

〔原著〕 松本歯学 14 : 300~305, 1988

key words : ニホンザル — 自然発生腫瘍 — liposarcoma — 病理組織学的診断

本学動物舎において飼育中のサルに  
自然発生した巨大な悪性腫瘍の1例

吉河 靖, 安東基善, 長谷川博雅

松本歯科大学 口腔病理学教室 (主任 枝 重夫 教授)

西本雅弘, 吉川仁育

松本歯科大学 歯科矯正学講座 (主任 出口敏雄 教授)

A Case of Huge Malignant Tumor  
Spontaneously Appearing in a Japanese  
Monkey Being Bred in the Laboratory

YASUSHI YOSHIKAWA, MOTOYOSHI ANTOH  
and HIROMASA HASEGAWA

*Department of Oral Pathology, Matsumoto Dental College*  
(Chief : Prof. S. Eda)

MASAHIRO NISHIMOTO and YOSHIYASU YOSHIKAWA

*Department of Orthodontics, Matsumoto Dental College*  
(Chief : Prof. T. Deguchi)

Summary

A tumor spontaneously appeared in the left shoulder joint of a 5.5-year-old male Japanese monkey being bred in the laboratory of Matsumoto Dental College, and it grew to be huge. The tumor was removed and examined by light and electron microscopy. The tumor measured up to 15×17×23 cm in size and 1,870 g in weight. Light microscopic examination indicated that the parenchyma consisted mainly of spindle cells and round cells and some multinucleated giant cells. These cells showed extreme atypia but no cell nests. Some of them had oil-red O positive granules. Electron microscopic observation revealed the granules without limiting membrane in the cytoplasm. Therefore, this case was diagnosed as a poorly differentiated pleomorphic liposarcoma.

## 緒 言

実験研究のため多くの動物が飼育されているが、その個体に自然発生した病変についての病理学的な検索は、ほとんど行なわれていないようである<sup>1)</sup>。今回我々は、本学動物舎において飼育中の、雄(約5.5年齢)のニホンザル(*Macaca fuscata*)に自然発生した、巨大な腫瘍の1例につき、これを検索する機会が得られたので、その概要を報告する。

## 検 索 材 料

昭和62年4月に長野県下にて捕獲された4.5年齢と推定される野生ニホンザル(雄)を、本学動物舎にて飼育していたところ、同年12月頃より左側肩部にわずかな膨隆を認めた。その膨隆が次第に増大したため、昭和63年3月頃より起き上がることもできなくなった。同年4月21日に摘出術を試みた際に死亡した。

肉眼所見：外観上、個体の左側肩部は、小児頭大に膨隆していた。この腫瘍は、非可動性、弾性硬で、表面は周囲健康部皮膚と何ら変化を認めなかったが、一部に飼育ケージによると思われる擦過創がみられた(図1)。これを剖出してみると、腫瘍には、個体の左側肩関節・肩鎖関節・上腕骨上部および鎖骨の一部が、その中に包含されていた。摘出腫瘍の表面には、被膜が存在していたが、一部ではこれを欠き周囲組織と癒着していた(図2)。大きさは、17×15×23 cm、その重量は、1,870 gで、これは同個体全体重約8,000 gの約23%に相当していた。腫瘍の剖面は、帯黄白色で、大小の

結節が癒合した状態を示し、この中に暗赤色を呈する出血巣や壊死巣を思わせる部分が認められた(図3)。

## 検 索 方 法

病理組織学的検索：摘出腫瘍は直ちに切断し、大部分は光学顕微鏡用とし、一部を電子顕微鏡用とした。10%中性緩衝ホルマリン液で固定した材料を用い、通法によりパラフィン切片を作製し、H-E染色、Malloryのazan染色、alcian blue染色、PAS染色、Pap 鍍銀法などを施した。また、凍結切片を作製し oil-red O 染色をも行なった。

免疫組織化学的検索：パラフィン切片を用い PAP 法により、ユニバーサルキット(MBL MEB・PAP-R テスト<sup>®</sup>)を使用して検索した。なお1次抗体としては Biomeda 社製 S-100 protein (S-100)、Dako 社製抗ヒト $\alpha$ 1-antichymotrypsin (ACT) および $\alpha$ 1-antitrypsin (AT) を各々PBSで100倍希釈して用いた。

電子顕微鏡的検索：腫瘍は、摘出直後に細切し、Karnovskyの固定液と1%オスミウム酸固定液による二重固定の後、通法によって、エポキシ樹脂(Epon 812 resin)に包埋した。超薄切片にウラン-鉛二重染色を施した後、透過電子顕微鏡(JEOL JEM 100-B型)にて検索した。

## 検 索 結 果

病理組織学的所見：腫瘍は主として、類円形ないし楕円形の核を有する紡錘形あるいは楕円形の細胞の増殖から成り、これらが緻密かつ束状に錯綜しており、胞巣を形成せずに増殖していた。一

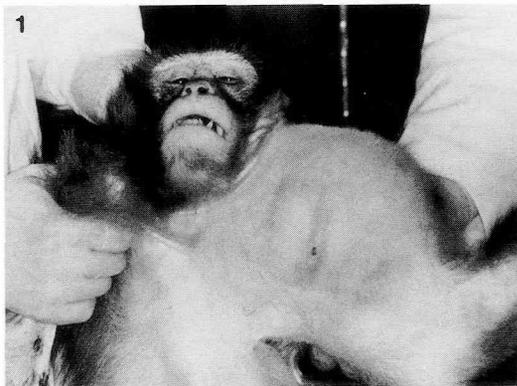


図1：ニホンザル左側肩部の小児頭大の膨隆

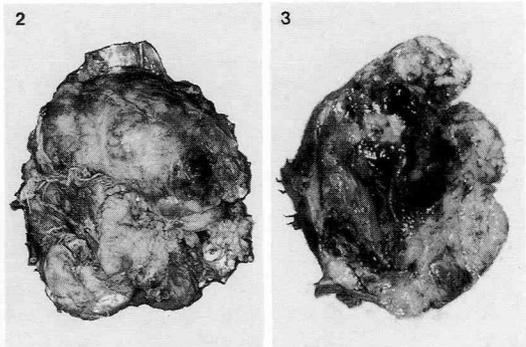


図2：摘出物全形像

図3：同摘出物の剖面像

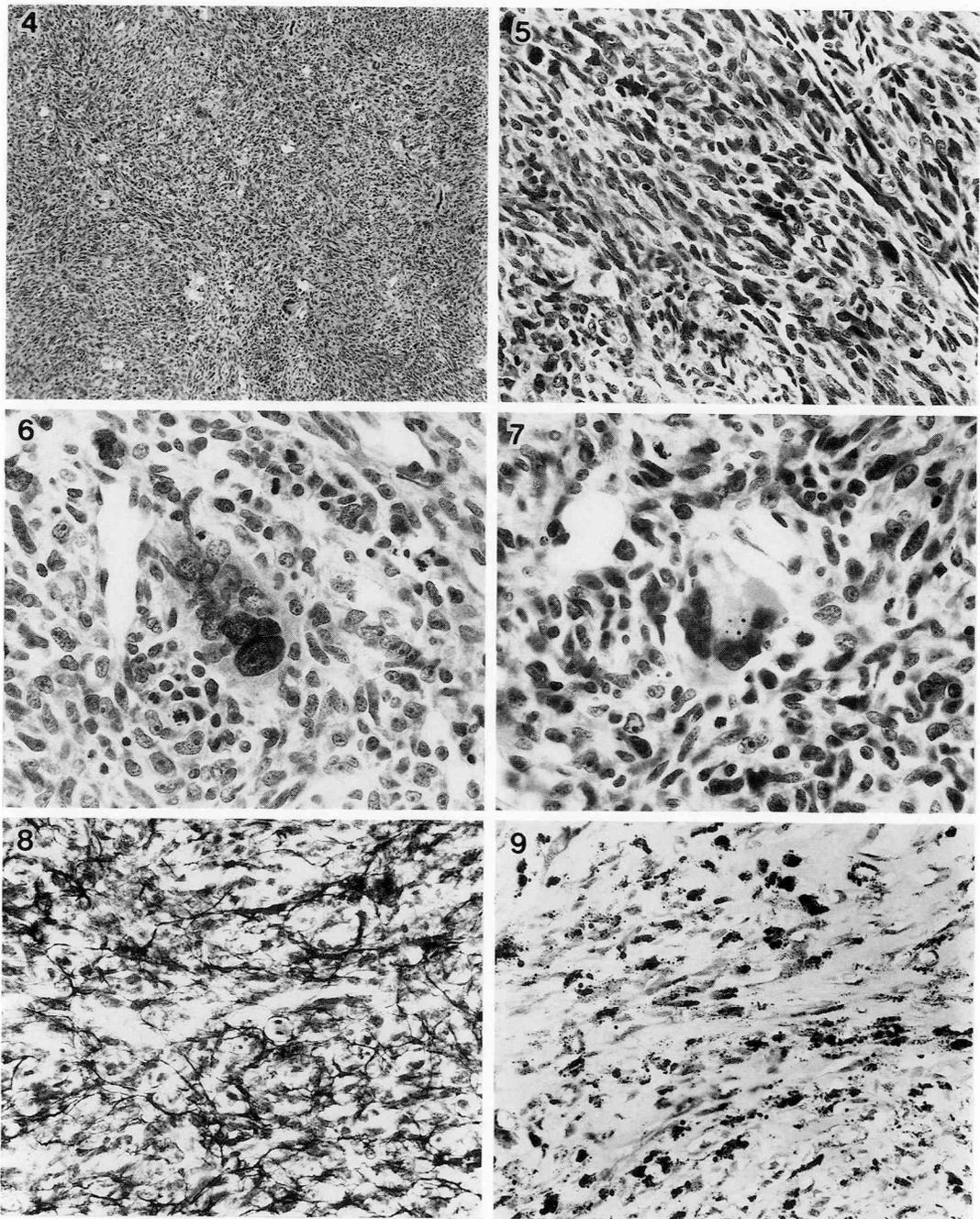


図4：腫瘍は各種細胞の充実性増殖よりなる（H-E染色×50）

図5：強い異型性を呈する腫瘍細胞（H-E染色×200）

図6：楕円形の胞体を有する多核巨細胞（H-E染色×320）

図7：いわゆる奇怪な形態の多核巨細胞（H-E染色×320）

図8：細胞周囲をわずかに取り巻く毛状の好銀線維（鍍銀染色×200）

図9：胞体内に脂肪小滴を持つ腫瘍細胞（oil-red O染色（×200）

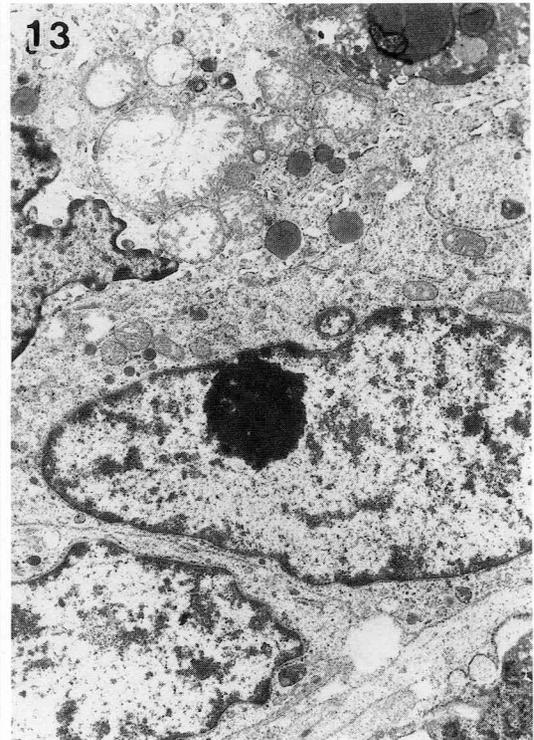
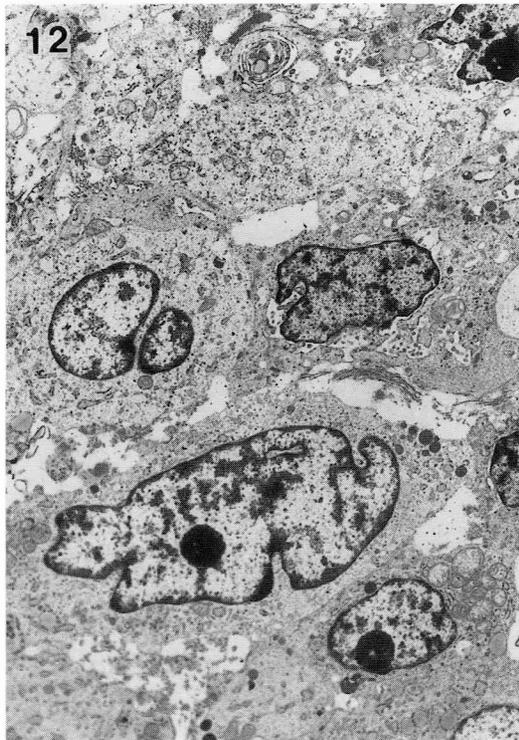
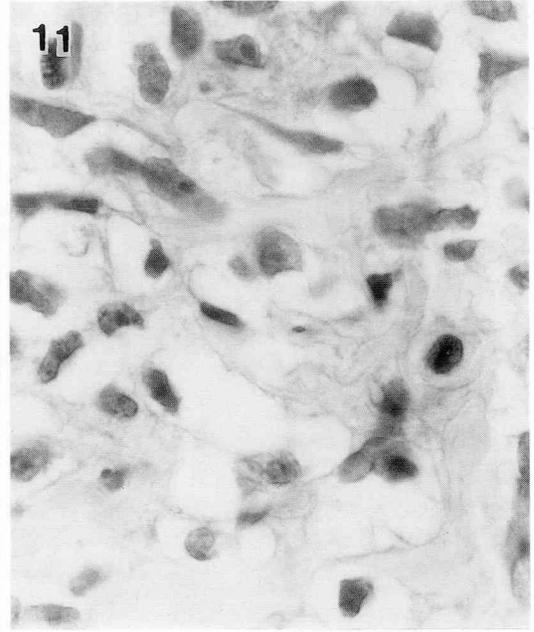
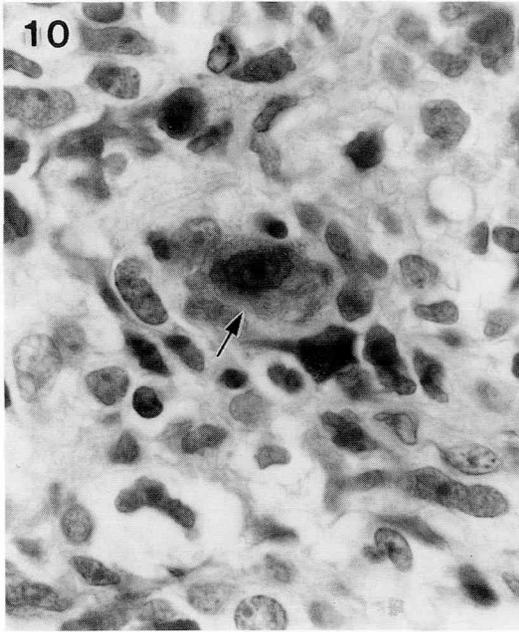


図10：細胞質がS-100陽性部（矢印）を持つ細胞（×790）  
図11：ACT には陰性を示す腫瘍細胞（×790）  
図12：明瞭な核小体を有し、深い切痕を持つ細胞（電顕像×4,100）  
図13：細胞質内の限界膜を欠く脂肪小滴（電顕像×11,000）

部には、細胞間が離開し、水腫様を呈する部もあった。増殖細胞には、この他に、小形で円形の細胞や不定形なものもみられた(図4)。これら増殖細胞には、核優位、核濃染および多くの核分裂像などが認められ、強い異型性を示していた(図5)。この実質中には、さらに多核巨細胞が散見されたが、これは、楕円形の胞体を持つものと(図6)、いわゆる奇怪な形態を呈するもの(図7)の2種類に分類することができた。増殖細胞の間には、膠原線維および毛細血管がわずかに介在していた(図4, 5)。しかしこの腫瘍には、Mallolryのazan染色標本で観察しても、細胞間に青染する膠原線維の増生は、きわめて少なかった。また、鍍銀染色標本でも、毛状の好銀線維が、細胞周囲をわずかに取り巻いているのみであった(図8)。なお、Mallolryのazan染色で、腫瘍実質を構成する細胞の細胞質は赤染されなかった。oil-red O染色によると、一部の实質細胞内に赤染された脂肪小滴を持つものが確認された(図9)。alcian blue染色やPAS染色では、実質中にみられた水腫様部をはじめいずれの部位も染色されず、反応も認められなかった。

免疫組織化学的所見：腫瘍実質細胞は、S-100にほとんど陰性であったが、小形で単核の細胞と多核巨細胞の一部が陽性を示した(図10)。またACTおよびATには、間質中の、不定形の胞体を持つ単核の細胞が少数個陽性を示したが、これらはS-100陽性の細胞とは異なっていた(図11)。

電子顕微鏡的所見：主たる構成細胞は、不規則な切れ込みを有する大きな核を持ち、核小体は明瞭であった(図12)。細胞質には多くのミトコンドリアがあり、ライソゾームおよび細線維がみられた。一部の細胞質内には限界膜を持たない脂肪小滴が確認されたが、その数はごく少数であった(図13)。また細胞の外周には、一部わずかに基底膜も観察された。しかし細胞間に特殊な結合装置は存在しなかった。

## 考 察

今回我々が経験した、ニホンザルの肩部にみられた腫瘍は、きわめて分化度の低い間葉系の細胞をその起源とする悪性腫瘍であった。一般的に間葉系の悪性腫瘍は、またとくに未分化なものでは、確定診断に慎重を要する事が多く、特殊染色、電

顕観察や免疫組織化学的検索等によるわずかな所見が、診断の決め手になることも多い<sup>2,3)</sup>。本例は、主として紡錘形の細胞の増殖として扱えられたので、その診断名として、(1) liposarcoma, (2) fibrosarcoma, (3) leiomyosarcoma, および(4) malignant fibrous histiocytoma (MFH) 等が考えられた。しかし、腫瘍実質細胞および核の形態、さらに細胞質がazan染色で赤染されなかったこと、多数の巨細胞が出現していたことなどより、(3)が除外された。また、膠原線維および好銀線維の形成量がきわめて少ない点やその走向状態等により(2)が否定された<sup>2,3,4,5)</sup>。したがって本例は、(1)あるいは(4)である可能性が強い。さて、この両者とも実質細胞の胞体内に脂肪滴がみられることが知られているが、MFHにおいてみられるものは、組織球が貪食した脂肪滴で、いわゆる泡沫細胞<sup>2,3)</sup>の型をとるのに対して、liposarcomaの場合は、細胞内で生合成されたものである。電顕的に、細胞質内で生合成された脂肪滴には限界膜が存在しないとされており<sup>6)</sup>、これは貪食脂肪滴との重要な鑑別になる。本例において、腫瘍実質細胞の細胞質内にみられた脂肪滴には限界膜は認められないので、これらが貪食されたものでなく、合成されたものであることが確認された。同様に、細胞間に特殊な結合装置をみないことや、不完全ながらも基底膜が形成されていたことは、本例が脂肪(芽)細胞に由来することを示しており、liposarcomaと診断された。なお、増殖細胞の形態は、紡錘形細胞が主体を占めたものの多核巨細胞の出現があり、種々の形態を呈するものが混在していた点などから pleomorphic type と考えられた。増殖細胞の起源の特定が一般染色のみではできなかったことや、胞体内の脂肪滴がきわめて小形でその数も少ないことは、これがきわめて分化度の低い腫瘍 (poorly differentiated type) であることを示すものであろう<sup>7)</sup>。

今回我々は、本例において、市販の抗体を用いて免疫組織化学的検索を試みた。用いた1次抗体のS-100は、神経系組織の他、脂肪細胞およびある種の組織球にも局在しているといわれ、ACTおよびATは組織球系のマーカーとして知られているものである<sup>8,9)</sup>。元来、S-100は、種特異性のとくに低い抗体として知られており、また、ACTおよびATは、種特異性の高いものといわれてい

る<sup>10)</sup>。しかし、本例では抗原の不活性化につながる因子は極力低減するよう注意しており、また哺乳動物として非常に近隣の関係であるヒトとニホンザルでは、交叉する可能性が高いと思われる。今回の検索では、隣接切片を用いて詳細に検討したところ、S-100に陽性を示した細胞は、脂肪染色陽性の細胞であることが判明した。しかし、これらの細胞はACTおよびATに対しては陰性であった。そして、ACTおよびATに陽性を呈した細胞は、形態的に組織球と思われる細胞であった。これらの結果は、病理組織学的診断と一致しており、信頼性の高いものと判断された。仮に、抗ヒト抗体がニホンザルに交叉するものが多く確認されれば、これからの実験系を大きく広げることもつながるので、今後検索を続ける予定である。

### 結 語

雄(約5.5年齢)のニホンザル(*Macaca fuscata*)の左側肩関節部に発現した、弾性硬・非可動性の重量約2 kgにも及ぶ巨大な腫瘤1例を経験した。病理組織学的ならびに電子顕微鏡的検索の結果、本腫瘍はpleomorphic liposarcoma, poorly differentiated typeと診断された。また、免疫組織化学的に検索したところ、一部の實質細胞がS-100陽性であったが、これらはACTおよびATには陰性で、これらの所見からも脂肪細胞由来が確認された。

稿を終るに臨み、病理組織診断についてご指導を賜り、ご校閲を戴いた本学口腔病理学教室 枝 重夫教授に感謝の意を表する。

### 文 献

- 1) 河住 信, 金子 至, 長谷川博雅, 中村千仁, 川上敏行, 枝 重夫(1983) ラットにみられた自然発生乳腺原発腫瘍の病理組織学的ならびに電子顕微鏡的観察. 松本歯学, 9:190-195.
- 2) 石川悟朗(1986) 肉腫. 石川悟朗監修 口腔病理学II 第3版, 639-675. 永末書店, 京都.
- 3) 小川勝士(1983) 軟部組織. 浜崎幸雄, 小川勝士監修 病理組織の見方と鑑別診断 第2版, 380-406. 医歯薬出版, 東京.
- 4) 檜澤一夫(1982) 軟部組織の腫瘍. 横山 武, 福西 亮, 綿貫 勤, 喜納 勇編集 現代の病理学各論 第1版, 954-984. 金原出版, 東京.
- 5) 飯島宗一, 影山圭三, 石川栄世, 島峰徹郎(1983) 軟部組織. 飯島宗一, 影山圭三, 石川栄世, 島峰徹郎編集 組織病理アトラス 第2版, 341-362. 文光堂, 東京.
- 6) 水無瀬 昂(1982) 脂肪肉腫. 小野江為則編 電顕腫瘍病理学 第1版, 61-64. 南山堂, 東京.
- 7) 宇宿源太郎, 猪山賢一, 大園研二, 荒木長太郎(1980) 脂肪細胞の発生とその異常. 細胞, 12:638-647.
- 8) 堤 寛, 西野武夫(1984) 酵素抗体法の病理診断への応用(その2). 病理と臨床, 2:849-861.
- 9) 向井万起男, 鳥瀧親男(1984) 間葉系組織抗原. 病理と臨床, 2:1517-1579.
- 10) 堤 寛(1984) 免疫組織化学における抗体の選択とその使用上の留意点. 病理と臨床, 2:1447-1474.