

Rat mammary carcinoma의 發育에 있어서 肥滿細胞의 影響에 관한 病理組織學的 研究

1. DMBA 投與에 의한 發癌과 肥滿細胞의 分布狀況

金 兌 煥 · 李 且 秀*

韓國原子力研究所, 附設 原子力病院, 實驗動物管理室 · 慶北大學校, 獸醫科大學*
(1990. 8. 21 접수)

Histopathological studies on the influence of mast cell in the growth of rat mammary carcinoma

1. Distribution of mast cell on the development of DMBA-induced mammary carcinoma

Tae-hwan Kim, Cha-soo Lee*

Laboratory of Experimental Animal, Korea Cancer Center Hospital, Korea Atomic Energy Research Institute
College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University*

(Received Aug 21, 1990)

Abstract: In order to observe the distribution of mast cell on the stages of the mammary carcinogenesis, the numerical changes of mast cells in the mammary tumor development in rats treated with DMBA and compound 48/80 have been investigated by the light microscope.

The results observed were summarized as follows:

The appearance of tumor were not observed during the whole experimental period in the rats of the control group received injection of sterile saline, but tumors appeared in 100% of the animals, the tumor induction time that represented the number of days elapsing between the 3rd DMBA administration until a first tumor became 10×10 mm in diameter was 42.5±4.7 days and the mean number of tumor masses per rat was 3.4±1.2 in the DMBA treated group. And the majority of the DMBA-induced mammary neoplasms were appeared cervical mammary gland and thoracic mammary gland. The histological findings of mammary carcinoma were recognized adenocarcinoma in the DMBA treated group. Mast cells were distributed within the adipose tissues and the interglandular connective tissue in the control, but found to be randomly dispersed within the tumor cell masses, in the connective tissues adjacent to the periphery of the tumor, the adipose tissues and the subcutaneous tissues contiguous to the region of tumor development in the DMBA treated group.

Numerical alterations of mast cells were observed in the mammary tumors that separated into three major classes of tumors: hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma. The number of mast cells were distributed in the connective tissues adjacent to the mammary gland was 45.3 ±3.4 cells in the control group, but was 50.2±4.9 cells, 126.7±10.5 cells and 340.3±19.2 cells according to each stages of mammary tumorigenesis in the DMBA treated group.

Key words: mast cell, mammary tumorigenesis, DMBA.

緒 論

肥滿細胞는 크고 둥근 핵과 絨毛突起를 가지고 있는 세포로서 세포表面에는 IgE와 IgG에 대한 receptor가 존재하고 있다. 그리고 다수의 이염색성 과립을 가지고 있는 일종의 結合組織性 遊走細胞로 食食作用과 運動性이 있으며 주로 皮下와 血管周圍에 존재하고 있다.¹⁻⁹

肥滿細胞의 作用에 대해서는 血管擴張, 平滑筋收縮, 血管透過性亢進, 쇼크誘發, 神經組織 및 纖維組織의 發生, 그리고 寄生蟲感染에 대한 免疫等을 포함한 많은 生理學的 및 病理學的인 反應에 重要な 役割을 하며, 또한 慢性炎症과 局所의 刺戟에 대해 數的으로 增加하여 局所의 恒常성과 炎症反應을 調節하고, 免疫反應에 關여하는 各種 細胞의 作用을 調節한다고 한다.¹⁰⁻¹²

腫瘍細胞의 發育에 대한 肥滿細胞의 影響에 관해서는 Ehrlich¹³가 처음으로 惡性 腫瘍의 周邊에 肥滿細胞가 分布되어 있다고 報告한 이래 Cawley 및 Hoch-Light¹⁴, Westphal¹⁵, Sylvé¹⁶, Hartveit¹⁷, Farnoush 및 McKenzine¹⁸와 Dabbous¹⁹이 自然發生癌과 實驗的으로 發生시킨 腫瘍內와 腫瘍의 周邊 및 腫瘍細胞의 浸潤部位等に 肥滿細胞가 小集團으로 多數 分布하여 腫瘍發育에 影響을 미친다고 하였다. 또한 肥滿細胞가 腫瘍發育에 대한 宿主의 自然防禦에 重要な 役割을 한다고 示唆한 바 있다.²⁰⁻²⁵

한편 發癌에 대한 肥滿細胞의 作用에 관해서는 지금까지 여러가지로 研究가 이루어지고 있으나 아직까지 腫瘍細胞에 대한 肥滿細胞의 作用에 관한 病理組織學的 研究는 거의 찾아 볼 수 없는 실정이며, 특히 腫瘍發育의 경시적 변화에 따른 肥滿細胞의 分布狀況에 관한 구체적인 研究는 報告된 바 없다.

이에 著者等은 發癌에 대한 肥滿細胞의 影響을 알아보기 위하여 發癌物質로 알려져 있는 7,12-dimethylbenz(a)anthracene(以下 DMBA로 略)를 Wistar系 rat에 부여한 후 mammary carcinoma 發生과 腫瘍發育에 따른 乳腺組織內 肥滿細胞의 分布狀況을 觀察하였으며, 한편 강력한 탈과립인자로 밝혀진 compound 48/80 投與에 의한 腫瘍發育의 影響을 光學顯微鏡的으로 觀察하였던 바 그 結果를 報告하는 바이다.

材料 및 方法

供試動物: 本 研究에 供試된 實驗動物은 韓國 化學 研究所의 動物實驗室에서 繁殖飼育된 生後 50日令의 雌性 非近交系 Wistar系 rat 60마리를 分讓받아 恒溫

(23±1°C), 恒濕(50~60%)으로 유지되는 動物飼育室에서 polycarbonate로 製作된 metabolic cage에서 飼育하였으며, 給與飼料로는 미국 NIH-7-open-formula에 따라 製造된 固形飼料를 供給하였고, 飲水는 자유롭게 攝食시켰다.

發癌物質 및 投與藥劑: 發癌物質로는 DMBA(Sigma Chemical Co.)를 olive oil 1 ml당 15 mg의 농도로 조제하여 Vortex mixer에 3~4 시간동안 混合한 後 그 乳劑를 사용하였으며, 投與藥劑로는 compound 48/80(Sigma Chemical Co.)을 生理的 食鹽水에 溶解하여 投與하였다.

投與用量 및 方法: 發癌物質의 投與方法은 Ionov²⁶의 方法을 참고로 하여 rat에 Ketalar(Ketamine hydrochloride 50 mg/ml. Yuhan Corp.) 0.05 ml를 腹腔內 投與하여 麻醉시킨 後 rat을 intubation needle를 이용하여 DMBA 乳劑 1 ml를 모든 rat에 1回 投與後 各各 2 주 간격으로 2回 胃內 投與하였다. DMBA를 投與하지 않은 正常對照群과 DMBA를 投與한 後 生理的 食鹽水 0.1 ml/day을 腹腔內 投與한 群, DMBA의 胃內 投與와 동시에 腹腔內에 compound 48/80을 0.1 mg/day를 投與한 群等으로 分類하여 各 實驗群에 各各 20 마리씩 供試하였다.

腫瘍發生에 대한 肉眼的 觀察: 各 實驗群의 rat mammary carcinoma의 誘導時間과 發生率을 觀察하기 위하여 發癌物質을 3回 投與한 직후부터 부검할 때까지 매일 乳腺組織을 측진하여 rat당 發生된 腫瘍塊의 數와 腫瘍의 發生期間을 算定한 後 T-test로 統計處理하여 實驗群間에 比較檢討하였다. 그리고 發生된 腫瘍塊의 크기는 caliper를 이용하여 測定하였으며, 그 크기가 rat당 한 개의 腫瘍塊가 10×10 mm로 成長하였을 때 病理組織學的 觀察을 위해 屠殺한 後 發生된 腫瘍塊의 數를 肉眼的으로 算定하였다.

光學顯微鏡的 觀察: 上記와 같이 行한 供試動物을 屠殺解體하여 肉眼的으로 觀察한 後 皮膚 및 乳腺組織을 切取하여 동결절편을 만들거나 10% 중성 formalin 液, Lillie²⁷'s alcoholic lead nitrate formalin 液 및 alcohol 固定劑에 各各 固定하여 통상적인 方法에 따라 paraffin 포매 절편을 만들어 alcian blue, toluidine blue, Bismark brown, PAS 및 H-E 染色等을 실시한 後 光學顯微鏡的으로 觀察하였다. 肥滿細胞의 分布調査는 供試動物에서 腫瘍發生에 따른 乳腺組織內 肥滿細胞의 分布狀況을 Fisher 및 Fisher²⁸의 方法에 따라 光學顯微鏡下에 200배의 10시야에서 肥滿細胞의 數를 算定하여 平均値와 標準偏差를 구한 後 모든 統計는 T-test로 처리하여 實驗群間에 比較觀察하였다.

結 果

發癌에 대한 肥滿細胞의 영향을 알아보기 위하여 DMBA를 투여한 供試動物의 發癌過程에 다른 肥滿細胞의 分布狀況을 調査하였던 바 DMBA를 投與치 않은 正常對照群에서는 全 實驗期間을 통하여 腫瘍이 發生되지 않았으나 DMBA單獨投與群에서는 腫瘍發生率이 100%였고, 腫瘍發生의 平均 所要期間은 42.5 ± 4.7 일이었으며, rat당 發生된 腫瘍塊의 數는 平均 3.4 ± 1.2 個이었다(Table 1). 腫瘍의 發生部位는 頸部 乳腺組織과 胸部 乳腺組織에서 주로 發生되었으며(Table 2, Fig 1), mammary carcinoma의 組織學的 所見은 모두 adenocarcinoma이었다(Fig 2). 正常對照群의 乳腺內 肥滿細胞分布狀況은 脂肪組織內(Fig 3)와 腺胞間 結合組織內에 주로 分布하였으며, DMBA單獨投與群에서도 脂肪組織內와 腫瘍組織周圍의 結合組織內에 分布하였으나 腫瘍이 發生된 隣接皮下結合組織內와 腫瘍內의 腫瘍細胞間에서도 많은 肥滿細胞가 觀察되었다(Fig 4~6). 그리고 compound 48/80 投與群에서는 DMBA 單獨投與群에 비해 腫瘍發生의 平均 所要期間이 有意하게 促進되었으나($p < 0.005$) rat당 發生된 腫瘍塊의 數는 거의 類似하였다(Table 1).

發癌過程에 따른 肥滿細胞의 分布狀況을 hyperplasia, atypical hyperplasia 그리고 carcinoma로 分類하여 觀察하였다. 이때의 肥滿細胞의 算定은 腫瘍組織의 形態學的 所見에 따라 行해졌으며, carcinoma의 腫瘍組織은 10×10 mm 크기의 腫瘍塊에 局限된 것이다. 그 결과 Table 3에서 보는 바와 같이 肥滿細胞의 分布狀況은 腫瘍發育에 따라 增加하는 傾向이었으나($p < 0.005$) (Fig 7, 8) compound 48/80 投與群에서는 DMBA單獨

Table 1. Effect of saline and compound 48/80 on the growth of mammary carcinoma

| | Control | Compound 48/80 |
|-----------------------|----------------|---------------------|
| Induction time*(days) | 42.5 ± 4.7 | $37.7 \pm 4.2^{**}$ |
| Tumor number | 3.4 ± 1.2 | 2.8 ± 1.3 |

*: The induction time of mammary carcinoma was considered as the time when the mass was at least 1 cm in diameter.

** : Significantly different from control group at $p < 0.005$.

投與群에 비해 肥滿細胞의 數가 有意하게 減少되었다($p < 0.005$).

腫瘍塊의 發育에 따라 carcinoma의 形成初期와 退行性變化가 일어나기 前의 高度로 發育된 腫瘍組織을 中期로 하고 그 以後 退行性變化가 일어난 腫瘍組織을 後期로 各各 分類하여 觀察하였던 바 DMBA 單獨投與群에서는 各各 78.7 ± 8.2 cells, 350.7 ± 21.0 cells, 76.3 ± 8.9 cells로 觀察되었으며, compound 48/80 投與群에서도 DMBA 單獨投與群과 거의 類似한 傾向으로 나타났다(Table 4, Fig 10~12). 그리고 腫瘍組織의 周邊에서는 纖維芽細胞의 增殖과 함께 많은 好酸球와 肥滿細胞가 出現하였고(Fig 13), 皮下 肥滿細胞의 數의 增加도 認定되었다(Fig 14). 한편 compound 48/80 投與群에서는 강한 탈과립 소견이 관찰되었다.

腫瘍發育의 過程에 따른 乳腺淋巴節內 肥滿細胞는 DMBA 單獨投與群의 hyperplasia時에는 乳腺淋巴節內에 肥滿細胞가 거의 인정되지 않았으나(Fig 15) atypical hyperplasia時에는 乳腺淋巴節의 肥厚와 함께 肥滿細胞가 多數 分布되어 있는 것이 觀察되었으며(Fig 16),

Table 2. Regional distribution(%) of mammary carcinoma in rats treated with DMBA and compound 48/80

| | Cervical | Thoracic | Abdominal | Inguinal |
|---------------------|----------|----------|-----------|----------|
| DMBA+Saline | 13.7 | 55.7 | 9.4 | 21.7 |
| DMBA+Compound 48/80 | 4.8 | 57.1 | 9.5 | 28.6 |

Table 3. Number of the mast cell on the stages of mammary tumor development in rats treated with DMBA and compound 48/80

| | Hyperplasia | Atypical hyperplasia | Carcinoma |
|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| DMBA+Saline | 50.2 ± 4.9 | $126.7 \pm 10.5^*$ | 340.3 ± 19.2 |
| DMBA+Compound 48/80 | $39.3 \pm 4.1^{**}$ | $87.3 \pm 9.4^{**}$ | $203.5 \pm 13.8^{**}$ |

*: Significantly different from hyperplasia stages at $p < 0.005$.

** : Significantly different from control group at $p < 0.005$.

Table 4. Number of the mast cell on the stages of mammary carcinoma growth in rats treated with DMBA and compound 48/80

| | Early stage | Middle stage | Late stage |
|---------------------|-------------|--------------|------------|
| DMBA+saline | 78.7±8.2 | 350.7±21.0 | 76.3±8.9 |
| DMBA+Compound 48/80 | 80.7±6.4 | 252.3±11.1 | 30.7±1.7 |

腫瘍細胞로 추정되는 分裂狀의 細胞도 觀察되었다. 또한 淋巴節의 疳막하에서는 많은 形質細胞도 出現하였다. compound 48/80 投與群의 atypical hyperplasia時에는 乳腺淋巴節內 肥滿細胞의 탈과립 소견이 觀察되었다(Fig 17). 한편 乳腺組織의 腺腔間 結合組織에 分布한 肥滿細胞는 대부분 橢圓形으로 크고 核이 작을 때 비해 乳腺淋巴節에 出現한 肥滿細胞는 圓形으로 작고 核이 큰 것으로 觀察되었다(Fig 7, 8, 16).

考 察

Polycyclic aromatic hydrocarbon으로 알려져 있는 DMBA는 mammary carcinoma 誘發에 널리 使用되고 있으며, 특히 Wistar系 rat에서 비교적 단기간에 mammary carcinoma를 發生시킬 수 있는 物質이라고 하였고, DMBA에 의한 乳腺의 發癌은 發癌物質의 代謝, 染色體의 損傷 및 回復, ฮอร์โมน, 成長因子 그리고 分化樣式等的 遺傳的인 影響과 個體의 스트레스와 같은 環境的인 影響等에 左右된다고 하였다.^{28,29} DMBA에 의한 mammary carcinoma의 發生에 있어서 乳腺의 初期變化는 分泌腺腔 單位의 非典型的인 局所肥大와 乳管과 乳細管의 非典型的인 肥厚와 동시에 纖維芽細胞, 淋巴球 및 肥滿細胞의 浸潤이 있다고 하였으며, 發生된 腫瘍組織은 組織學的으로 잘 分化되어 있는 腺腔樣構造를 가지는 adenocarcinoma라고 하였다.²⁸ 그리고 이들 腫瘍의 發生部位는 頸部 乳腺組織과 胸部 乳腺組織에서 全體 腫瘍의 약 70%가 發生되었다고 하였다.³⁰

Wistar系 rat를 實驗動物로 하여 DMBA를 投與한 本 研究에서도 觀察된 乳腺의 發癌過程에 따른 乳腺組織의 變化는 乳管과 乳細管의 結節性 肥大, 非典型的인 肥大와 周圍의 纖維化가 觀察되었으며, 腫瘍의 發生部位는 頸部 乳腺組織과 胸部 乳腺組織에서 69.4%가 發生되었고, mammary carcinoma의 組織學的 所見은 adenocarcinoma이었다.

肥滿細胞의 분류에 있어서는 發育, 物理的 性質, 분비과립내의 histamine과 5-HT의 量, 그리고 protease와 proteoglycans의 特性에 따라 粘膜性 肥滿細胞와 組織性 肥滿細胞로 나누며 rat의 粘膜性 肥滿細胞가 直徑이 10 μm이고 histamine의 量이 細胞當 1 pg인데 반하

여 組織性 肥滿細胞의 直徑은 20 μm이고 histamine의 量이 細胞當 15 pg이라고 하였다.^{31,32} 또한 粘膜性 肥滿細胞의 分化 및 作用은 IL-3에 의존하고 있는 반면에 組織性 肥滿細胞는 T cell의 影響을 받지 않는다고 하였다.³³⁻³⁵ 그리고 組織性 肥滿細胞는 淋巴球, 形質細胞, 纖維芽細胞 및 組織球로부터의 異種性 分化에 의한다고 하나^{11,12,34-37}, 粘膜性 肥滿細胞는 hematopoietic stem cell의 分化에 의해 發生된다고 하였다.^{11,33,34,37-42}

本 研究에서 觀察된 腫瘍組織內에 출현한 組織性 肥滿細胞는 Fawcett³⁶의 報告와 같이 異種性 再生에 의해 發生된 것으로 看做되었으며, 本 研究에서 觀察된 乳腺淋巴節內 肥滿細胞는 圓形으로 작고 核이 큰 것으로 보아 Ginsberg 등³³이 觀察한 바 있는 粘膜性 肥滿細胞와 형태학적으로 類似하였으며, hematopoietic stem cell의 分化에 의해 發生된 것으로 思料되었다.

肥滿細胞의 出現은 乳腺組織內와 漿膜, 呼吸器系, 消化器系 및 皮下組織에 分布되어 있으며¹⁰⁻¹², 魚類, rat, 犬, guinea pig, 사람, 토끼순으로 肥滿細胞가 많이 出現한다고 하였다.¹² 한편 mammary carcinoma에 대한 肥滿細胞의 分布는 腫瘍組織의 脂肪組織內와 結合組織에 많이 分布되어 있다고 하였으며^{23,43}, 특히 惡性腫瘍의 周邊과 浸潤部位에 多數 分布한다고 하였다.^{13-19,22,24,37,44}

本 研究의 發癌過程에 따른 肥滿細胞의 分布狀況은 Dabbous等⁴³이 報告한 바와 같이 腫瘍組織의 脂肪組織內와 結合組織內에 주로 分布하였으며, DMBA 單獨投與群에서도 正常對照群과 거의 同一한 部位에 肥滿細胞가 分布하였으나 腫瘍塊內에서도 많이 觀察되었고, 隣接皮下組織內 肥滿細胞의 數도 增加하였다. 또한 腫瘍의 浸潤部位와 腫瘍組織의 周邊에서도 肥滿細胞의 數의 增加가 觀察되었다. 이와같은 肥滿細胞의 數의 增加는 他部位로부터의 肥滿細胞의 이주와 既存 肥滿細胞의 分裂 및 전구세포의 분화 등에 의한 것으로 思料되었으며, Fawcett³⁶는 증류수 및 compound 48/80을 局所投與한 後 肥滿細胞의 이주와 既存 肥滿細胞의 分裂 그리고 전구세포의 분화 등에 의한 肥滿細胞의 數의 增加를 觀察한 바 있고, 그리고 腫瘍細胞의 直接的인 誘因과 mammary carcinoma에 分布한 肥滿細胞의

局所增殖 및 周圍 皮下組織內 既存肥滿細胞의 이주에 의한 것이라고 하는 사실과 일치된 것이라고 하겠다.^{37,45}

發癌에 대한 肥滿細胞의 영향에 있어 本 研究에서의 腫瘍發生은 正常對照群은 全 實驗期間을 통하여 腫瘍이 發生되지 않았으나 DMBA 單獨投與群에서는 腫瘍發生率이 100%였고, 腫瘍發生의 平均 所要期間은 42.5 ± 4.7 일이었으며, rat당 發生된 腫瘍塊의 數는 平均 3.4 ± 1.2 개이었다. compound 48/80 投與群에서는 DMBA 單獨投與群보다 腫瘍의 發生이 有意하게 促進되었으나 腫瘍塊의 數는 거의 同一하게 觀察되었다. 이와 같은 腫瘍發生率과 發生期間에 대해 Murad 및 Von Haam²³은 DMBA 單獨投與群의 腫瘍發生率이 90% 이상이고, 腫瘍의 發生期間은 49일이라고 하였지만 Carter 및 Carter³⁰는 64일이라고 한 바 있어 本 研究의 結果와는 다소의 差異가 認定되었다.

Mammary carcinoma의 發癌에 따른 肥滿細胞의 分布狀況에 관한 研究는 報告된 바 없지만 本 研究에서는 Carter 및 Carter³⁰의 분류에 따라 hyperplasia, atypical hyperplasia와 carcinoma로 구분하여 觀察하였던 바 肥滿細胞는 腫瘍發育에 따라 增加하는 경향이였으며, compound 48/80投與群에서는 DMBA 單獨投與群에 비해 肥滿細胞의 數가 有意하게 減少되었다. 이와 같이 發癌過程에 따라 肥滿細胞가 多數 出現하는 것은 Tanooka 등²²이 觀察한 바와 같이 肥滿細胞가 腫瘍發生의 初期에 體內 防禦機構로서 腫瘍發育의 抑制作用이 일어나는 것으로 思料되었다. 그리고 carcinoma의 發育에 따른 肥滿細胞의 數의 變化를 初期, 中期 그리고 後期로 나누어 觀察하였던 바 DMBA 單獨投與群에서는 各各 78.7 ± 8.2 cells, $350. \pm 21.0$ cells, 76.3 ± 8.9 cells로 나타났으며, compound 48/80 投與群에서도 DMBA 單獨投與群과 거의 類似한 所見으로 나타났다. 또한 腫瘍組織의 周邊에 纖維芽細胞, 肥滿細胞와 함께 많은 好酸球가 出現하였고, 皮下 肥滿細胞의 數의 增加가 認定되었다. 이와 같은 肥滿細胞의 數의 減少는 Mihaly 및 Istvan⁴⁶이 皮下移植한 Yoshida sarcoma에서 觀察된 所見과 일치하였다.

以上の 結果에서 나타난 發癌에 따른 肥滿細胞의 數의 變動은 肥滿細胞가 自然防禦機構에 重要な 役割을 함과 동시에 腫瘍發育을 抑制시키는 것으로 思料되었다. 따라서 肥滿細胞의 腫瘍發育에 대한 억제기전을 지속적으로 더 연구해야 할 것으로 판단되었다.

結 論

發癌過程에 따른 乳腺組織內 肥滿細胞의 分布狀況을

알아보기 위하여 DMBA를 투여한 Wistar系 rat의 腫瘍發生에 따른 乳腺組織內에 出現하는 肥滿細胞의 分布狀況과 數의 變動을 光學顯微鏡의으로 觀察하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

正常對照群에서는 全 實驗期間을 통하여 腫瘍이 發生되지 않았으나 DMBA 單獨投與群에서는 腫瘍發生率이 100%였고, 腫瘍發生의 平均 所要期間이 42.5 ± 4.7 일이었으며, rat당 發生된 腫瘍塊는 平均 3.4 ± 1.2 개이었다. 腫瘍의 發生部位는 頸部 乳腺組織과 胸部 乳腺組織에서 주로 發生되었으며, mammary carcinoma의 組織學的 所見은 모두 adenocarcinoma이었다. 正常對照群의 乳腺內 肥滿細胞分布狀況은 脂肪組織內와 腺腔間 結合組織內에 주로 分布하였으며, DMBA 單獨投與群에서도 脂肪組織內와 腫瘍組織周圍의 結合組織內에 分布하였으나 腫瘍이 發生된 隣接皮下結合組織內와 腫瘍內의 腫瘍細胞間에서도 많은 肥滿細胞가 觀察되었다.

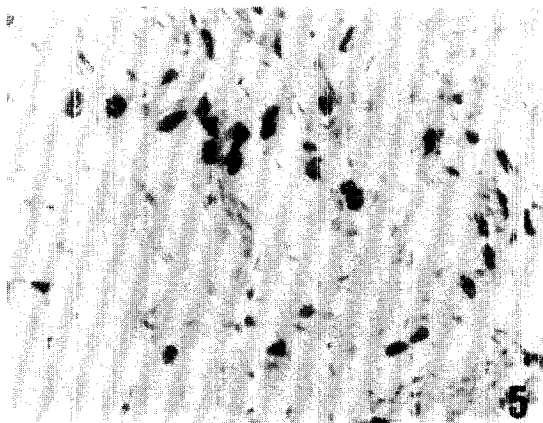
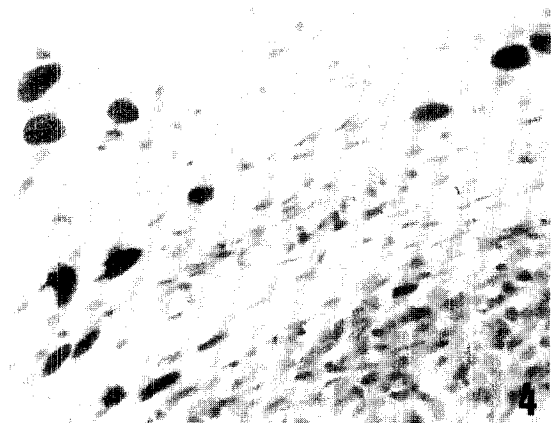
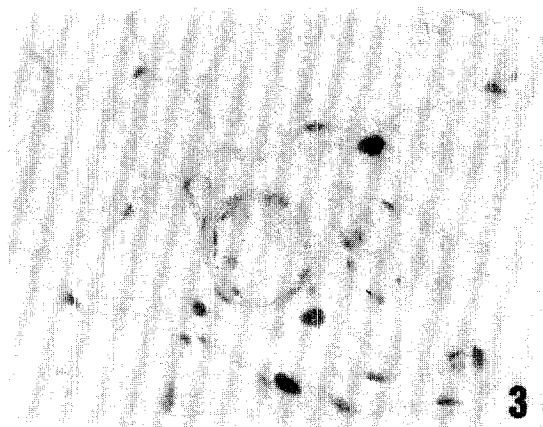
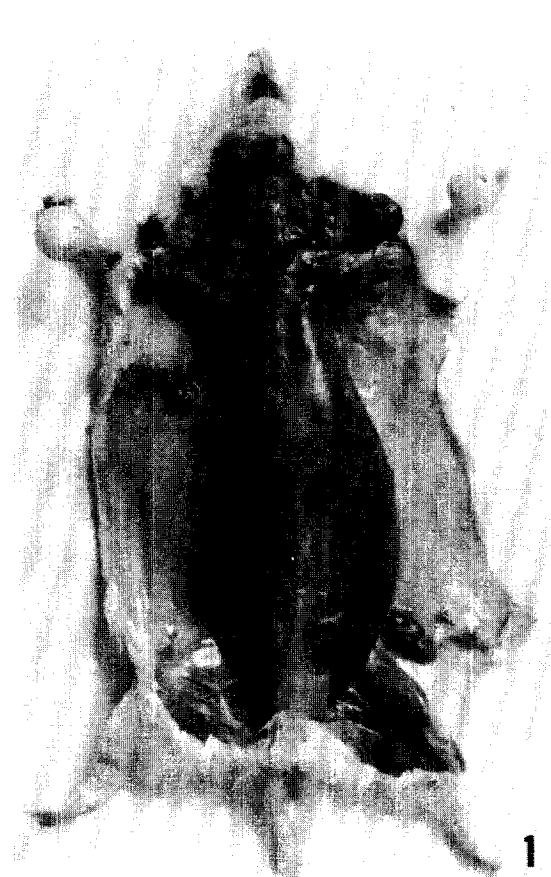
發癌過程에 따른 肥滿細胞의 分布狀況을 hyperplasia, atypical hyperplasia 그리고 carcinoma로 分類하여 조사하였던 바, 正常對照群의 乳腺周圍에 分布한 肥滿細胞의 數는 45.3 ± 3.4 cells이었으나 DMBA 單獨投與群에서는 각각 50.2 ± 4.9 cells, 126.7 ± 10.5 cells 그리고 340.3 ± 19.2 cells로 觀察되었다. 그리고 carcinoma의 發育에 따른 數의 變化는 初期, 中期, 및 分期로 나누어 肥滿細胞의 數의 變動을 觀察하였던 바 각각 78.7 ± 8.2 cells, 350.7 ± 21.0 cells, 그리고 76.3 ± 8.9 cells로 觀察되었으며, 腫瘍組織의 周邊에 纖維芽細胞, 肥滿細胞와 함께 많은 好酸球가 出現하였고, 皮下 肥滿細胞의 數의 增加도 認定되었다.

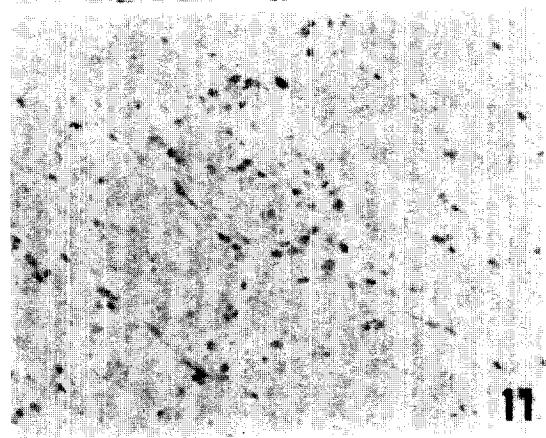
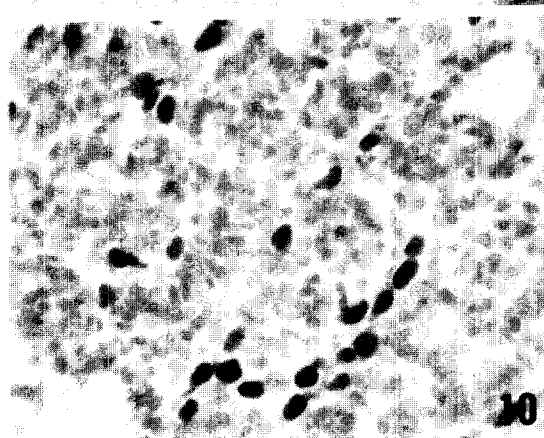
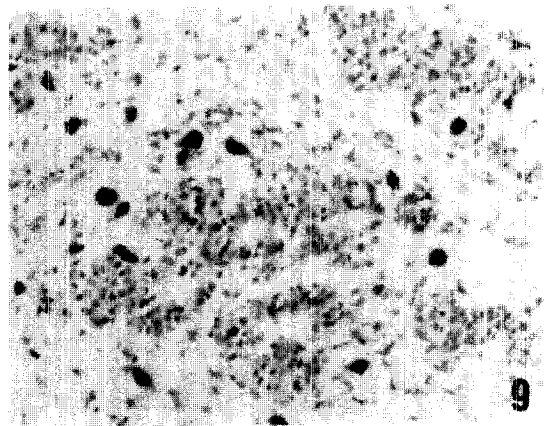
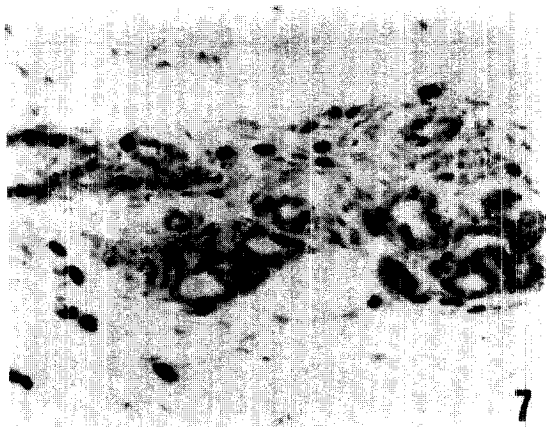
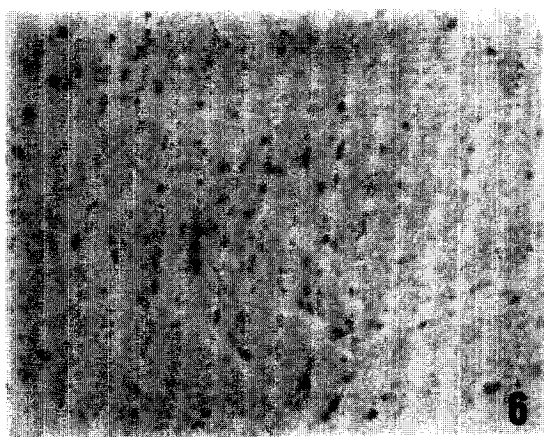
腫瘍組織에 따라 hyperplasia時에는 乳腺淋巴節內에 肥滿細胞가 거의 認定되지 않았으나 atypical hyperplasia時에 乳腺淋巴節의 肥厚와 함께 肥滿細胞가 多數 分布되어 있는 것이 觀察되었으며, 實驗群間의 큰 差異는 認定되지 않았다. 한편 腫瘍組織內에 出現하는 肥滿細胞는 크고 橢圓型으로 核이 작으며 비해 乳腺淋巴節에 出現한 肥滿細胞는 圓型이고 작으며 核이 큰 것으로 보아 이 肥滿細胞는 hematopoietic stem cell 由來인 것으로 생각되었다.

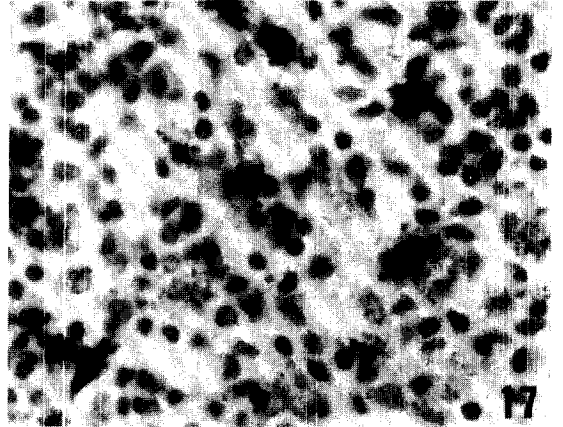
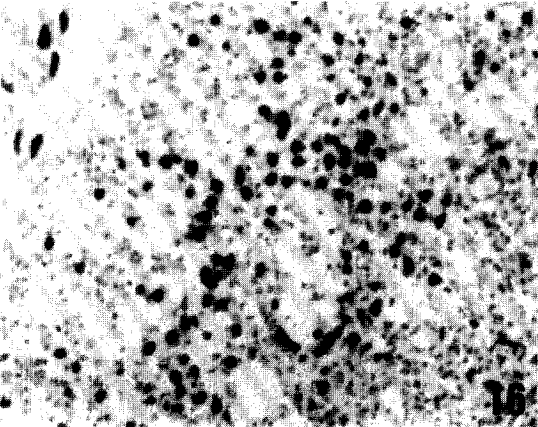
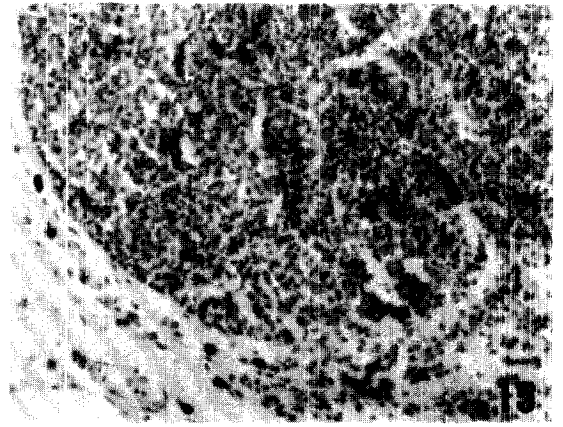
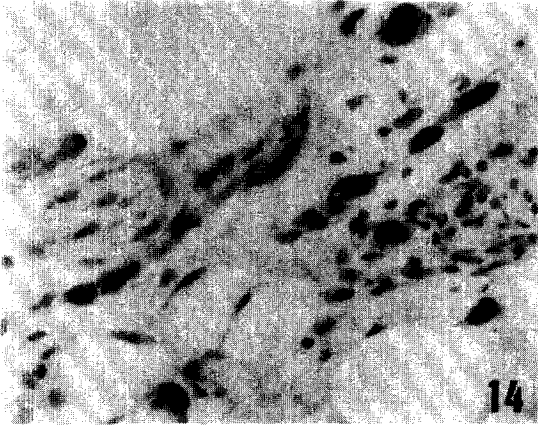
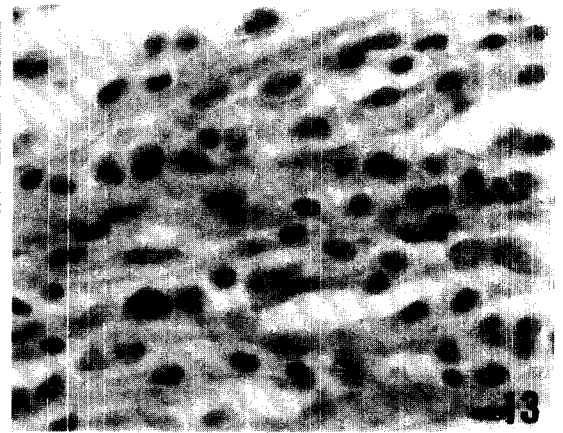
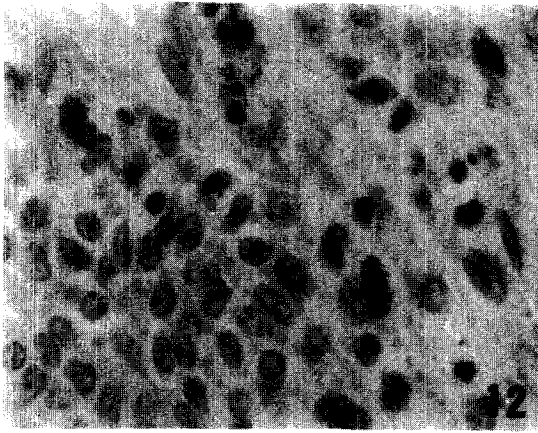
以上の 結果에서 나타난 腫瘍發育에 따른 肥滿細胞의 數의 變動은 肥滿細胞가 自然防禦機構에 重要な 役割을 함과 동시에 腫瘍發育을 抑制시키는 것으로 思料되었다.

Legends of figures

- Fig 1.** Macroscopical appearance of mammary carcinoma in Wistar rat. The masses of DMBA-induced mammary carcinoma are located in the cervical, thoracic and inguinal mammary gland.
- Fig 2.** Light micrograph showing adenocarcinoma of the mammary gland in the DMBA treated rat. H-E. $\times 20$.
- Fig 3.** Light micrograph showing mast cells in the adipose tissues in the normal rat mammary gland. Toluidine blue. $\times 100$.
- Fig 4.** Light micrograph showing mast cells in the connective tissue adjacent to the periphery of the tumor cell mass in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 200$.
- Fig 5.** Light micrograph showing mast cells in the subcutaneous tissue in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 100$.
- Fig 6.** Light micrograph showing mast cells among the tumor cells in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 50$.
- Fig 7.** Light micrograph showing the mast cells within peripheral tissue of the hyperplasia in the mammary tumor in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 50$.
- Fig 8.** Higher magnification of the mast cell in Figure 7. $\times 500$.
- Fig 9.** Light micrograph showing the normal mast cells in the atypical hyperplasia of the tumor development in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 50$.
- Fig 10.** Light micrograph showing the normal mast cells in the stroma of the carcinoma in early development in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 100$.
- Fig 11.** Light micrograph showing the normal and degranulated mast cells in the stroma of the carcinoma in mid development in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 20$.
- Fig 12.** Light micrograph showing the degranulated mast cells in the stroma of the carcinoma in late development in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 200$.
- Fig 13.** Light micrograph showing the mast cells and eosinophils within the peripheral tissue of the mammary carcinoma in the DMBA treated rat. H-E. $\times 200$.
- Fig 14.** Light micrograph showing the dermal mast cells in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 100$.
- Fig 15.** Light micrograph showing in the mammary lymph nodes on the hyperplasia of mammary tumor development, mast cell is not seen in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 20$.
- Fig 16.** Light micrograph showing the mast cells in the mammary lymph node on the atypical hyperplasia of mammary tumor development in the DMBA treated rat. Toluidine blue. $\times 20$.
- Fig 17.** Light micrograph showing the degranulated mast cells in the mammary lymph nodes on the atypical hyperplasia of the tumor development in the compound 48/80 treated rat. Toluidine blue. $\times 100$.







参 考 文 献

1. Ham AW. *Histology*. Sixth ed. JB Lippincott Company. Philadelphia and Toronto 1969;250~257.
2. Audry C. Über mastzellen (cellules isoplastiques). *Monatsh F Prak Dermat* 1896;15:394~404.
3. Pappenheim A. Über mastzellen. *Folia haematol* 1908;5:156~159.
4. Downey H. The development of histogenous mast cells of adult guinea pig and cat, and the structure of the histogenous mast cells of man. *Folia haematol* 1913;16:49~74.
5. Spicer SS, Simson, AV, Farrington JE. Mast cell phagocytosis of red blood cells. *Am J Path* 1975;80:481~498.
6. Morales CR. Argentaffin and migrating mast cells in the bovine gall bladder epithelium. *Anat Anz Jena* 1983;154:419~423.
7. Tizard IR. *An introduction to veterinary immunology*. WB Saunders company. Philadelphia 1977;260~268.
8. 佐伯清美・肥満細胞 脱顆粒：細胞運動と細胞骨格。蛋白質核酸酵素(臨時報刊) 1983;28:543~554.
9. Otani I, Conrad DH, Carlo, JR, et al. Phagocytosis by rat peritoneal mast cells: Independence of IgE Fc-mediated and C₃-mediated signals. *J Immunol* 1982;129:2109~2112.
10. Schwartz LB, Austen KF. Structure and function of the chemical mediators of mast cells. *Prog Allerg* 1984;34:271~321.
11. Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF. Basophils and mast cells: Morphologic insights into their biology, secretory patterns and function. *Prog Allerg* 1984;34:1~141.
12. Michels NA. The mast cells. In: Downey. Handbook of hematology, PB Hoeber Inc, New York *Ann NY Acad Sci* 1963;103:235~372.
13. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntniss der grannlierten bindegewabzellen und der eosinophilen leucozyten. *Arch Anat Physiol* 1879;166~169.
14. Cawley EP, Hoch-Ligeti C. Association of tissue mast cells and skin tumors. *Arch Dermatol* 1961;83:146~150.
15. Westphal E. Über mastzellen: In *farbenalytische untersuchungen*, EP ed, Hirschwald 1891;17~41.
16. Sylvén B. Ester sulphuric acids of high molecular weight and mast cells in mesenchymal tumors. *Acta Radiol* (suppl) 1945;59:93~99.
17. Hartveit F. Mast cells and metachromasia in human breast cancer: Their occurrence, significance and consequences: A preliminary report. *J Path* 1981;134:7~11.
18. Farnoush A, McKenzie IC. Sequential histological changes and mast cell response in skin during chemically-induced carcinogenesis. *J Oral path* 1983;12:300~306.
19. Dabbous MKh, Woolley DE, Haney L, et al. Host mediated effectors of tumor invasion: Role of mast cells in matrix degradation. *Clin Exp Metast* 1986;4:141~152.
20. Csaba G, Acs T, Horvth, et al. Genesis and function of mast cells: Mast cell and plasmacyte reaction to induced, homologous and heterologous tumors. *Br J Cancer* 1961;15:327~335.
21. Burtin C, Ponvert C, Fray A, et al. Inverse correlation between tumor incidence and tissue histamine levels in W/W^v, W^v/+, and +/+ mice. *JNCI* 1985;74:671~674.
22. Tanooka H, Kitamura Y, Sado T, et al. Evidence for involvement of mast cells in tumor suppression in mice. *JNCI* 1982;69:1305~1309.
23. Murad TM, Von Haam E. Studies of mammary carcinoma induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene administration. *Cancer Res* 1972;32:1404~1415.
24. Holmgren H, Wohlfart G. Mast cells in experimental rat sarcomas. *Cancer Res* 1949;7:686~691.
25. Fisher ER, Fisher B. Role of mast cells in tumor growth. *Arch Path* 1965;79:185~191.
26. Ionov ID. Influence of inhibitor of mast-cell activity on carcinogenesis in rats. *Int J Cancer* 1988;41:777~778.
27. Lillie RD. *Histopathologic technic and practical histochemistry*. 3rd ed, McGraw-Hill Book Company, New York Toronto 1965;44~45.
28. Sydno KI, Butenandt O, Brillantes FP, et al. Race-strain factors related to hydrocarbon-induced mammary cancer in rats. *JNCI* 1962;29:805~814.

29. Goldman PR, Vogel WH. Striatal dopamine-stimulated adenylate cyclase activity reflects susceptibility of rat to 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumor development, *carcinogenesis*. 1984;5:971~973.
30. Carter JH, Carter HW. Adrenal regulation of mammary tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats: Histopathology of mammary tumor. *Cancer Res* 1988;48:3808~3815.
31. Rees PH, Hillier, K, Church MK. The secretory characteristics of mast cells isolated from the human large intestinal mucosa and muscle. *Immunol* 1988;65:437~442.
32. Lee TDG, Swieter M, Bienenstock J, et al. Heterogeneity in mast cell population. *Clin Immunol Rev* 1985;4:143~149.
33. Ginsberg H, Olson EC, Huff TF, et al. Enhancement of mast cell differentiation in vitro by T cell factors. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 1981;66:447~458.
34. Haig DM, McKee TA, Jarrett EEE, et al. Generation of mucosal mast cells is stimulated in vitro by factor derived from T cells of helminth-infected rats. *Nature* 1982;300:188~190.
35. Nakano T, Sonoda T, Hayashi C, et al. Fate of bone marrow-derived cultured mast cells after intracutaneous, intraperitoneal and intravenous transfer into genetically mast cell deficient W/W^v mice: Evidence that cultured mast cells can give rise to both connective tissue type and mucosal mast cells. *J Exp Med* 1985; 162: 1025~1032.
36. Fawcett DW. An experimental study of mast cell degranulation and regeneration. *Anat Rec* 1955;121:29~51.
37. Farnoush A, Mckenzie IC. Proliferation of mast cell in normal and DMBA-treated mouse skin. *J Oral Path* 1984;13:359~365.
38. Ginsberg H, Lukanoff D. The in vitro differentiation of mast cells: Cultures of cells from immunized mouse lymph nodes and thoracic duct lymph on fibroblast monolayers. *J Cell Biol* 1967;35:685~697.
39. Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H, et al. Spleen colony-forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature* 1981;291:159~160.
40. Razin E, Cordon-cardo C, Good RA. Growth of a pure population of mouse mast cells in vitro with conditioned medium derived from concanavalin A-stimulated splenocytes. *Proc Natn Acad Sci USA* 1981;28:2559~2561.
41. Schrader I, Lewis S, Clark-Lewis I, et al. The persisting(P) cell: Histamine content, regulation by a T cell-derived factor, origin from a bone marrow precursor, and relationship to mast cells. *Proc Natn Acad Sci* 1981;78:323~327.
42. Nagao K, Yokoro K, Aaronson S. Continuous lines of basophil/mast cells derived from normal mouse bone marrow. *Science* 1981;212:333~335.
43. Dabbous MKh, Walker R, Haney L, et al. Mast cells and matrix degradation at sites of tumors invasion in rat mammary adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1986;54:459~465.
44. Hartveit F, Thoresen S, Tangen M, et al. Mast cell changes and tumor dissemination in human breast carcinoma. *Invas Metast* 1984;4:146~155.
45. Poole TJ, Zetter BR. Stimulation of rat peritoneal mast cell migration by tumor-derived peptides. *Cancer Res* 1983;43:5857~5861.
46. Mihaly S, Istvan S. Tumor inhibition and mast-cell reaction. *Magyar Onkologia* 1964;4:193~199.