

## 総 説

## 上皮性腫瘍による異所性の骨と軟骨の誘導

畠 山 節 子 佐 藤 方 信

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座

(主任: 佐藤 方信教授)

〔受付: 1993 年10月29日〕

〔受理: 1993 年11月24日〕

**Key words** : heterotopic ossification, cartilage formation, BMP, epithelial neoplasms, adenocarcinoma

## 1 はじめに

様々な誘因により軟部組織に骨あるいは軟骨が形成されることがある。これらの異所性の骨あるいは軟骨形成(以下、骨・軟骨形成とする)を引き起こす要因には、壊死などの退行性病変、外傷や炎症、および腫瘍があげられる<sup>1)</sup>。腫瘍に伴う骨・軟骨形成のなかで、骨肉腫や軟骨肉腫、あるいは奇形腫といった骨性腫瘍や軟骨性腫瘍または混合腫瘍組織はもともと骨あるいは軟骨を形成する潜在能力を持つ細胞由来の腫瘍であることから、腫瘍組織内に骨や軟骨が形成されることは不思議ではない。事実、これらの腫瘍内には種々の程度に未熟な骨あるいは軟骨が観察される。このような所見は腫瘍が由来する細胞の生物学的特性のあらわれであり、病理組織診断の基準となる。

一方、非骨性腫瘍および非軟骨性腫瘍内に骨・軟骨形成現象がまれにおこる。様々な非骨性・非軟骨性腫瘍に伴う骨・軟骨形成の症例が

報告されているが、そのほとんどは上皮性腫瘍と、神経組織および中皮由来の腫瘍である。非骨性・非軟骨性腫瘍組織内にどのようなメカニズムで骨や軟骨が出現するのか理解しがたいため、これらは古くから研究者の興味を引いている<sup>2)</sup>。現在までに、胃癌、最近では直腸癌や乳癌に伴う異所性の骨形成に関する総説<sup>3-5)</sup>も書かれている。本稿では異所性の骨・軟骨形成に伴う非骨性・非軟骨性腫瘍の中で、とくに骨・軟骨形成のみられた上皮性腫瘍の最近の症例を検討し、骨・軟骨形成メカニズムについて若干の考察を加える。

## 2 異所性の骨形成

## 1) 異所性の骨形成を伴う上皮性腫瘍

上皮性の腫瘍組織内に骨が形成されることはまれであり、現在までに骨形成が観察された症例も特定の部位に発生する腫瘍に限られている。これらの多くは胃、回腸、結腸、直腸などの消化管<sup>3,4,6-9)</sup>の管腔組織、腎<sup>10,11)</sup>、膀胱<sup>12,13)</sup>、前

Heterotopic ossification and cartilage formation induced by epithelial neoplasms.

Setsuko HATAKEYAMA, and Masanobu SATOH

(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020 Japan)

岩手県盛岡市内丸19番1号 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 18: 181-188, 1993

立腺<sup>14)</sup>、卵巣<sup>15)</sup>などの泌尿生殖器、膵<sup>16-19)</sup>、乳腺<sup>5, 20)</sup>、唾液腺<sup>21-23)</sup>などの外分泌腺、そして肝<sup>24)</sup>、さらに肺<sup>25)</sup>や気管支<sup>26, 27)</sup>に発生する腫瘍である。それらの上皮性腫瘍の組織型は、胃では印環細胞癌などの腺癌<sup>3, 6)</sup>や良性のポリープ<sup>28)</sup>で、その他の消化管の場合でも、ほとんどのものが腺癌である<sup>4)</sup>。直腸の juvenile polyp, tubular adenoma, tubulovillous adenoma<sup>4)</sup>などの良性腫瘍内にも骨形成が生じることがある。泌尿生殖器では、腎の腎細胞癌や papillary transitional carcinoma<sup>11)</sup>、膀胱の移行上皮癌<sup>12, 13)</sup>、ごくまれに扁平上皮癌や未分化癌<sup>12)</sup>、前立腺に生じた腺癌<sup>14)</sup>、卵巣の papillary serous cyst adenocarcinoma<sup>15)</sup>、外分泌腺では乳腺の腺癌<sup>5, 20)</sup>などがあり、その他膵の膵管癌<sup>16, 19)</sup>、solid and cystic tumor<sup>17)</sup>、papillary cystic neoplasm<sup>18)</sup>、唾液腺の良性腫瘍である多形性腺腫<sup>21-23)</sup>などが報告されている。さらに、肝の肝細胞癌<sup>24)</sup>、肺の腺癌<sup>25)</sup>、気管支の腺腫<sup>26)</sup>やカルチノイド<sup>27)</sup>にも異所性の骨形成が起こる。このように異所性の骨形成をおこす腫瘍の多くが印環細胞癌やその他の腺癌などで、分泌能を持つ細胞で構成される腫瘍であることが特徴と言える。

異所性の骨形成の出現頻度に関する臨床例の報告はほとんどみられず、わずかに直腸の腺癌で 0.4% 以下と報告されているのみである<sup>8)</sup>。一方、実験的誘発癌では比較的高頻度で異所性の骨形成が観察されている<sup>29, 30)</sup>。N-メチル-N-ニトロソウレア (MNU) を飲料水に溶解して F 344 雄ラットに 25 週間経口投与後、腺胃部に発生させた腺癌では、31.3% の高い出現頻度で異所性の骨形成が観察されている<sup>29)</sup>。Werner 等<sup>30)</sup>は胃の部分切除を行った後、胃粘膜と十二指腸あるいは回腸を吻合したラットに、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNG) を含む飲料水を与えた結果、53% に腺癌あるいは adenomatous hyperplasia が誘発され、これらの 16% に異所性の骨形成が生じていた。しかしながら癌化あるいは過形成性の変化を起こさなかった粘膜

部位には骨形成は生じなかったことから、異所性の骨形成能の獲得と癌化あるいは過形成が生じる過程との間には何らかの関連性が示唆される。

## 2) 異所性の骨形成は転移巣にも生じる

悪性腫瘍はしばしば、所属リンパ節、肺、肝、あるいは骨髄組織などへ転移をおこす。異所性の骨形成は原発巣と転移巣の両方に生じる症例と、どちらかの一方にのみ生じる症例があるが、原発巣と転移巣の両方に骨が形成される症例は少ない。現在までに直腸の腺癌の原発巣とその肺転移巣の両方に骨が形成された 1 例が報告されているのみである<sup>6)</sup>。他方、臓器あるいはリンパ節に転移がみられたものでは、胃腺癌の肺<sup>6)</sup>、横行結腸腺癌の腋窩リンパ節<sup>31)</sup>、甲状腺濾胞癌の頸部リンパ節<sup>32)</sup>などの転移巣に骨が形成された症例が報告されている。膀胱癌の腹直筋転移巣<sup>12)</sup>や気管支に生じた腺癌が大腿部骨格筋<sup>33)</sup>など、筋組織への転移巣にのみ骨形成がみられた症例も報告されている。特殊な例として、癌細胞が骨髄に浸潤増殖した場合、癌細胞が海綿骨の髄腔に瀰漫性に浸潤する播種性骨髄癌症が生じることがあるが、この際、一般的には骨吸収が起こるが、それとは逆に、顕著な骨形成が起こり大理石骨病様骨硬化をきたすことがある。このような症例は胃癌に多く見られる<sup>34, 35)</sup>。これらの症例から言えることは、骨が形成されるには腫瘍（癌細胞）側の要因だけではなく、腫瘍細胞が増殖している“場”も重要な要因となるということである。たとえば、そこに存在する細胞の種類や血管の多寡などが影響を与えると考えられる。胃の腺癌の骨髄転移の場合では、骨髄には単球顆粒球系列が存在するので、ほとんどの場合はこの系列から生じる単球あるいは破骨細胞によって骨が吸収されると考えられるが、何らかの刺激によって間質幹細胞系列の osteoprogenitor cells<sup>36)</sup> が活性化されて顕著な骨形成がおこるのではないかと考えられる。また、筋組織は異所性の骨形成に感受性の高い組織と報告されている<sup>37)</sup>。血管は osteoprogenitor cells の供給路である。

### 3) 異所性に形成される骨組織の組織学的特徴

異所性に形成される骨は、ほとんどの症例において正常な骨組織に比べて未成熟な形態を示している。骨組織は腫瘍内あるいは腫瘍周囲の密な結合組織内に形成される。そして多くの場合腫瘍細胞がこれに近接して存在する。また、形成された骨組織は周囲が類骨で取り囲まれ、類骨辺縁には骨芽細胞が配列し、骨質は骨細胞を含む未熟な woven bone である<sup>6,25)</sup>。さらに、膀胱の移行上皮癌<sup>13)</sup>や唾液腺の多形性腺腫<sup>22)</sup>では層板骨も観察され、気管支のカルチノイド<sup>27)</sup>や甲状腺癌のリンパ節転移巣<sup>32)</sup>などでは形成された骨組織のなかに骨髄が観察された。

### 4) 異所性の骨形成のメカニズム

異所性の骨は出血壊死巣に近接して形成されることもあって、壊死や炎症との関連性が疑われ、これらが異所性の骨形成の成因として考察されてきた。しばしば異所性の骨形成を伴う腫瘍組織内には、腫瘍細胞の増殖と炎症との繰り返しによって生じた壊死が存在する。Rhone と Horowitz<sup>6)</sup>の報告では、検索した5例のうち原発巣に骨が形成された2例の胃腺癌では壊死部が認められる。しかし、転移巣に骨形成が生じた3例の転移巣腫瘍組織内に壊死は存在せず、壊死巣の存在にかかわらず骨形成が生じることが示された。このことから腫瘍組織内の壊死は異所性の骨形成の成因とは考えられない。しかし、腫瘍内の長期にわたる壊死・変性が骨形成の誘因として作用することは容易に予想される。

上皮性腫瘍組織内の骨芽細胞の由来として、上皮性の腫瘍細胞自身が間葉系細胞である骨芽細胞に化生する可能性も考えられるが腫瘍細胞と骨芽細胞との間の移行形態を示す細胞が電子顕微鏡的に観察されないことから<sup>38)</sup>、この説は否定される。多くの研究者は異所性の骨形成は上皮性の腫瘍細胞が間質の間葉系細胞を骨芽細胞に分化誘導することによって生じると考えている<sup>4,6,11,19,32,33)</sup>。この現象を小林<sup>39)</sup>は上皮性腫瘍細胞による組織誘導と述べた。著者らも含めて一部の研究者は、さらに上皮性の腫瘍細胞が産

生するある種の物質が間質の線維芽細胞、あるいは血流により運ばれてきた未分化間葉系細胞を骨芽細胞に分化させ、これらの骨芽細胞が骨組織を形成すると考えた。この上皮性の腫瘍細胞が産生する骨を誘導する因子は、以前からその存在が推測されていたが、その因子の具体的な解明はされていなかった<sup>4,6,11,31)</sup>。

### 5) 骨形成活性因子

最近、著者らはヒト唾液腺由来腺癌細胞株で、ヌードマウスに異種移植することにより形成される腫瘍組織内に常に異所性の骨・軟骨形成を誘導する細胞株 (HSG-S8) を分離した<sup>40)</sup>。この細胞は皮下に移植すると骨を形成し (Fig.1), 筋組織内に移植すると骨と軟骨形成を誘導する (Fig.2, Table 1)。その後 HSG-S8 細胞は骨形成因子 (Bone Morphogenetic Protein-2 = BMP-2) の遺伝子を発現しており、培地中にこの蛋白質を分泌していることが明らかにされた<sup>41)</sup>。ヌードマウスに形成された移植腫瘍内の骨組織の形態は、今まで述べてきた上皮性腫瘍に生じる異所性の骨とよく類似している。骨組織は骨細胞を含む woven bone で、その周辺は類骨からなり、移植された腫瘍細胞に近接して存在するか、密な結合組織内に認められる。抗 BMP 抗体を用いて移植組織について免疫組織化学的染色を行った結果、一部

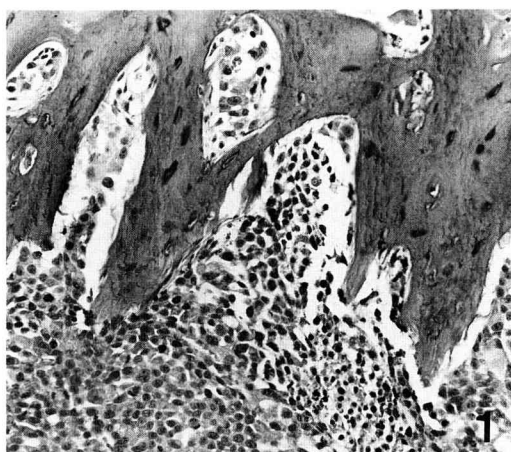
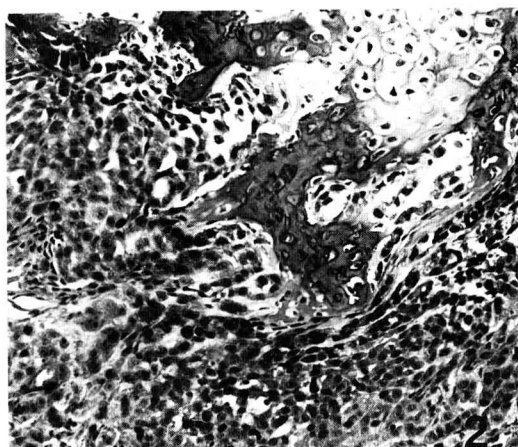


Fig.1 Heterotopic ossification in the tumors formed by HSG-S8 cells subcutaneously injected into a nude mouse. x 300, H-E stain.



**Fig. 2** Heterotopic bone and cartilage formation in the tumor formed by HSG-S8 cells. x 300, H-E stain.

**Table 1** The heterotransplantation of HSG-S8 cells

Injection site	Take rate*	No. of tumors with	
		bone cartilage and bone	
s. c.	7/8	7	0
i. m.	5/5	0	5

Cells ( $10^7$ ) were injected and tumors induced by injected cells were removed 3 weeks later.

\*The number of mice in which injected cells formed tumors / the number of mice into which HSG-S8 cells were injected subcutaneously (s.c.) or intramuscularly (i.m.)

の腫瘍細胞の細胞質が陽性を示し、HSG-S8細胞はヌードマウス移植系においてもBMPを産生していることが示された<sup>41)</sup>。これらの事実はある種の上皮性腫瘍に伴う異所性の骨形成の発生機転に関して重要な示唆を与えてくれる。すなわち、BMPは従来の臨床例や実験結果からその存在が想定されていた上皮性の腫瘍細胞が産生する骨誘導因子の条件を満たすことができる。今後、異所性の骨形成を伴う上皮性腫瘍に遭遇した際に、BMPの遺伝子が発現しているのかどうかを検索することにより、BMPが異所性の骨形成の第一義的な誘導因子であるかどうかが明らかになるとと思われる。

BMPにはBMP-1からBMP-8までのサブタイプが見いだされており、BMP-2からBMP-8はTGF- $\beta$  familyに属している<sup>42-45)</sup>。これらの中で、BMP-2と-7は単独で骨形成活性作用を持つことが確かめられてい

る<sup>44, 46)</sup>。上皮性腫瘍細胞が産生する骨誘導因子は、既知の骨基質から見いだされたものとは異なるのかどうか、あるいは異所性の骨組織を伴う上皮性腫瘍の組織型によって、産生しているBMPのサブタイプが異なるのかどうかなどは非常に興味深い点であり、今後明らかにされるであろう。

移植された膀胱粘膜には骨誘導活性が認められることはHugginsの研究<sup>48)</sup>で広く知られているが、その他の消化管粘膜、膵、甲状腺組織などでは、移植実験は検討されていない。Hirota 等<sup>29)</sup>のMNUによる胃癌の誘発実験では、ラットの胃粘膜には骨誘導活性はなく、過形成あるいは癌化病変に骨誘導活性がみられた。しかし、宮入<sup>47)</sup>の研究では、ラットの腹壁皮下に埋植された胃粘膜は再生し反転癒合して嚢腫をつくり、その粘膜上皮下に板状の骨が誘導された。異所性の骨形成を伴う上皮性腫瘍の母組織は潜在的に骨誘導活性を有しており、なんらかの適切な条件下で骨誘導活性が発現すると考えられる。たとえば再生や過形成あるいは癌化などによる細胞増殖に伴い、活性が発現する可能性が考えられる。

HSG-S8細胞は唾液腺由来の腺癌細胞で、グルコサミノグリカン産生能も高い<sup>49)</sup>。このことは、胃粘膜などの粘液あるいは他の蛋白質の分泌産生能が高い腺上皮に由来する腫瘍で異所性の骨形成が見られることと符合する。骨形成因子の遺伝子発現とグルコサミノグリカンの合成に関する遺伝子の発現との間に関連性があるのかどうか解明されなければならない興味ある問題である。これらは、上皮細胞が産生する骨誘導因子の遺伝的解析によって明らかにされるであろう。

### 3 異所性の軟骨形成

#### 1) 異所性の軟骨形成を伴う上皮性腫瘍

異所性の軟骨形成を伴う上皮性腫瘍は乳腺の腺癌<sup>5, 50)</sup>と唾液腺の多形性腺腫<sup>21-23)</sup>に限られる。乳腺の腺癌には骨様、類骨様、軟骨様、あるいは横紋筋様組織などの様々な化生的変化がおこ

るが、軟骨様組織はの中で最も一般的である<sup>50)</sup>。異所性に形成される軟骨組織は種々の程度に未熟な硝子軟骨や線維軟骨である<sup>21~23)</sup>。しばしばこのような軟骨に接して骨が形成されることがあり<sup>21)</sup>、まれに内軟骨性骨化の形態を示すこともある。

## 2) 異所性の軟骨形成のメカニズム

異所性の軟骨・骨形成はまとめて議論されることが多いが、小林<sup>39)</sup>は、両者の形成メカニズムは明らかに異なると述べている。著者らはこの違いを異所性の軟骨形成では骨形成の場合と異なり、腫瘍細胞自身が軟骨細胞に化生する可能性が考えられる点にあると考えている。乳腺や唾液腺の腺房部や導管の一部には、筋上皮細胞という筋原性の性状を有する上皮細胞が存在する。この細胞は唾液腺の多形性腺腫の組織構成に重要な役割を担い、多形性腺腫に特徴的な硝子様成分、粘液成分そして軟骨成分は腫瘍性の筋上皮細胞が関与して形成されるとされている<sup>51)</sup>。ごく最近、Huang 等<sup>52)</sup>は、この腫瘍性筋上皮細胞は neuron specific enolase や glial fibrillary acidic protein, S 100 蛋白などが陽性であることから、神経外胚葉に由来すると述べている。一方、神経外胚葉組織からはごく低い頻度で軟骨細胞が分化することが実験的に証明されている。ウズラ胚の neural crest から得られたクローンの大部分がニューロン (87%)、シュワン細胞 (37%) に分化するが、残りはメラノサイト (2%) に、ごく一部のものは軟骨細胞に分化する<sup>53)</sup>。この事実は、神経外胚葉の未分化な細胞は軟骨細胞への分化能を有していることを示している。この筋上皮細胞の神経外胚葉由来説はまだ充分確立されていないが、筋上皮細胞は軟骨細胞に分化する能力を潜在的に持っていることが推察される。乳腺の腺癌にみられる骨様、類骨様、軟骨様あるいは横紋筋様組織などの化生においても筋上皮細胞が関与している可能性が考えられる。異所性の軟骨形成には、これらの腫瘍細胞自身が持っている「軟骨細胞に分化し得る」潜在的な分化能が重要と思われる、このような潜在能をもつ細胞に由来す

る腫瘍に、異所性の軟骨形成が起こるのではないだろうか。

草深ら<sup>54)</sup>、Yang 等<sup>55)</sup>と Hatakeyama 等<sup>56)</sup>は抗 BMP 抗体を用いて、唾液腺に発生した多形性腺腫について、BMP の局在を免疫組織学的に検討したところ、BMP は軟骨様部の腫瘍細胞ばかりでなく、腺腔構造の内層の luminal cells や充実性増殖部の腫瘍細胞などにも陽性であることが明らかとなった。これらの腫瘍細胞が産生する BMP が、パラクリン的に周囲の腫瘍性筋上皮細胞に作用し軟骨細胞へ分化誘導するのではないかと考えられる。さらに草深ら<sup>54)</sup>は RT-PCR 法により、唾液腺腫瘍の中で、多形性腺腫に特異的に BMP-2 mRNA が過剰に発現していることを報告している。唾液腺腫瘍の中で、軟骨形成が観察されるのは多形性腺腫のみであり BMP の発現が深く関連していることが示唆される。乳腺の一部の腫瘍細胞も、BMP あるいは BMP 様物質を産生し、局所的に分泌しているのではないと思われる。これらのことから、おそらく乳腺と唾液腺腫瘍の一部では腫瘍細胞が軟骨を誘導する BMP あるいは BMP 様物質を産生分泌するとともに、その一部は BMP の作用を受けて軟骨細胞に化生し、異所性の軟骨を形成すると考えられる。

## 4 BMP-2 は骨も軟骨も誘導する

リコンビナント (r) BMP-1 と rBMP-3 は軟骨組織を、rBMP-2, rBMP-4, rBMP-5, rBMP-7 は骨・軟骨組織を誘導する能力のあることが明らかにされている<sup>2)</sup>。事実、我々の材料である HSG-S 8 細胞はヌードマウスの皮下に移植すると骨を誘導し、上腕三頭筋内に移植すると軟骨を豊富に含む骨組織を誘導する<sup>40)</sup>。何故、皮下の結合組織内では骨が誘導され、上腕三頭筋組織内では骨だけでなく軟骨が誘導されるかを考えると、骨あるいは軟骨のどちらが優位に誘導されるかは BMP のサブタイプの違いだけではなく、BMP の作用を受ける細胞の存在の違いにもよるものと考えられ

る。BMP-2は、未分化間葉系細胞に作用した場合、これを骨芽細胞に分化させ骨を形成するが、筋原性の細胞に対しては軟骨細胞の分化方向に誘導するのではないだろうか。我々の系では筋組織内の未分化な筋芽細胞が軟骨細胞に分化した可能性が考えられる。唾液腺の多形性腺腫では腫瘍性の筋上皮細胞が軟骨細胞に化生したと推察された。ラット大腿筋の組織片あるいは筋組織の培養から得たクローンを骨基質上で培養すると軟骨が形成されることが、Nathanson等<sup>37)</sup>によって実験的に証明されている。一方、脱灰骨を筋組織内に埋植すると、骨が誘導されるという報告もある<sup>37)</sup>。また、Yamaguchi等<sup>58)</sup>によると、*in vitro*の実験ではラット筋芽細胞であるL6細胞はBMP-2によって筋細胞への分化が抑制されるが軟骨細胞への分化は観察されておらず、軟骨誘導に対するBMPの作用の詳細については*in vivo*と*in vitro*の両方の系で、さらに検討が必要と考えられる。

## 5 おわりに

上皮性腫瘍細胞に伴う異所性の骨形成と軟骨形成について概説した。著者らが研究材料としているヒトの顎下腺由来腺癌細胞株のサブクローンであるHSG-S8細胞がBMPを産生していることと、ヌードマウスに移植すると異所性に骨あるいは軟骨を誘導することから類推して、上皮性腫瘍にみられる骨あるいは軟骨は、上皮性腫瘍細胞が合成分泌し、局所的に作用するBMPによって誘導されるというメカニズムを考察した。骨形成の場合には、腫瘍細胞が産生分泌するBMPが周囲の未分化間葉系細胞を骨芽細胞に分化誘導し、それらが骨を形成すると考えられる。一方、軟骨形成の場合には腫瘍細胞自身が軟骨細胞に化生し、おそらくは腫瘍細胞はBMP様物質を産生し分泌もしている可能性が考えられる。これらの仮説は近い将来、異所性の骨形成を伴う腫瘍組織で、BMPあるいはBMP様物質とその遺伝子を解析することによって確認されるであろう。その時、な

ぜ異所性の骨形成を誘導する腫瘍が消化器、泌尿生殖器、あるいは外分泌系由来の高い分泌能をもつ腺癌の組織型を示すものに多いのかが明らかにになると期待される。

## 謝 辞

本研究の遂行に当たり、日頃の研究において御協力いただいております本学歯学部口腔生化学講座(太田稔教授)に深謝いたします。

また本研究の一部は文部省科学研究費(一般研究C 03670851)、圭陵会学術振興会研究助成 No432-928, No432-929の援助を受けた。

## 参 考 文 献

- 1) Puzas, J. E., Miller, M. D., and Rosier, R. N.: Pathologic bone formation. *Clin. Orthop.* 245: 269-81, 1989.
- 2) 山口朗, 吉木周作, 須田立雄: 骨形成と骨誘導因子(BMP), 実験医学, 増刊 2003-2009, 1992.
- 3) Yasuma, T., Hashimoto, K., Miyazawa, R., and Hiyama, Y.: Bone formation and calcification in gastric cancer -case report and review of literature- *Acta Path. Jap.* 23: 155-172, 1973.
- 4) Ansari, M. Q. Sachs, I. L., Max, E., and Alpert, L. C.: Heterotopic bone formation in rectal carcinoma, case report and literature review. *Digestive Diseases and Sciences* 37: 1624-1629, 1992.
- 5) Tavassoli, F. A-Z.: Classification of metaplastic carcinomas of the breast. *Pathol. Ann.* 27 pt2: 89-119, 1992.
- 6) Rhone, D. P., and Horowitz, R. N.: Heterotopic ossification in the pulmonary metastase of gastric adenocarcinoma. *Cancer* 38: 1773-1780, 1976.
- 7) 連吉時, 森正樹, 遠城寺宗知, 秦良平: 角化扁平上皮への分化と骨形成を示した原発性回腸腺癌の1例, 癌の臨床, 34: 923-926, 1988.
- 8) Engel, S., Dockerty, M. B. and Minn, R.: Calcification and ossification in rectal malignant processes. *J.A.M.A.* 179: 347-350, 1962.
- 9) Dukes, C. E.: Ossification in rectal cancer. *Proc. R. Soc. Med.* 32: 1489-1495, 1939.
- 10) 衣袋健司, 吉松俊治, 井上義弘, 広瀬敏樹, 七條祐治: 骨形成を伴う腎細胞癌の4例, 臨放, 33: 417-420, 1988.
- 11) Miracco, C., Salvestrini, F., Cetta, F., Setacci, C., Papi, F., Lorenzini, L., and Luzi, P.: Bone metaplasia (bone lithiasis) in a papillary transitional carcinoma of renal pelvis. *Eur Urol.* 15: 156-158, 1988.
- 12) Yashiro, N., Yoshida, H., Higuchi, T., and

- Akima, M.: Ossified metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J.Urol.* 134 : 547-548, 1985.
- 13) Eble, J. N., and Young, R. H.: Stromal osseous metaplasia in carcinoma of the bladder. *J.Urol.* 145 : 823-825, 1991.
- 14) Jacobs, S. C., Pikna, D., and Lawson, R. K.: Prostatic osteoblastic factor. *Inv. Urol.* 17 : 195-198, 1979.
- 15) Bosscher, J., Barnhill, D., O'Connor, D., Doering, D., Nash, J., and Park, R.: Osseous metaplasia in ovarian papillary serous cystadenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 39 : 228-231, 1990.
- 16) 加辺純雄, 門田俊夫, 三村一夫, 竹村克二, 初瀬一夫, 黒川胤臣, 田巻国義, 溝口修身, 平出星夫, 寺島肇, 岩佐博 : 石灰化ならびに骨化を伴った膵臓癌の1例, 日外会誌, 82 : 681-685, 1981.
- 17) 飯島敏彦, 新田昭彦, 堀内啓, 住幸治, 玉木文彦, 福永正気, 八木義弘, 山城雄二, 南部勝司 : 骨化を伴った膵の solid and cystic tumor の1例—本邦45例の予後調査も含めて—日消器病会誌, 85 : 1123-1127, 1988.
- 18) Matsuno, H., Konishi, F., Yamamichi, N., and Takayanagi, N.: Solod, infiltrating variety of papillary cystic neoplasm of the pancreas. *Cancer* 65 : 2747-2757, 1990.
- 19) Kimura, W., Shimada, H., and Akabane, H.: An autopsy case of pancreatic duct cell carcinoma associated with ossification. *Hepatogastroenterol.* 38 : 396-399, 1991.
- 20) An, T. N., Grathwohl, M., and Frable, W. J.: Breast carcinoma with osseous metaplasia : an electron microscopic study. *Am. J. Clin. Pathol.* 81 : 127-132, 1984.
- 21) Yates, P. O. and Paget, G. E.: A mixed tumor of salivary gland showing bone formation with a histochemical study of the tumor mucoids. *J. Path. Bact.* 64 : 881-888, 1952.
- 22) Thackray, A. C., and Lucas, R. B.: Tumors of the major salivary glands. AFIP, Bethesda, Maryland, pp16-39, 1974.
- 23) Seifert, G., Miehke, A., Haubrich, J., and Chilla, R.: Diseases of the salivary glands. Pathology-diagnosis-treatment-facial nerve surgery. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, pp182-194, 1986.
- 24) Maeda, M., Kanayama, M., Uchida, T., Hasumura, Y., and Takeuchi, J.: A case of hepatocellular carcinoma associated with ossification. A case report. *Cancer* 57 : 134-137, 1986.
- 25) McLendon, R. E., Roggli, V. L., Foster, W. L. Jr., and Becsey, D.: Carcinoma of the lung with osseous stromal metaplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 109 : 1051-1053, 1985.
- 26) Kinney, F. J., and Kovarik, J. L.: Bone formation in bronchial adenoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 44 : 52-56, 1965.
- 27) 星永進, 鈴木伸夫, 齊藤博, 石橋清, 由岐義広, 小林稔, 佐藤徹, 島貫隆夫, 大泉弘幸, 鷲尾正彦 : 著明な骨化を伴った気管支カルチノイドの1例, 胸部外科, 41 : 426-429, 1988.
- 28) Ohtsuki, Y., Danbara, Y., Takeda, I., Takahashi, K., Hayashi, K., Sonobe, H., Yoshino, T., and Akagi, T.: Metaplastic bone formation in a hyperplastic polyp of the stomach : a case report. *Acta Med. Okayama* 41 : 43-46, 1987.
- 29) Hirota, N., Aonuma, T., Yamada, S., Kawai, T., Saito, K., and Yokoyama, T.: Selective induction of glandular stomach carcinoma in F344 rats by N-methyl-N-nitrosourea. *Jpn. J. Cancer Res.* 78 : 634-638, 1987.
- 30) Werner, B., Dahm, K., and Breucker, H.: Ossification in cancer of the stomach. An experimental study. *Z. Krebsforsch.* 86 : 147-154, 1976.
- 31) Randall, J. C., Morris, D. C., Tomita, T., and Anderson, C.: Heterotopic ossification : A case report and immunohistochemical observations. *Human Pathol.* 20 : 86-88, 1989.
- 32) Wasiljew, B. K., Apostol, J. V., and Rao, M. S.: Heterotopic ossification in a lymph node with metastatic follicular carcinoma of thyroid : A case report. *J. Surg. Oncol.* 17 : 45-48, 1981.
- 33) Bettendorf, U., Remmele, W., and Laaff, H.: bone formation by cancer metastases, case report and review of literature. *Virchows Arch. [A]* 369 : 359-365, 1976.
- 34) 宇佐見啓治, 横木和弘, 岡田満, 五十嵐勲, 吉田浩, 粕川禮司 : 大理石様骨硬化の認められた胃癌骨転移の2例, 臨放, 33 : 1155-1158, 1988.
- 35) 加藤勝, 菅野健太郎, 名富仁美, 齊藤栄一, 高久史磨, 安井英明, 副里利夫, 丹下剛, 町並睦生 : 播種性骨髄癌症にび慢性増骨性骨転移を伴った進行胃癌の2症例, 癌の臨床, 36 : 551-556, 1990.
- 36) Owen, M.: Marrow stromal stem cells. *J. Cell Sci. Suppl.* 10 : 63-76, 1988.
- 37) Chalmers, J., Gray, D. H., and Rush, J.: Observations on the induction of bone in soft tissues. *J. Bone Joint Surg.* 57-B : 36-45, 1975.
- 38) Byard, R. W., and Thomas, M. J.: Osseous metaplasia within tumours. A review of 11 cases. *Ann. Pathol.* 8 : 64-66, 1988.
- 39) 小林忠義 : 病理学領域における組織誘導の問題, 日病会誌, 50 : 91-120, 1961.
- 40) Hatakeyama, S., and Suzuki, A.: Isolation of salivary adenocarcinoma cell's subclone with *in vitro* activity of bone and cartilage formation in serum-free culture. *Jpn. J. Oral Biol.* 34 : 164-168, 1992.
- 41) Hatakeyama, S., Ohara-Nemoto, Y., Kyakumoto, S., and Satoh, M.: Expression of bone morphogenetic protein in human adenocarcinoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 190 :

- 695-701, 1993.
- 42) Wozney, J. M., Rosen, V., Celeste, A. J., Mitsock, L. M., Whitters, M. J., Kriz, R. W., Hewick, R. M., and Wang, E. A.: Novel regulators of bone formations, molecular clones and activities. *Science* 242 : 1528-1534, 1988.
  - 43) Celeste, A. J., Iannazzi, J. A., Taylor, R. C., Hewick, R. M., Rosen, V., Wang, E. A., and Wozney, J. M.: Identification of transforming growth factor  $\beta$  family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 : 9843-9847, 1990.
  - 44) Özkaynak, E., Rueger, D., Drier, E. A., Corbett, C., Ridge, R. J., Sampath, T. K., and Oppermann, H.: OP-1 cDNA encodes an osteogenic protein in the TGF- $\beta$  family. *EMBO J.* 9 : 2085-2093, 1990.
  - 45) Celeste, A. J., Tayer, R., Yamaji, N., Wang, J., Ross, J., and Wozney, J.: Molecular cloning of BMP-8: A protein present in bovine bone which is highly related to the BMP-5/6/7 subfamily of osteoinductive molecules. *J. Cell Biol. Suppl* : 100, 1992.
  - 46) Wang, E. A., Rosen, V., Cordes, P., Hewick, R. M., Kriz, M. J., Luxenberg, D. P., Sibley, B. S., and Wozney, J. M.: Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 : 9484-9488, 1988.
  - 47) 宮入文悦: 胃粘膜上皮の誘導による骨形成に関する実験的研究, 日病会誌, 45 : 645-654, 1956.
  - 48) Huggins, C. B.: The formation of bone under the influence of epithelium of the urinary tract. *Arch. Surg.* 22 : 377-408, 1931.
  - 49) 吉岡秀郎, 白砂兼光, 畠山節子, 坂 宗尚, 松矢篤三: ヒト唾液腺癌細胞からの無血清培地可増殖クローンの分離と性状, 日口外誌, 36 : 96, 1990.
  - 50) Oberman, H. A.: Metaplastic carcinoma of the breast, A clinicopathologic study of 29 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 11 : 918-929, 1987.
  - 51) Seifert, G. in collaboration with L. H. Sobin and pathologists in 6 countries. Histological typing of salivary gland tumors. 2nd ed. Springer-Verlag. Tokyo, pp 182-194, 1991.
  - 52) Huang, J. W., Sakamoto, F., Kunikata, M., Yamada, K., Mori, M.: Immunohistochemical study of neuron specific enolase expression in salivary gland tumors. *Int. J. Oncol.* 1 : 593-600, 1992.
  - 53) Dupin, E., Baroffio, A., Dulac, C., Cameron-curry, P., and Douarin, N. M.: Schwann-cell differentiation in clonal cultures of the neural crest, as evidenced by the anti-schwann cell myelin protein monoclonal antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 : 1119-1123, 1990.
  - 54) 草深公秀, 藤原睦憲, 武村民子, 山口朗, 池田通, 茅野照雄: 多形性腺種における軟骨様成分の形成・誘導に骨形成因子(BMPs)の発現は関与するか?, 日本唾液腺学会雑誌, 34 : 33-34, 1992.
  - 55) Yang, L., Yan, J., Nakamine, H., Sumitomo, S., Kamegai, A., and Mori, M.: Immunohistochemical study of bone morphogenetic protein in pleomorphic adenoma of the salivary gland. *Virchows Arch. [A]* 422 : 439-443, 1993.
  - 56) Hatakeyama, S., Satoh, M., Yoshimura, N., and Otsu, T.: Immunocytochemical localization of bone morphogenetic proteins (BMPs) in salivary gland. *J. Oral Pathol. Med.* (in press)
  - 57) Nathanson, M. A., Hilfer, R., and Searles, R. L.: Formation of cartilage by non-chondrogenic cell types. *Dev. Biol.* 64 : 99-117, 1978.
  - 58) Yamaguchi, A., Katagiri, T., Ikeda, T., Wozney, J. M., Rosen, V., Wang, E. A., Kahn, A. J., Suda, T., and Yoshiki, S.: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic differentiation *in vitro*. *J. Cell Biol.* 113 : 681-687, 1991.