられる。また、HOSHINO⁶⁾によれば、移植された脂肪組織は、発育しなく、結合組織におきかえられると言う。しかし、妊娠初期の移植片には、結合組織は少なく、多くの脂肪組織を観察した。この脂肪組織の起源については、Donor のものが発達したのか、または Host から新生されたのかは、本実験では確認出来なかった。また、HOSHINO⁶⁾によると、移植に成功した乳腺片は、Host マウスのものと同様に、内因、外因両方のホルモンの支配を受け、その乳腺構造も大差はなかったと言う。本実験においても、移植30日目の移植乳腺は、Host マウスの乳腺とほぼ同様の構造を呈し、妊娠に伴って、Bud は分化・増殖して、腺胞の形成がみられ、泌乳時には、腺胞腔および導管腔に、分泌物の貯留が認められた。しかし、腺胞の径は小さく、また、腺胞間の結合組織が多かった。

一方、TURNER and GOMEZ¹⁵⁾は、マウス乳腺の正常発育に伴う血管系の発達を検索し、乳腺の血管は導管の伸長と共に、それに沿って発達し、その終末は脂肪組織に分布し、また、腺胞の一部は、支質に新生された血管から分布を受けると言う。DABLOW¹⁾は乳腺の脂肪組織と乳腺実質との関連について述べ、特に、腺胞系の形成には、脂肪組織の中に、すでに確立された血管が、主要な役割を果していることを報告している。著者らは、さきに、正常発育時のマウス乳腺について、特に妊娠および泌乳期における腺胞系の発達には、まず、Bud 付近の脂肪組織の中に毛細血管網が発達し、この血管網の中に、Bud が分化・増殖して、腺胞が形成されることを報告し、DABLOW¹⁾の見解を支持してきた。

移植乳腺の血管について、HOSHINO⁶⁾は、移植片の周囲には、密な血管分布がみられ、移植乳腺の発育に、血管が必要であることを述べているが、その血管の分布状態については、明らかにしていない。本実験では、移植乳腺への血管の新生は、個体差はあるが移植後5日目の移植片の周囲に認められ、30日目には、導管や Bud およびその周囲の脂肪組織に密な血管分布が観察された。妊娠に伴って、Bud は分化・増殖するが、まず、脂肪組織の中に、毛細血管網が発達し、この血管網の中に、腺胞の形成される像がみられた。この現象は、正常発育時の所見とほぼ同様であった。要するに、移植乳腺への血管の新生機序は明らか

でないが、乳腺実質が発達するためには、まず、脂肪組織を基盤とする毛細血管網の発達を必要とし、この血管網によって、導管や腺胞の発達を促すホルモンや他の因子が運送され、一方、脂肪組織の吸収が行なわれるものと推察される。しかし、これらは実際には、乳腺実質と脂肪組織との両者間の平衡の接点における見かけ上の現象であり、この機構については、今後さらに検討する必要がある。

また、脂肪組織の多い部位に移植すると、移植したものの発達がよいと言う DEOME et al.²⁾, FAULKIN and DEOME³⁾, HOSHINO⁶⁾らの報告と、本実験とを考え合わせれば、脂肪組織には血管が豊富に分布しており、移植片への血管新生も容易であると言えよう。

SOEMARWOTO and BERN¹³⁾は、Estradiol と Progesterone 併用投与によって、マウスの乳腺実質を除去した脂肪組織の血管分布を観察し、実質の存在しない所には、Vascular bed は起り得ないことを述べている。この所見は、実質の存在が、乳腺血管の発達を促すことを示唆しており、また、乳腺の脂肪組織は、他の体脂肪と同一のものであることを推察させるが、導管や腺胞の発達が血管の発達を促すのか、あるいはこの逆であるかという問題および乳腺の脂肪組織が特殊なものであるかという問題は、さらに別の観点からの検討をまっけて、はじめて明らかになるであろう。なお、Host マウスからの血管の新生機序や、乳腺実質と共に移植された血管の消長については、本実験では明らかに出来なかった。

要 約

乳腺の実質および脂肪組織と血管との関連を明らかにするために、生後60日齢の ICR-JCL 雌マウス(163例)を用い、乳腺の移植を行ない、移植後の乳腺実質の発達と血管の新生およびその分布との関連を観察し、正常発育時のものと比較検討した。

1. 移植5日目の移植片は、周囲を結合組織でとり囲まれ、一般に卵円形を呈し、乳腺実質は Host マウスのものに比べ、一部に退縮がみられた。血管は、この時期に新生され、移植片の周囲から2~3枝をもって、結合組織と共に小葉内に入って、一部の実質に分布していた。移植後の日齢が進むにつれて、血管は、移植片の中心部に向かって分枝し、30日目では、導管の伸長と Bud の分化に伴って、導管に沿って伸びた血管は、導管や Bud を密にとり囲み、その付近の脂肪組織に広く分布していた。また、脂肪組織への血管は移植片の周囲から、直接分布するものもあり、これら

は導管からのものと互いに吻合していた。

2. 妊娠 5 日目の移植乳腺は、脂肪組織の中の毛細血管網が密になり、この血管網の内腔に向って、Bud の分化がみられ、妊娠 10 日目では、Bud の分化・増殖が著しくなり、腺胞の形成がみられた。妊娠 15 日目では、移植片の脂肪組織のほとんど全域に、腺胞が形成され、血管は導管壁に毛細血管叢を形成し、また、腺胞を密にとりまいて分布していた。

3. 泌乳期の移植乳腺は、Host マウスの乳腺と同様の乳腺構造を示し、導管腔や腺胞腔には、分泌物の貯留がみられた。血管は、小葉内に広く分布し、腺胞は毛細血管によって、密にとり囲まれていたが、導管壁の毛細血管叢は、Host マウスのものより疎であった。なお、発育しなかった移植片は、結合組織におきえられ、血管分布も少なかった。

4. 以上の観察結果から、発達した移植乳腺には、必ず Host からの血管の新生がみられ、また、腺胞の形成には、脂肪組織を基盤とする毛細血管網の発達を必要とすることが示唆された。

なお、本論文の要旨は、1973 年 4 月、第 75 回日本獣医学会において発表した。

文 献

- 1) DABELOW, A.: *Gegenbaurs Morphologisches Jahrbuch*, **73**, 69-99 (1933) (Cited by Soemarwoto and Bern)
- 2) DEOME, K. B., FAULKIN, L. J. JR., BERN, H. A., and BLAIR, P. B.: *Cancer Res.*, **19**, 515-525 (1959)
- 3) FAULKIN, L. J. JR. and DEOME, K. B.: *Cancer Res.*, **18**, 51-56 (1958)
- 4) FAULKIN, L. J. JR. and DEOME, K. B.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **24**, 953-969 (1960)
- 5) FISCHER, A.: *Am. J. Cancer*, **31**, 1-20 (1937)
- 6) HOSHINO, K.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **29**, 835-851 (1962)
- 7) HOSHINO, K.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **30**, 585-591 (1963)
- 8) HOSHINO, K.: *Anat. Rec.*, **150**, 221-236 (1964)
- 9) 西中川駿: 鹿大農学術報告, **20**, 1-55 (1970)
- 10) NISHINAKAGAWA, H. and OTSUKA, J.: *Jap. J. Zootech. Sci.*, **43**, 728-730 (1972)
- 11) PREHN, R. T.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **13**, 859-871 (1953)
- 12) SHIMKIN, M. B., WYMAN, R. S., and ANDERVONT, H. B.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **7**, 77-78 (1946)
- 13) SOEMARWOTO, I. N. and BERN, H. A.: *J. Anat.*, **103**, 403-435 (1958)
- 14) THOMPSON, J. S.: *Transplantation*, **1**, 526-534 (1963)
- 15) TURNER, C. W. and GOMEZ, E. T.: *Res. Bull. Missouri Agric. Exper. Sta.*, **182**, 21-42 (1933)

Summary

The relationships among the mammary parenchyma, adipose tissue and vascularity of the transplanted mammary glands were investigated in ICR-JCL female mice.

In this study, one hundred and sixty three 60 days old female mice, of which 133 were hosts and 30, donors, were used as the materials. The mammary-grafts-transplanted animals were sacrificed during the period from the 5th to the 30th day (5 days' intervals) after transplantation, on the 5th, 10th, 15th day of pregnancy (36-50 days after receiving transplants) and on the 3rd day of lactation (about 55 days after receiving transplants). The transplantation and observations were carried out according to the methods described in the pre-vius paper.¹⁰⁾

The results are summarized as follows:

1. On the 5th day after transplantation, the successful transplants usually showed in oval or round shape, and were surrounded with the connective tissues. The mammary parenchyma of the transplants showed a tendency to regressing in contrast to those seen in the host mice. The arteries, running almost in parallel with veins, entered from the periphery of transplants into the interlobar tissues together with the connective tissues, and then, in a part of parenchyma, shot off some branches. With advancing days after transplantation, the blood vessels penetrated into the central parts of transplants, which were distributed over to the ducts, buds and adipose tissues. On the 30th day after transplantation, the ductal growth and the bud-proliferation were observed in the transplants. At this time, the ducts were usually supplied, by the capillary plexuses, with several arterioles and venules, and moreover, the capillary networks were to be observed in the adipose tissues around the bud. The adipose tissues of transplants were supplied in a part with the branches derived from the peripheral vessels of transplants, while anastomosing with the vessels from the ducts.

2. On the 5th day of pregnancy, the ductal associated capillary plexuses and the capillary networks of adipose tissue in the transplanted mammary glands were noted to be richly developed more than in

virgin mice. On the 10th day of pregnancy, it was frequently observed that the differentiated buds penetrated into the capillary networks, forming the alveoli. On the 15th day of pregnancy, the alveolar formations in transplants were observed in capillary networks in all the areas of the adipose tissue. The ductal capillary plexuses were noted to have become richer, and the alveoli being surrounded by the networks of capillaries leading to the vessels distributing the duct or the surrounding stroma.

3. On the 3rd day post-partum, the lactating transplants showed numerous alveoli, most of which were filled with secretory substances. The histological features were observed to be similar to that seen in the host's mammary gland. However, the diameter of the alveoli was generally less than that in host mice, and in the inter-alveolous numerous connective tissues were observed. The capillary networks around the alveoli were developed as complicatedly as those of the host mice, but ductal capillary plexuses were not so complex. As for degenerated (unsuccessful) transplants, their mammary parenchymas were found to be completely replaced by the connective tissues.

4. On the basis of these observations, it was found that the growth of the mammary transplants were closely related with the vascularization, and that the development of alveoli was to be made in relation to the already established vascular system of the adipose tissues.

Explanation of Plates

Plate I

1. Showing the site of transplantation (dorsal area, arrows) in a mouse injected with India ink in blood vessels on the 5th day after transplantation.
2. Vascularization of transplant on the 5th day after transplantation. The transplanted mammary gland was surrounded with numerous connective tissues. 50 μ section.
3. Vascularization of transplant on the 10th day after transplantation. Note presence of blood supply leading to the ducts (arrows). 50 μ section.
4. Vascularization of transplant on the 15th day after transplantation. Showing the blood supply to the ducts, buds and adipose tissues. 50 μ section.
5. Vascularization of transplant on the 20th day after transplantation. The blood vessel entered from periphery of transplant into transplanted mammary gland (arrows). Whole mount.
6. Vascularization of transplant on the 25th after transplantation. Showing the ductal capillary plexuses and the capillary networks of adipose tissues. Whole mount.
7. Vascularization of transplant on the 30th day after transplantation. Note the capillary networks of adipose tissues (arrows). Whole mount.
8. Showing the vascular distribution in ductal wall and adipose tissue on the 30th day after transplantation. 50 μ section.

Plate II

9. Showing the site of transplantation (ventral area, arrows) in a 5-day pregnant mouse.
10. Vascularization of transplant on the 5th day of pregnancy. 50 μ section.
11. Vascularization of transplant on the 10th day of pregnancy. Note the bud proliferation and alveolar formation in the capillary networks of adipose tissues (arrows). Whole mount.
12. Showing the alveolar formation and vascular distribution in a transplanted mammary gland on the 10th day of pregnancy. 10 μ section.
13. Showing the alveolar formation and the vascular distribution in a transplant. The alveoli are surrounded by capillary networks. Whole mount.
14. Vascularization of transplant on the 3rd day of lactation. 50 μ section.
15. Showing the vascular distribution of alveoli and ducts in transplant on the 3rd day of lactation. 50 μ section.
16. Showing the vascular distribution of alveoli and ducts in a host's mammary gland. The ductal capillary plexuses are well developed (arrows). 50 μ section.



