

〔原著〕 松本歯学 9 : 190~195, 1983

key words: ラット - 乳腺 - 乳頭腺管癌 - 超微構造

## 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検索

河住 信, 金子 至, 長谷川博雅  
中村千仁, 川上敏行, 枝 重夫

松本歯科大学 口腔病理学教室 (主任 枝 重夫 教授)

### Histopathological and Electron-microscopical Studies of Carcinoma Papillotubulare Spontaneously Appeared in a Rat

MAKOTO KAWASUMI, ITARU KANEKO, HIROMASA HASEGAWA,  
CHIHITO NAKAMURA, TOSHIYUKI KAWAKAMI and SHIGEO EDA.

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

#### Summary

A multicentric tumor was spontaneously occurred in a 10-week-old female Wistar rat. It consisted of six, soft and dark-reddish-colored tubercles which ranged from soybean- to hen egg-size. They were so located near the mammillas that the tumor was suspected of mammary gland origin. The animal was killed and the tubercles were examined by light and electron-microscopy.

The tumor consisted of atypically proliferated cells forming a gland-like pattern which contained secreted materials. In some gland-like structures the tumor cells projected in papillary fashion into the spaces.

Histochemistry on the materials revealed that these secreted materials contained both lipids and proteins.

Based upon the above mentioned facts, this tumor was diagnosed as carcinoma papillotubulare which originated from the mammary glands.

Electron microscopically the tumor cells were composed of gland cells and myoepithelial-cells. The former cells were rich in rough surfaced endoplasmic reticulum and contained many secreting granules which could be divided into electron-sparse large ones and electron-dense small ones.

#### 結 言

---

本論文の要旨は第15回松本歯科大学学会総会 (昭和57年11月27日) および, 第16回松本歯科大学学会例会 (昭和58年6月11日) において発表された。 (1983年11月10日受理)

実験用飼育動物にある頻度で自然発生的に腫瘍の生じる事はよく知られている。しかし, その腫瘍の本態について詳しい報告のなされた例を知ら

ない、今回私どもは胸部および腹部に多発性の腫瘍を形成したラットを1頭入手したので、これを機会にその詳細について病理組織学的ならびに電顕的に観察した。

検 索 材 料

肉眼所見：本学歯科保存学第2講座にて飼育中の雌の Wistar 系10週齢のラットの胸部および腹部に腫瘍が発現したので、口腔病理学教室に移管された。腫瘍は右胸部に1個(103g)、腹部に5個(80g, 30g, 15g, 4g, 3g)、合計6個(327g)(図

表1：摘出腫瘍の部位と重量

部 位		重量 (g)
摘出腫瘍	1 右胸部	103
	2 左腹部	82
	3 左下腹部	30
	4 "	15
	5 右下腹部	4
	6 "	3
		237 (41.9%)
全 体 重		565 (100%)

1, 2, 表1)で、可動性、弾性軟で、表面は暗赤色を呈していた。これらは発見後約1か月間に巨大になったもので、屠殺時全体重(565g)の41.9%に達していた。全身写真を撮影後(図1)、ネブタールの腹腔内注射による麻酔を施し、全腫瘍を摘出した。摘出時、腫瘍はいずれも薄い被膜によって覆われており(図3)、断面は帯黄白色、充実性で分葉状を呈していた(図4)。これら腫瘍は光顕用として10%ホルマリンで固定し、一部を電顕鏡

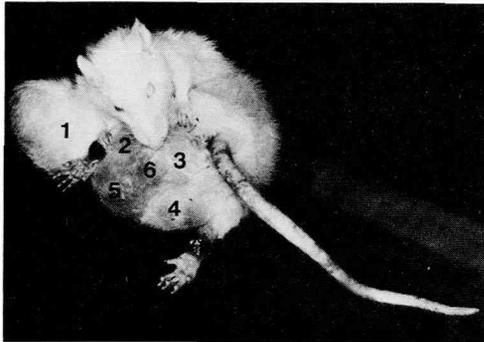


図1：ラット全身像(数字は図2に対応)

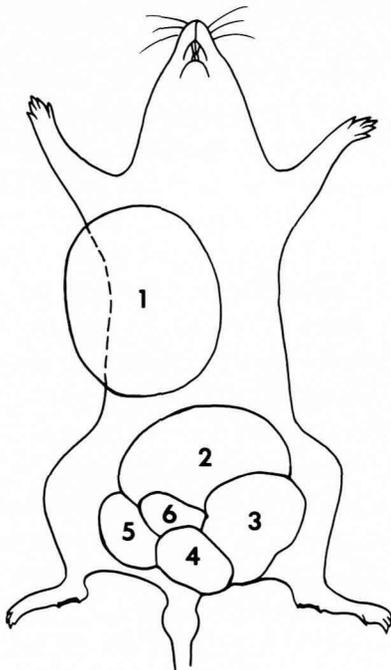


図2：腫瘍の発現部位と大きさ

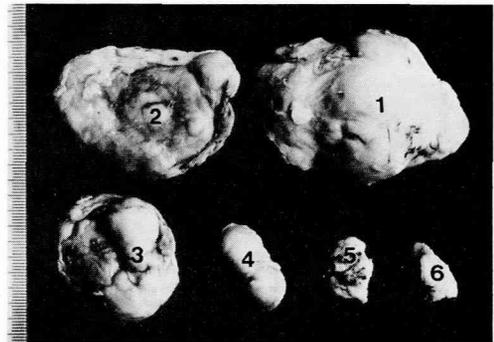


図3：摘出物外観

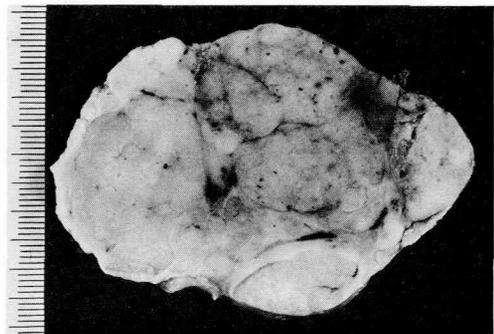


図4：材料中最大のもの(1)の断面

察用として摘出直後に細切し、Karnovskyの固定液に浸漬固定した。

### 病理組織所見

腫瘍は通法によりパラフィン切片とし、H-EおよびPAS-alcian blue染色標本とした。また別にOil red O, Sudan black B, Osmiun tetroxideによる脂肪染色標本と、アゾ反応によるBernett & SeligmanのD. D. D.法、Danielli法の2つの蛋白質染色標本とを作製し観察した。なお、対照として、健康なラットの乳腺組織を同様に検索した。

腫瘍中には立方状ないし円柱状の単層上皮性細胞が腺腔を造って増殖しており、その間には線維性組織が見られた。腺腔構成細胞にはhematoxylinに濃染する部分と、淡染する部分とがあり、前者の割合は少なく標本の一部に見られたのみであった。しかしそれら2つの部分は共に分葉状に増殖しており、境界は不明瞭で移行する様にも見られた(図5)。後者の腺腔には一部で拡張が認められ、その内腔には腺上皮が乳頭状に増殖していた(図6)。これらの細胞の核は比較的大型で類円形を示し、濃染傾向で1個ないし2個の核小体を有していた。胞体は大小不整で細胞密度も高く、部分的に重積も認められた。さらに胞体内および腺腔内には脂肪染色陽性の顆粒が多数観察された(図7)。また腺腔内容物の一部はPASあるいはalcian blueに陽性を示した(図8)。前者すなわち細胞が濃染する部分では腺腔は小型で数も少なく、腺細胞はほとんど充実性に増殖している部分もあり、核分裂像も見られた。この部分には分泌顆粒はほとんど認められなかった。後者に見られた分泌顆粒はD. D. D.法による蛋白質染色に赤褐色に染色され、その存在が証明された(図9)。しかし藍色に染まる部分はなく、染色結果からは蛋白質量は少ないことが示された。なお、Danielli法には反応しなかった。腫瘍の周囲には正常な乳腺組織が見られたが、これと腫瘍とは線維性結合織によって隔てられていた(図10)。

### 電顕所見

電顕用材料は通法によりエポキシレジン包埋、超薄切片とし、ウラン-鉛二重染色を施して検索した。

本腫瘍は腺腔を形成している腺細胞と腺房周囲に見られた筋上皮細胞(図11, 12)の2種類の細胞より構成されていた。腺細胞は粗面小胞体に富ん

だ単層立方状で、比較的明るい細胞質中に大小の分泌顆粒と膨化したミトコンドリアを有していた(図11)。小胞体は一部に数層が平行に走っているところも見られた。核は類円形大型のものが大部分であり、核小体は種々であった。これらの核には腺腔側へ偏位し、分泌側と入れ替わりを起しているものも見られた(図11)。細胞質中の分泌顆粒は大別して2種類のものがあり、低電子密度の円形で大型の脂肪滴と、高電子密度の不整形かつ小型で1個から数10個が限界膜に包まれたカゼインとが識別できた(図13)。前者には内容物の抜け出たものが目立ち(図13, 14)、後者には個々の顆粒がさらに微細な粒子の集まりとして見られるモザイク様構造の認められるものがあった(図15)。いずれの腫瘍細胞にもこれら2種類の分泌顆粒が確認できたが、両者の割合や絶対数は腫瘍部位によりある程度異なっていた。筋上皮細胞は腺細胞の基底部に密着して存在しており、細胞質は中等度の電子密度を示した。またこの細胞質中には、その長軸方向と一致して走る微細な筋フィラメントが観察された(図12)。また腺腔中には細胞内小器官の残骸とみられる構造物が浮遊していた(図16)。

### 考 察

ラットの胸部腹部に多発性に発現した本病変は腺細胞の増殖を本態とする上皮性腫瘍であった<sup>4)</sup>。その分泌物中には特殊染色により、脂肪と蛋白質の存在が証明されたが、これらは電顕像においても確認できた。両者は同一の腺細胞中に種々の割合で含まれていたことから、1細胞が脂質と蛋白質とを同時に産生する乳腺の特徴を備えていることが確認できた<sup>1), 5)</sup>。この点と腫瘍細胞の形態から、本腫瘍は乳腺原発の乳頭腺癌と診断された<sup>2), 6)</sup>。他臓器への転移はなく、6個の腫瘍は多中心性に発生したと考えられた。正常な乳腺との比較では、同組織が性周期や妊娠の有無によりその組織的様相を変化させるため<sup>2)</sup>、腫瘍との比較は必ずしも容易ではないが、同一個体中で観察する限り、腫瘍に圧迫され、偏在した乳腺組織は多量の結合織中に小腺腔が散在するのみで、細胞も小型で均一であり、分泌顆粒により膨化した様子も見られなかった。これに対して腫瘍腺細胞は多量の分泌物を含む空胞により膨化しており、その様

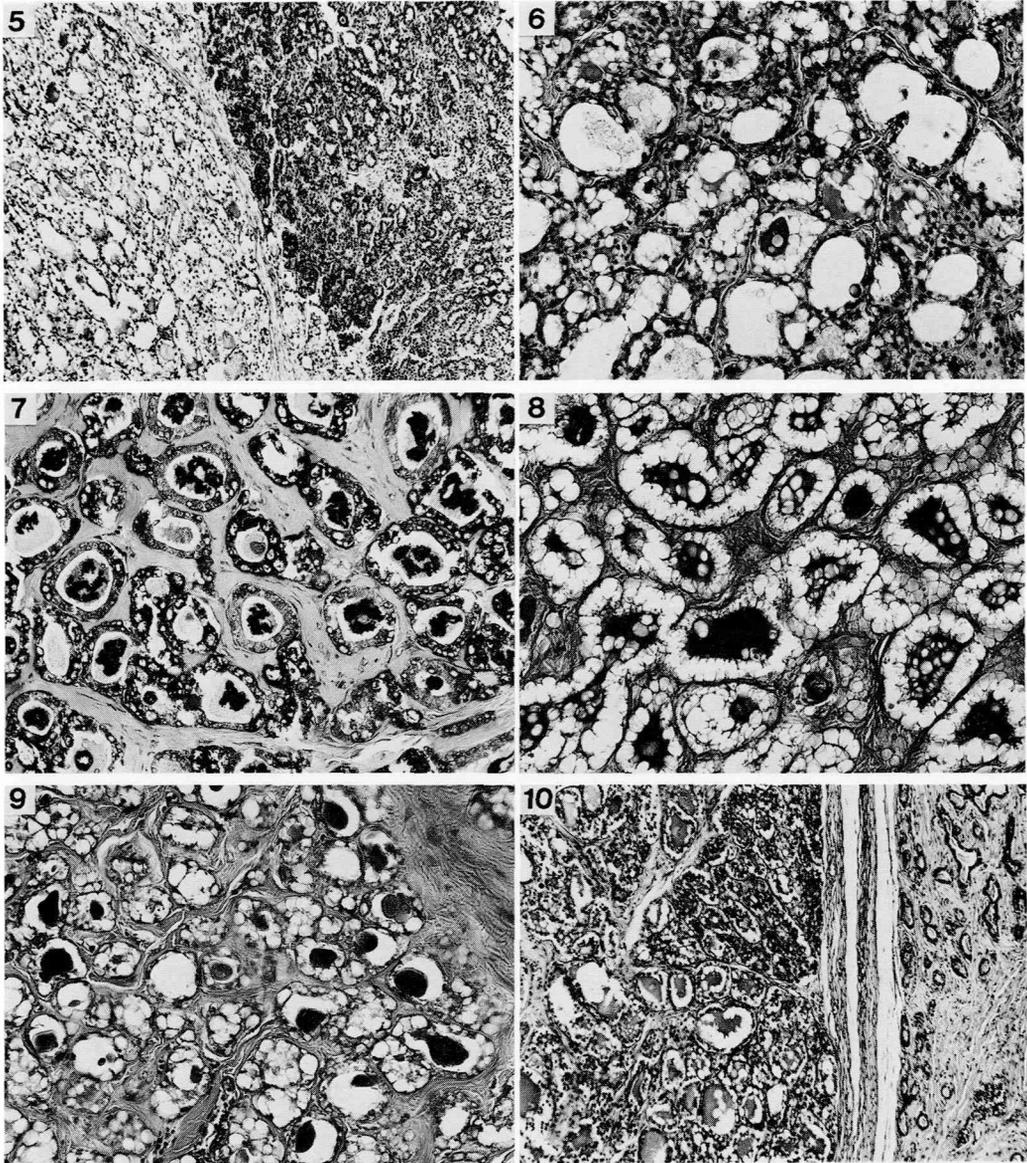


図5：腫瘍は濃染部と淡染部より成る。(H-E染色×53)      図6：腺上皮の乳頭状増殖(H-E染色×119)  
 図7：脂肪染色像(Sudan black B染色×119)      図8：粘液染色像(alcian blue染色×119)  
 図9：蛋白質染色像(D. D. D.法×119)  
 図10：健康乳腺組織が線維性組織で腫瘍より隔てられている。(H-E染色×53)

相は授乳期腺細胞を思わせた<sup>2),3)</sup>。このことは本腫瘍の分化度が比較的高度であることを示し、異型性についても必ずしも強くはなかった事を意味する。ちなみにヒト乳頭腺管癌についても異型性の著明でない場合があるとの記述が見られる<sup>2)</sup>。しかしながら細胞の重積、核の極性の消失、間質の

僅少化などは悪性を考える根拠となろう。また電顕像で乳脂質分泌顆粒の内容物が抜けたものが目立った点は、包埋過程で使用するプロピレンオキサイドの影響は否定できないまでも<sup>1)</sup>、脂質そのものの性状の変化を疑わせるものであるし、モザイク様のカゼイン顆粒も、ゴルジ空胞中での濃縮

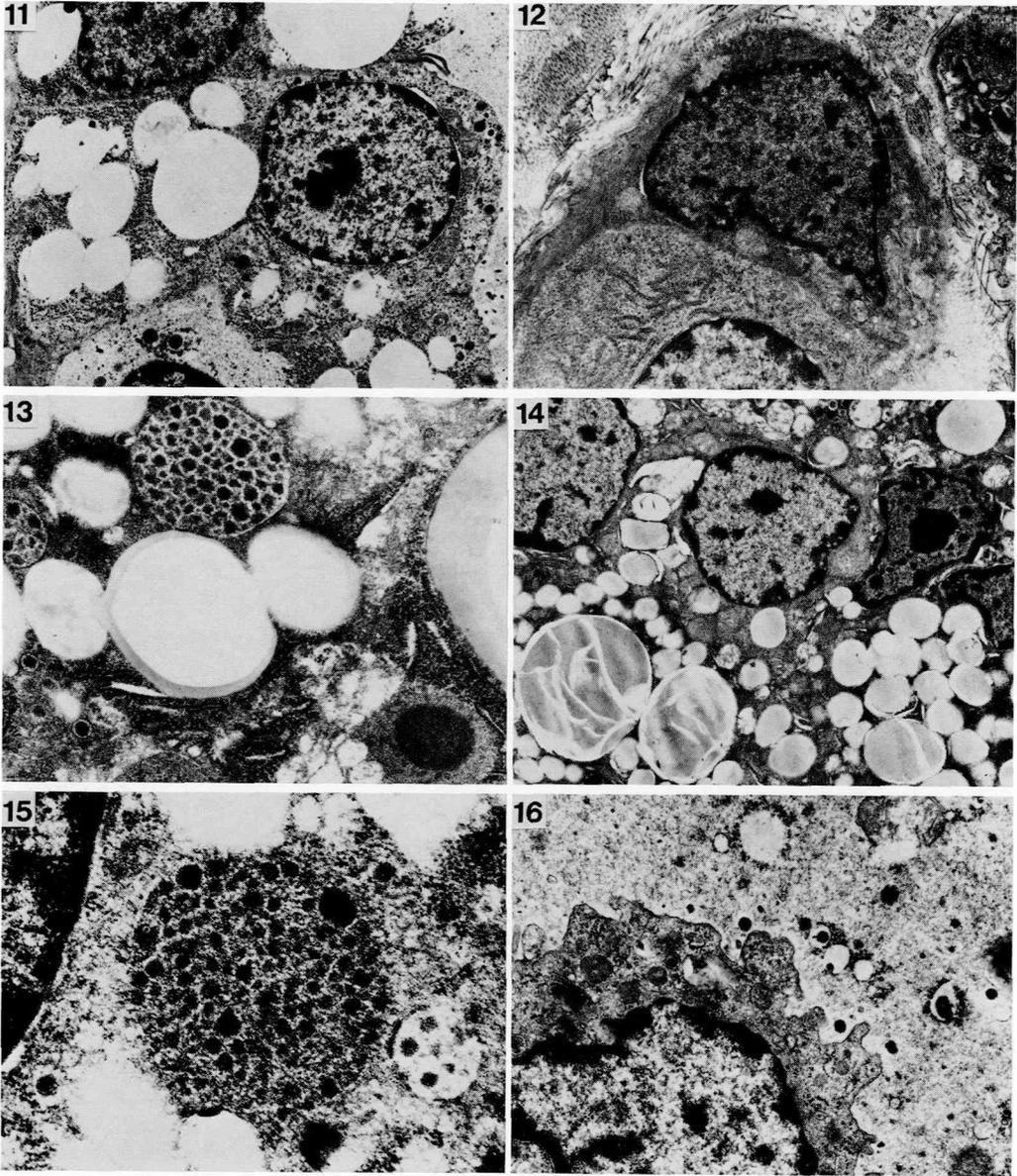


図11：腺房側へ偏位した核（×4900）      図12：筋上皮細胞（×1800）  
 図13：分泌顆粒には2種類が認められる。（×5000）  
 図14：脂肪性分泌顆粒には亀裂や消失が見られる。（×1400）  
 図15：モザイク状のカゼイン粒子（×29000）  
 図16：腺腔内に浮遊する細胞内小器官。細胞膜には乱れが見られる。（×9000）

や変性に何らかの欠陥があったことを想像させる。さらにヒト乳頭腺管癌ではしばしば他型の癌との移行像を見せると言われるが<sup>2)</sup>、本腫瘍においても胞巣内の染色性に濃度差が見られ、濃染する部分では分泌物を含む小腔胞は極めて僅かで、

腺腔は小型化ないし消失化に向かい、一見腺様嚢胞癌様で、他型癌への移行像と見ることもできた。胞体中の分泌顆粒を含んだ小胞は電顕的に見ると逐次分泌側へと移動していき、腺腔へと放出される様に観察され、カゼイン顆粒については、エッ

クリン分泌を行っていた。乳脂質については、はっきりととらえる事ができなかったが、腺細胞近くの腺腔中に細胞内小器官の浮遊する場合があり、その最寄の細胞膜に大きな乱れが見られることから、アポクリン分泌によることが推察された。本症例では蛋白質の証明に D. D. D.法と Danielli 法の 2 つのアゾ反応を用いたが、結果は D. D. D.法に反応したのみで、Danielli 法には反応を示さなかった。これはホルマリン固定が反応を阻止したためと考えた。なお、D. D. D.法の染色指針には、ホルマリン固定が不適當であるという記述はない。

### 結 論

Wistar 系雌の 10 週齢ラットの胸部及び腹部に、弾性軟可動性の多発性の腫瘤の発現が見られ、それらは合計 6 個で鶏卵大から小豆大の大きさであり、表面は暗赤色を呈していた。腫瘤は乳頭の近傍に発現していたため、乳腺原発腫瘍が疑われた。ラットは屠殺され、腫瘤は光顕及び電顕的に検索された。光顕的に腫瘍は腺腔を構成する細胞の異型増殖より成っており、それらは分泌物を貯留していた。一部腺腔では、腫瘍細胞が乳頭状に腺腔中に向かって突出していた。組織化学的検索によりこれらの分泌物は脂質と蛋白質とを含むことが明らかにされた。これらの所見から、本腫瘍は乳

腺原発の乳頭腺管癌と診断された。電顕的に腫瘍は腺細胞と筋上皮細胞とから成っていた。前者は粗面小胞体に富んでおり、多くの分泌物を含んだ小胞を有していたが、それらは低電子密度で大型のもの、高電子密度で小型のものに識別できた。

稿を終わるにあたり、材料を提供していただいた本学歯科保存学第 2 講座に感謝の意を表す。

### 文 献

- 1) 黒住一昌 (1973) 乳腺の微細構造と機能。細胞, 5(3): 2-12.
- 2) 久留 勝 (1962) 乳腺の組織像とその変動, 乳癌, 久留 勝監修, 臨床病理乳腺腫瘍図譜, 131-134, 192-229, 中山書店, 東京.
- 3) Krstić, R. V. (1981) 腺上皮アポクリン型胞状腺の終末部例: ラット授乳期の乳腺, 藤田恒夫監訳立休組織学図譜 II, 組織篇, 82-83, 西村書店, 新潟.
- 4) 小野江為則 (1982) 腺管癌, 小野江為則編, 電顕腫瘍病理学, 247-250, 南山堂, 東京.
- 5) Sandborn, E. B. (1973) 脂質分泌, 脂肪細胞, ミトコンドリア-乳腺, 牧田登之訳望月公子監修光学・電子顕微鏡による細胞と組織 I, 28-31, 東京大学出版会, 東京.
- 6) 土屋真一 (1981) 乳癌の微細構造。細胞, 13: 269-275.