

【第78回生涯教育講座】

病 理 学 と 研 究

はら だ たか ゆき
原 田 孝 之キーワード：実験病理学，ノーベル賞，アポトーシス，
ヘリコバクターピロリ，疾患モデル動物

はじめに

島根大学医学部（旧島根医科大学）におかれて
いる島根大学図書館医学分館には，安来市にある
大森家より寄贈を受けた約200年前の医学文献資
料約600点が大森文庫として丁寧に保管されてい
る。この資料は，1804年世界で初めて全身麻酔の
もとに乳がん手術を行なった紀州の華岡青洲のも
とで医師としての修練を行なった大森家第三代不
明堂三楽（1771-1857），四代三益（1819-1881）
ほかが記録し収集した文献資料など，日本の医学
の歴史をひも解く上の第一級の貴重な資料であ
る。その内容は，修練の様子の記録，実際の診断
治療の記述，薬草のスケッチや使用法など多岐に
わたっているが，この資料を長年かけて読み解い
ておられる出雲市立窪田小学校校長の梶谷光弘先
生が発表された文献^{1,2)}や，医大の学園祭などでお
話をされた様子を記録したDVD³⁾からもその歴
大な資料の一端を知ることができる。この中に病
理学に関連した記述があり，例えば乳がんに関連
する事柄として良性から悪性にわたる乳房の腫瘍
性病変とその鑑別の記載も見ることができる。こ

のとき乳がんは，「乳岩」
と記されていて，がんを
表す漢字「癌」本来の意
味が，巖（岩）のような
硬いものであり，病変の
観察とその表現を基にし
た病名の成り立ちを考察
する上でも興味深い。資
料の中には「病学通論」



図 1

わが国最初の病理学書。
緒方洪庵著「病学通論」
1849年刊。

があるが，これはオランダからもたらされた最初
の病理学の教科書の翻訳書として，日本の病理学
の歴史では常に取り上げられる書物である（図
1）。「病理学」とは pathology の訳語であるこ
とは言を待たないが，そもそも pathology とい
う語の成り立ちはどのようなものであろうか。ア
リストテレスの修辞学（rhetoric）では，pathos
（情念），ethos（信念，指導原理），logos（言葉）
の三要素を持って聞くものに訴えかける。その
pathos は特に悲しみの情念 suffering が強調さ
れ pathosis（病的状態）という言葉につながり，
一方 logos は言葉で表すこと，すなわち言葉は
学問 - ology の基盤であり，両者が合わさって
pathology という言葉が生まれた。一方日本語
の「病理学」は，大阪大学医学部の前身となる蘭
学塾・適塾を主宰した緒方洪庵（1810-1863）が，

Takayuki HARADA

島根大学医学部病理学講座器官病理学

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89 - 1



図2

レンブラント「チュルプ先生の解剖学講義」
1632年。大塚国際美術の陶板複製画。

彼の師の宇多川玄真の「原病学通論」を受け継いで、「病学通論」を書く（翻訳する）際に考えたいくつかの言葉，病原論（学）・原病論・病学理論・病理論のなかから生まれたとされている。病理学は文字どおり、「病」に関する「理（ことわり）」を扱う学問であり，それは病気の原因・成り立ち・経過を明らかにすることを本来の目的としている。

西洋における解剖学・病理学の勃興

医学の歴史を概観するとき，近代医学への転換は，ルネッサンスの文芸の開花とともに進行し，それは科学としての背景を持ちはじめた医学への変換であり，疾病の捉え方の変換であった。その端緒のひとつは，ヴェサリウス Vesalius (1514-1564)の系統的な解剖の実施であり，それはそれまでの抽象的・神話的な誤った人体の構造に対する概念を大きく覆すものであった。図2は徳島大塚国際美術館の陶板複製画のなかにある，1632年オランダの画家レンブラント Rembrant (1606-1669)の描いた「トゥルプ教授の解剖学講義」の写真である。当時レンブラントはアムステルダムの外科医組合からこの絵の中にいる一人ひとりの

肖像画を描く依頼を受けたのであるが，その題材に選んだのがヒトの屍体を前に筋肉・神経や血管走行を実際に示している教授の権威あふれる姿と，それを尊敬の眼差しで見つめる医師たちを描いた解剖学講義の場面であった。この絵そのものは医師の仕事を描いた絵画として世界的に有名になったが，この場面は当時における解剖学の勃興と同時に，医学において正常の構造を知ること，それを実際に示す教育の重要性をととてもよく示している。

ヒトの臓器・組織の正常構造がわかればその変化に気づくのは当然のことで，ヴェサリウスも動脈瘤，そのほかの病変を観察したことを記載していたが，やがて本格的な病理解剖学の時代の幕開けとなる。病理解剖学の父とよばれるモルガーニ Morgagni (1682-1771) はイタリア Padua 大学の教授であり臨床医学とともに解剖学の研究を進め，1761年79歳のときに刊行された "De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis" (解剖学的研究による病気の座と原因) (図3)には700症例もの病理解剖のレポートが詰まってい

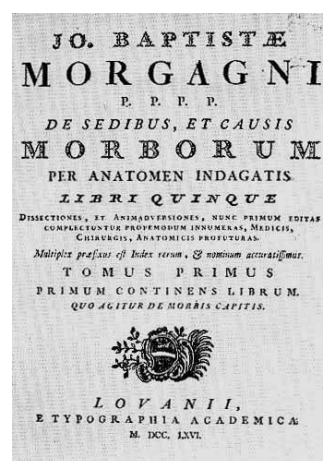


図3

病理解剖学の父モルガーニの論文。600例の解剖症例の観察から臨床症状と臓器の病変の関連を論じた。

るという。彼の功績は臓器に病的変化としての「病変」があることを明らかにし、それには「原因」があり、患者の「症状」と密接に関連していること、すなわち臨床・病理相関を実際に示したことである。このことは、患者の診察と臓器の病変の観察を通して「疾病」の理解が空想的なものから実際的なものに劇的に変化したことを意味している。

このように臓器の形態の正確な肉眼観察とその記述が蓄積されることで臓器病理学 organ pathology の時代と呼ばれたが、臓器以下の構造を観察しようとする顕微鏡の時代も始まりつつあった。オランダの生物(博物)学者レーウエンフック Leeuwenhoek (1632-1723) は単レンズの顕微鏡で、イギリスの物理学者フック Hooke (1635-1703) は複合レンズの顕微鏡を工夫しミクロの世界を切り開こうとしていた。図4は日本病理学会のロゴマークである初期の顕微鏡であるが、この当時既にマルピーギ Malpighi (1624-1694) によって脾臓、表層上皮、腎系球体や毛細血管網などが詳細に記述されていた。もっともアッベ Abbe による光コンデンサーの発明(1868年)や



図4

日本病理学会のロゴマークの顕微鏡。
光コンデンサーが発明される前の時代のもの。

組織標本の薄切や染色技術が開発されて、組織病理学の基礎が確立するには19世紀後半のウイルヒョウ Virchow (1821-1905) の時代まで待たなければならなかった。ウイルヒョウは、組織病理学・細胞病理学の祖といわれるが、彼の作業仮説は "omnis cellula e cellula" (全ての細胞は細胞から生ずる) であり、すべての臓器の肉眼的病変は細胞の変化に帰することができることを示そうとした。腫瘍と炎症の違いについて、腫瘍は一樣 homogenous な細胞の増殖であるのに対し、炎症は多様 heterogenous な細胞の反応であると結論した。彼の師であるミュラー Müller (1801-1858) とともに組織病理学観察を基に、腫瘍の特徴を「それぞれの臓器における腫瘍細胞の源はその正常組織あるいは胎生組織にあり、従って腫瘍発生の立場から腫瘍の組織学的分類ができる」と喝破しているが、その慧眼に感嘆するほかない。

ノーベル賞と病理学

形態学の世界は電子顕微鏡技術の発展により細胞下のレベルに観察対象が広がり、一方では酵素組織細胞化学や免疫組織細胞化学的手法の展開により特定の機能物質の可視化が可能となった。また分子生物学的研究手法、特に組換え DNA 手法の発展とともにそれらの形態学的方法との結合により、遺伝的情報の流れを組織細胞標本上で物質的に検索することさえ可能になった。しかしながら、私たちが日常の臨床診断、教育、研究の基盤としているのは、150年前と変わらないウイルヒョウ時代の組織細胞病理学的なものを見方を再度確認したい。

そこで研究と病理学との関係に目を向けてみたい。科学の成果を対象としたノーベル賞には、物理学賞、化学賞、生理学・医学賞がある。病理学

の成果が受賞の対象になるとすれば当然生理学・医学賞であるが、その歴史を概観してみると気づくことがある。科学研究の重要性は、その領域のまたは科学全般の発展があって初めて世の中に人々に認識されることは、成果の大小を問わずしばしば経験されることである。例えば、神経伝達物質としてのドーパミンとそのパーキンソン病での働きについて研究したアルビド・カールソン Arvid Carlsson (1923-) は、共同受賞者のエリック・カンデル Eric R Kandel (1929-) およびポール・グリーンガード Paul Greengard (1925-) と共に、その業績により2000年のノーベル生理学・医学賞を受賞したが、彼の研究は1950年代にさかのぼる。その当時ドーパミンはノルエピネフリンの単なる前駆物質であるに過ぎないというのが常識であり、神経伝達物質であることを示唆した彼の実験は学会の大勢からは否定的にしかなかったのである。ノーベル賞受賞に際してカールソン教授は「私の研究は受賞までに40年、アインシュタインの研究は20年、どちらの研究が複雑なのかね。」と笑ったという⁴⁾。

人工発癌研究

先進的な研究の成果が後から確認されて、数少ない人々がその分野の研究に関わった多数を「代表」して受賞することになることはまだ理解できるが、受賞当時の世の中の流れや、研究社会にあっても政治的關係によって思わぬ間違いが起こってしまうこともあった。そのような例の一つが、1926年デンマーク・コペンハーゲン大学病理解剖学研究所所長のヨハネス・フィビガー Johannes AG Fibiger (1867-1928) への授賞で、皮肉にも実験病理学により得られた結果に対するものであった。その実験とは、マウスやラットに

ゴキブリを食べさせるとそれらの胃に線虫が感染し、それにより胃癌が発生するというものであった (図5)⁵⁾。この時代的背景としては、19世紀後半から続く

病気の原因としての寄生体の関与の解明や、のみやゴキブリのような病原寄生体のベクター (運びや) としての役割が明らかにされるなど host-parasite relationship (宿主・寄生体関連) が注目されていたことがある。ことに、エジプト人の間に地方病として見られる膀胱癌の発生にはビルハルツ住血吸虫の感染が関与していること明らかにされたのも同時期の1911年であり⁶⁾、これらがフィビガーの考えに大いに影響を与えていたことは想像に難くない。この業績については、後の実験によりビタミンA欠乏下での感染と炎症による粘膜上皮の著しい化生と増生であり、線虫の感染と発癌との関連を示唆したフィビガーの主張は誤りであることが明らかにされることになるわけだが、このときフィビガーに敗れて受賞を逃したのが東京帝国大学医学部病理学教授の山極勝三郎 (1864-1930) であった。病気がちであった教授の命を受けた門下生の市川厚一博士 (後の北海道大学教授) は、一年余にわたって来る日も来る日も家兔の耳にコールタールを塗り続けたという。その忍耐の結果立派な皮膚がんができたのをみた山極勝三郎は、「癌できつ、意気昂然と二歩三歩」と感慨を述べたという。この実験結果は1915年に小さな論文として発表されたが、



図5

実験病理学により1926年ノーベル賞を受賞したフィビガー教授。ラットの胃の腫瘍は彼の主張のような癌ではなかった。

世界的には注目されることは少なく、日本病理学会の中でさえこの実験報告に対して、「癌か、膈か、はた頑か」と揶揄するものもあったという。しかし、科学史的にこの業績をふり返ると、その偉大さがよくわかる。パーシバル・ポット卿 (Sir Percival Pott) がロンドンの煙突掃除人に陰嚢癌が多発することを報告したのが1775年であり、それ以来一世紀を超える時を経て、癌が外的因子 (ススに含まれる化学物質) により発生することを、世界で初めて実験的に証明した人工化学発癌の世界初の業績である。彼は実験病理学を基にした発癌研究の創始者の一人として、一貫して日本の癌研究のリーダーを務めた。現在の日本の癌研究、なかでも発癌研究分野の世界への貢献度は非常に高く、昭和41年に設立された山極記念財団も研究推進の大きな役割を果たしてきている。これまで、欧米の癌学の教科書で山極勝三郎の業績が正当に評価されることは少なかったが、筆者は今年発行されたRワインバーグの *The Biology of Cancer* の中で写真とともに大きく取り上げられているのを初めて確認した (図6)。

病理学者による *Helicobacter pylori* の発見

2005年のノーベル生理学医学賞は、*Helicobacter pylori* を発見したオーストラリアの細菌学者バリー・マーシャル Barry J Marshall 博士 (1951-) と病理学者ロビン・ワレン J Robin Warren 教授 (1937-) の上に輝いた。*H. Pylori* 発見の歴史は、1906年クリエンティス Krientis が剖検胃がん患者の胃内にラセン菌を発見した時にさかのぼる。しかし1954年米国消化器病学会の重鎮パルマー Palmer が1,000例を超える生検組織を調べてもラセン菌は発見できなかったと発表してからは、強酸性条件下の胃は無菌的であると信じられ



図6

The Biology of CANCER (2007年発行の教科書) で正当に記述された山極勝三郎の業績。彼と人工化学発癌実験によりできた兔の耳の皮膚癌の標本。

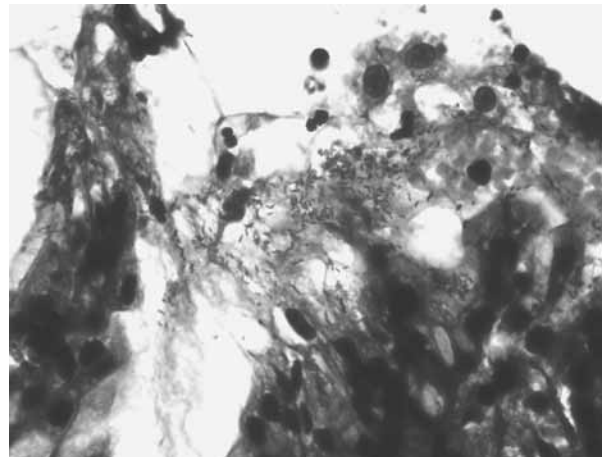


図7

胃粘膜 (生検標本) の表面で粘液の中に見られる多数の *Helicobacter pylori* 菌。らせん状の形であり、曲がってみえる。Giemsa 染色。

た時代が長く続いた。*H. Pylori* は、長さ2.5-3.5 μm 、巾0.5-1.0 μm のS字状またはらせん状のグラム陰性桿菌であり、菌体の片側に1-6本の有鞘鞭毛を有している。胃粘膜の表面に存在していることを知っている現在の私たちは、顕微鏡下でHE染色により、または特殊染色により簡単にその存在と形態学的特徴を確認できる (図7)。しかし、いくら標本を観察したとしても、生検標本

の粘膜表面に付着している「ごみのようなもの」を認識し、何なのかと疑い、考えなければも生まれなかったであろう。ロイヤル・パース病院 Royal Perth Hospital の病理医であったワレン博士は、それを患者の胃炎に関連する細菌ではないかと疑い⁷⁾、当時研修医であったBマーシャルに培養し分離することを命じたのであった。しかし、彼が胃生検組織からの培養を何度試みても成功しなかった。それは、細菌は2 - 3日で培地に生えてコロニーを形成するのが当たり前と思いつき、長期培養をしなかったためであったが、偶然にもイースター休暇の期間中放置されていた培養皿に始めてこの菌のコロニーを見つけることができたのであった。1983年に初めてこの細菌の分離培養に成功したマーシャルは、ついで自分自身の胃に感染させ、10日後に内視鏡で胃炎を観察している。彼らは、当初 *Campylobacter pyloridis* と名づけたが、後に形態の特徴と脂肪酸の組成から新菌属として、現在の名称に改められた。*H. Pylori* の感染が慢性胃炎の原因となり、粘膜上皮の障害と再生が繰り返される結果、胃腺癌の母地・誘因となること、また胃の MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫の発生または発育に関与していることが知られ、*H. pylori* 除菌が治療の一つとなっている。

アポトーシスの発見者とノーベル賞

2002年のノーベル生理学医学賞は、「発生とプログラム細胞死の遺伝的制御」の業績に対して3名の分子生物学者に与えられた⁸⁾。シドニー・ブレナー Sydney Brenner 教授 (1927-) は、1960年代に mRNA を発見し、tRNA がアミノ酸の運び役であることをあきらかにするなど、DNA-RNA-蛋白合成のセントラルドグマの内容を解明

した偉大な分子生物学者であるが、多細胞生物における細胞の発生・分化に仕組みを解析するためのモデル生物として線虫 (図8) を選び実験系を考えた。ジョン・サルストン John E Sulston 博士 (1942-) は、線虫の受精卵が細胞数1,090個の幼虫になり、細胞数959個の成虫になる全過程を実態顕微鏡のもとで観察し、神経細胞や筋細胞への分化など全細胞の系譜を明らかにした (1976年)。1998年には、世界初の多細胞生物のゲノム地図として線虫の DNA 配列を解明した。またロバート・ホロビッツ H Robert Horvitz 博士 (1947-) は、線虫が成虫になる過程で131個の細胞が決まった時と場所で失われるが、その細胞死に働く遺伝子群を明らかにした。これらの細胞死は細胞そのものが持つ遺伝子によりコントロールされていて、自らを死に追いやることから、プログラムされた細胞死 programmed cell death,

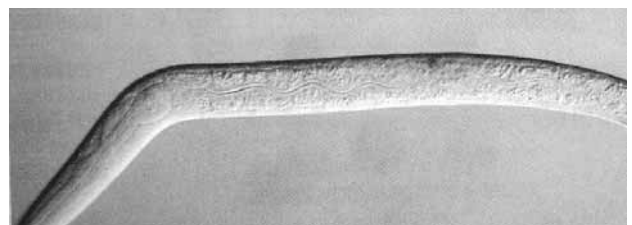


図8

線虫。透明であり個々の細胞の生死と分化を直接観察できる。これも立派な実験モデル。

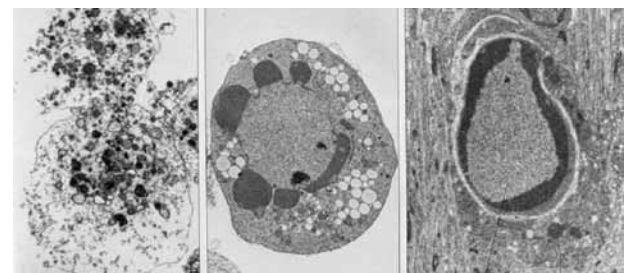


図9

壊死 (左) 細胞は細胞膜も内部構造も破壊されている。アポトーシス (中、右) の細胞形態の特徴の一つは、核クロマチンの角膜にそった濃縮である。

または細胞自爆死と呼ばれる。

彼らの業績は、しばしば「アポトーシスの遺伝的制御の解明」として紹介されるが、アポトーシスという言葉は、特有の形態学的特徴を持つ細胞死を観察した3人の病理学者によって定義され使われたものであった。オーストラリアクイーンズランド大学のケール Kerr 博士は、英国アバディーン大学のキューリー Currie 教授、ウィリー Wyllie 博士とともに、1960から70年代にかけてラットの虚血肝の細胞死に対する組織化学的・電子顕微鏡的研究を行っていた。その過程で通常の壊死とは異なり、核が濃縮し、その他の細胞内小器官が保たれている細胞 (図9) を見出し、萎縮壊死 shrinkage necrosis と表現して発表した⁹⁾。しかしこの細胞死では、細胞膜や細胞内小器官の形態が保たれるなど、細胞膜をはじめ細胞構築全体が破壊される壊死とは異なっていた。彼らは、あたかも木の葉が秋を迎えて自然に落葉するように死んでいくように思えたことから、この細胞死の形態を apoptosis (ギリシャ語で falling off の意。apo = 離れる。ptosis = 落ちる、下がる。) と名づけた¹⁰⁾。その後の研究の発展によってアポトーシスの語は細胞死の形態のみでなくプロセス全体を表わす言葉となり、プログラム細胞死と同義語としても使われるようになったが、2002年ノーベル賞受賞の栄誉は、アポトーシスの発見者 (命名者) には輝かなかった。

アポトーシス研究の拡がり

発生生物学者にとっては、水かきの細胞が消えて手足の指が形成されるなどからプログラム細胞死の現象はよく知られていたが、病理学分野の我々を含め他の分野の人々にとっては、壊死以外の細胞死があるなどとは思ってもしなかった。筆

者が研究を始めてまもなくの頃、培養細胞と反応させると完全に細胞死を起こす抗細胞膜モノクローナル抗体ができたとの報告が日本免疫学会でなされた。当時は分子生物学的手法が一般化する以前であり、会場の聴衆は一体何が起きているのか、何をみているのか、不思議さのためほとんど全員が思考停止状態に陥ったことを覚えている。この仕事は、やがてアポトーシスシグナル伝達系の受容体の一つである Fas 抗原 (CD95) の発見につながり、アポトーシスの細胞生物学、分子生物学的研究発展の基盤形成につながる重要な発見であった。PubMed で apoptosis をキーワードとして文献数の変移を調べてみると、ケール博士らの論文発表から1988年までは38件以下であり、研究の拡がりがなかったことが明らかである。ところが、90年代後半は200件から8,000件と年々増加し、2000年代には1万件を越えて2万件に迫る勢いであり、アポトーシス関連の研究の拡がり勢いを如実に示している。

生物の個体維持生存のためには、それぞれの組織・臓器が機能を果たすと同時に、それら全体が生体システムとして統御されていることが必要であり、そのようなシステム統御の基本の一つとして組織・臓器の維持があり、それらを構成する細胞の生と死のコントロールがある。アポトーシスという自発的細胞死は、さまざまな生理的、病的条件下で細胞の除去および細胞数のホメオスタシスにかかわっている。生理的条件下では、1) 臓器形成過程でのプログラム細胞死、2) 子宮内膜のようなホルモン依存性退縮、3) 上皮細胞、血液細胞のような世代交代とそれに伴う細胞数の維持、4) T細胞レパトリー形成時の不要細胞の除去、5) 炎症反応終了時の反応細胞処理、6) 腫瘍細胞やウイルス感染細胞の細胞傷害性T細胞による攻

撃・除去などがある。病的条件下では、1)放射線，熱，低酸素，薬物などを細胞傷害性刺激による細胞死，2)ウイルス性肝炎などや，3)病的萎縮の際の細胞死，4)腫瘍の細胞死などがあり，我々は，病理標本の中で頻りに細胞死を観察している。ここでは，アポトーシスのシグナル伝達系など分子生物学的側面について言及する余裕はないが，細胞死の機構そのもの異常や細胞数ホメオスターシスの異常が病気の原因となっていることは重要な点で，細胞の無原則な増殖である癌や，神経細胞の変性・死が原因の神経変性疾患のいくつかもこのような視点から詳細に分析されている。

私たちの細胞死の疾患モデル

私たちが研究の対象としてきた疾患モデルに，失調症と雄性不妊を合併するミュータントマウスがある。その原因を病理組織学的に調べると，前者は小脳プルキンエ細胞の消失であり（図10），後者は精巣での精子への分化過程での細胞死であった。これらの現象は，「本来生かされなければならない細胞の異常な死」と捉えることができ，そのような細胞死が神経細胞と生殖細胞という，まったく細胞系列が異なるが，個体や系の生存にとって重要な細胞系列で見られるという特徴がある^{11,12)}。このような著しい細胞死に加えて，このほかの細胞系列でも緩やかな細胞死が起こっていることがわかっている¹³⁾。これら細胞死によりもたらされる症状は，常染色体劣性遺伝の遺伝形式をとるが，遺伝解析の結果，単一遺伝子 *Nna1* の点突然変異であることを明らかにすることができた。この遺伝子は他の研究者により脊髄

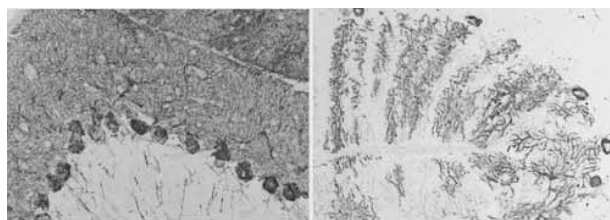


図10

AMS マウスでは，*Nna1* 遺伝子の突然変異が原因で小脳プルキンエ細胞がアポトーシスにより脱落消失する。プルキンエ細胞の細胞体と樹状突起を免疫染色により染め出したもの。正常対照（左）と比較して，右 AMS マウス（右）では細胞の消失がみられる。時間が経過すると，ほぼ完全に消失する。

神経細胞の傷害からの回復過程で活性化することをきっかけに発見されたものであり，塩基配列の相同性検索により「カルボキシペプチダーゼドメイン」，「ATP/GTP 結合モチーフ」を含むことがわかっているものの，これにコードされた蛋白質の生化学的機能や，それに基づく細胞生物学的機能の詳細はまだわかっていない。ミュータントマウスにみられるように細胞が死んでしまう，または死にやすいことから，*Nna1* 遺伝子がアポトーシスの制御系に直接関わりがあるのか，細胞死が誘導される原因に関わりがあるのか，組織細胞病理学的にも，分子病理学的にも解析を進めて生きたいと考えている。

おわりに

長年病理学に関わってきて，形態学の奥深さを臨床病理学の分野でも実験病理学の分野でも感じている。この小文では，現代の病理学につながるルネッサンス以降の形態学の歴史を概観し，現代の病理学的研究では，数少ないノーベル賞に関連した病理学的研究について述べてみた。

文 献

- 1) 梶谷光弘 華岡家門人大森家の資料目録—三代目不明堂三楽・四代目三益・五代目六四郎の関係史料 山陰歴史研究会「山陰史談」二十九号 86 - 106, 2000
- 2) 梶谷光弘 天保五年当時の華岡家「春林軒」における医学修業の実態について (一) 大森泰輔 (不明堂三楽) の塾中日記「南遊雑記一・二」の翻刻 島根県古代文化センター「古代文化研究」第十五号 71 - 100, 2007.
- 3) 梶谷光弘 島根にもたらされた華岡流医術—大森文化から見た江戸後期の診療 講演会DVD 島根大学付属図書館医学分館, 平成十七年。
- 4) Abbott A. Neuroscience: the molecular wake-up call. *Nature* 447: 368-70; 2007.
- 5) Fibiger J. On Spiroptera carcinomata and their relation to true malignant tumors; with some remarks on cancer age. *J Cancer Res* 4: 367-87; 1919.
- 6) Ferguson AR. Associated bilharziasis and primary malignant disease of the urinary bladder, with observations on series of 40 cases. *J Pathol Bact* 16: 76-94; 1911-1912.
- 7) Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1: 1273-5; 1983.
- 8) 香川弘昭. 2002年ノーベル生理学・医学賞 S. Brenner 博士, R. H. Horvitz 博士, Sir J. E. Sulston 博士—ボストセントラルドグマの分子生物学; 線虫を用いた「器官発生と計画的細胞死の遺伝学的制御」の研究. 蛋白質核酸酵素 28: 173 - 176; 2003.
- 9) Kerr JFR. Shrinkage necrosis: a distinct mode of cellular death. *Jpathol* 105: 13-20; 1971.
- 10) Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26: 239-57; 1972.
- 11) Harada T, Pineda LL, Nakano A, et al. Ataxia and male sterility (AMS) mouse. A new genetic variant exhibiting degeneration and loss of cerebellar Purkinje cells and spermatogenic cells. *Pathol Int* 53: 382-389; 2003.
- 12) Pineda LL, Nakano A, Harada T, et al. A new mutation, *ataxia and male sterility (ams)*, of autoimmune-prone MRL/*lpr* mouse is not linked to *lpr* gene but associated with reduction of spleen size and alteration of lymphocyte subpopulations. *Pathol Int* 53: 390-395; 2003.
- 13) Zhou L, Araki A, Nakano A, Harada T et al. Different types of neural cell death in the cerebellum of the ataxia and male sterility (AMS) mutant mouse. *Pathol Int* 56: 173-180; 2006.