

氏名(本籍)	宇根 ヨ ミ (岐阜県)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	乙第 331 号
学位授与の番号	学位規則第 3 条第 2 項該当
学位論文の要件	ウシの心臓原発腫瘍の病理学的研究 —新分類名「牛の心臓血管筋腫」の提唱—
論文審査委員	(主査) 教授 野村 靖 夫 教授 高橋 令 治 教授 江口 保 暢 名誉教授 斉藤 保 二

### 論文内容の要旨

動物においてもヒトにおいても自然発生性の心臓原発腫瘍は少ない。ウシにおいてもその発生率が低いため、ウシの心臓腫瘍に関する報告の多くは症例報告あるいはウシに関する他の目的の研究における偶発病変の簡単な記載にとどまり、光頭的、電頭的あるいは免疫組織化学的に詳細に検討した報告はない。日本では、食肉衛生検査所においてときおり、心臓腫瘍が見出されており、これらの一部を除いては、様々な診断名で議論されて来た。しかしながら、この診断名の確定されていない心臓腫瘍の症例数が増すに従い、これらの腫瘍に共通する肉眼的・組織学所見が見出され、同一の腫瘍と見做されるようになった(仮称;ウシの心臓内腫瘍/Bovine intracardiac tumor, 以下 BICT と略す)。

本研究の目的は、牛の心臓原発腫瘍を発生状況、光頭的、電頭的並びに免疫組織化学的に検討し、BICTの本態と起源を明らかにすることである。

本研究には18年間に各地の食肉衛生検査所で収集された41例のウシの心臓腫瘍が提供された。発生部位は、心外膜に発生したもの3例と心筋内あるいは心内膜に発生したもの38例で、左心室に生じたものが25例(うち心外膜1例、心筋内1例、心内膜23例)、右心室に生じたもの13例(うち心内膜13例)、左心耳に生じたもの1例(心内膜)及び右心房に生じたもの1例(心外膜)であった。これらは組織学的に7種類に分類された。その内訳は、BICT 33例、平滑筋肉腫3例、平滑筋腫1例、血管平滑筋腫1例、神経線維腫1例、悪性心膜中皮腫及び悪性大動脈小体腫1例であった。BICTは、採取されたウシの心臓腫瘍の80.5%を占め、ウシでは最も出現頻度の高い心臓腫瘍と考えられた。BICTの発生頻度は、4カ所の食肉衛生検査所における調査によると、10万頭あたり0.59から1.75頭で、平均1.22頭であった。担腫瘍動物の品種は33例のうち25例(83.3%)がホルスタイン種で、5例が黒毛和種であった。また、33例中20例(66.7%)が去勢雄、10例が雌で、年齢は、18から84カ月齢、平均33.2カ月齢であった。BICT 33例中29例(87.9%)が孤在性の腫瘍で、21例(63.6%)が左心室に発生した。腫瘍塊は乳頭筋を含む弁複合体にのみ発生し、いずれも心内性であった。なお、両側の心室に発生した例はなかった。大きさは米粒大から直径10 cmで、転移は認められなかった。

病理組織学的に、BICTにはときに親兵式状配列を示す細胞束を形成する紡錘形細胞の増殖部(pattern A)

と海綿状血管腫に類似する扁平な細胞で内張りされる多くの血管あるいは血管腔よりなる (pattern B) の2つの異なる組織像が認められた。いずれのパターンも、多形性で、好酸性の細胞質と周囲に基底膜様構造をもつ大型細胞が認められ、pattern Aの部分では散在あるいは集簇していた。この細胞はときに細胞質突起を伸ばして、他の細胞と連絡し、細胞間にスリット状の間隙あるいは明瞭な管腔を持つ管状物 (tube) を形成していた。これらの tube は吻合あるいは分岐して、細胞性網工をつくり、部位によっては明らかな血管路を形成しており、これらは多細胞性血管形成と見做された。また、散在する大型細胞はしばしば1個あるいは複数の空胞をもち、ときにその空胞内に赤血球が存在し、これは単細胞性血管形成と見做された。pattern Bにみられた多くの血管腔は扁平な細胞によって内張りされ、それらの中に大型で、異型性を示し、クロマチンに富む核を持つ大型細胞が観察された。また、腫瘍組織には、pattern A及びBの組織以外に平滑筋束や粘液腫性の部分がみられた。

これらの共通する構成要素について詳細に検討を行った。免疫組織化学的には、pattern Aに存在する紡錘形細胞のほとんどに actin および smooth muscle actin がみられたが、desmin はみられなかった。平滑筋束では、今回の検索に使用したすべての筋系マーカー (actin, smooth muscle actin, desmin) が陽性であった。他方、平滑筋束を除く腫瘍組織のすべての成分が、vimentin 陽性であった。pattern AとBにみられた大型細胞の細胞質には瀰漫性に type IV collagen が証明され、血管内皮のマーカーである von Willebrand factor もときに証明され、血管腔を内張りする扁平細胞にも von Willebrand factor が証明されるものもあった。大型細胞周囲の基底膜様構造、tube あるいは血管腔の基底膜は、type IV collagen 陽性であった。

電顕的に、BICTの主成分である紡錘形細胞は、円形から類円形の核をもち、細胞質には様々な量の中間径フィラメントを含み、細胞周囲に基底膜を伴っていた。水腫性の部分に散在する大型細胞には、多数の細胞小器官と細胞周囲に塊状の基底膜様物質および自由縁に微絨毛がみられた。tube を形成する細胞にはときに飲小胞と細胞間接着装置を形成する指状嵌合が認められた。担空胞細胞は、少数の微絨毛をもつ通常の cytoplasmic lumina と呼ばれる細胞質内管腔、中間径フィラメントおよび基底膜をもっていた。大型細胞により内張りされる tube は、0.3から1.9 $\mu$ m で、様々な厚さの基底膜によって囲まれていた。基底膜は概ね連続していたが、大型細胞の細胞質突起の挿入により、突然菲薄化したり、途切れたりしていた。基底膜の多層化あるいは塊状化は、循環血のみられる血管路 (canalized channel) で目立った。pattern Bの血管腔を内張りする扁平細胞には少数の微絨毛と辺縁ひだ様の構造が、また、その肥大した細胞には多くの微絨毛と細胞小器官が認められた。

以上の検索結果は、BICTの主成分である紡錘形細胞が、平滑筋へ分化する能力あるいは平滑筋の性格を有する細胞であり、大型細胞は血管内皮としての特徴を有し、単細胞性と多細胞性の血管形成によって血管路をつくる能力をもつ細胞であることを示唆していた。このことから、BICTは血管筋腫の範疇に入るものと考えられた。しかし、BICTでは、1つの腫瘍の中に紡錘形細胞の平滑筋への様々な分化像と、血管内皮の性格を有する大型細胞が様々な血管形成の形態と段階をとって毛細血管を盛んに形成する所見が認められ、ヒトの血管筋腫とは異なっていた。さらに、BICTと同様の組織像を持つ腫瘍は、ヒトおよびウシ以外の動物で報告がなく、ウシにおいても心臓にのみ発生することから、BICTに対して、新分類名“牛の心臓血管筋腫 Bovine cardiac angiomyoma” (以下 BCAM と略記する) を付することを提唱したい。

BCAM にみられる血管形成は、血管原性腫瘍にみられる像よりむしろ創傷修復の過程にみられるものに類似しており、細胞密度の低い部分は心臓の線維三角の幼若組織あるいは弁の spongiosa に類似していた。また、平滑筋束は紡錘形細胞の最終分化像とも見做された。このような BCAM の組織学的な異質性、発生部位、年齢などの要因から、著者は平滑筋への分化能と血管形成能をもつ心内膜床のような胎生期の組織、あるいは心内膜下の多潜能をもつ間葉系の細胞を起源とする過誤腫的な腫瘍と結論する。腫瘍組織内の大型細胞の細胞質内に大量の type IV collagen が証明されたが、これは新しい知見で BCAM の診断上重要な腫瘍マーカーとなるであろう。

## 論文審査の結果の要旨

動物の心臓原発腫瘍は稀であるが、イヌとウシについてはかなりの数の自然発生性心臓原発腫瘍の報告がなされている。しかし、まとまった数のウシの心臓腫瘍について、近年の進歩した病理学的手法を用いて詳細に検討した報告は無い。

わが国では疣贅性心内膜炎と肉眼所見が類似するかに見えるウシの心臓腫瘍が、18年ほど前から稀に見出され、本態の解明が求められていた。これらの腫瘍は症例が集積されるに従って本態未詳ながら一群の腫瘍と見なされ、「ウシの心臓内腫瘍」(BICT) と仮称されていた。

本論文は、わが国のウシの心臓原発腫瘍の発生状況の調査と病理組織学的検討を行い、さらに BICT について免疫組織化学や電顕を駆使してその本態と起源を明らかにし、新分類名を提唱したものである。

論文の要点は以下の通りである。

検索の対象は、各食肉衛生検査所から提供された41例のウシの心臓原発腫瘍で、BICT 33例、平滑筋肉腫 3例、平滑筋腫 1例、血管平滑筋腫 1例、神経線維腫 1例、悪性心臓中皮腫および悪性大動脈小体腫各 1例であった。

BICT は、ウシの心臓原発腫瘍のうち最も発生頻度が高く 80.5% を占め、10万頭当たり平均 1.22 例であった。BICT 33例は、ホルスタイン系 25例 (83.3%)、黒毛和種 5例、去勢雄 20例 (66.7%)、雌 10例、平均 33.2カ月齢であった。BICT 33例中 29例 (87.9%) が孤在性で、21例 (63.6%) が左心室に発生していた。大きさは米粒大から直径約 10 cm で、乳頭筋を含む弁複合体にのみ発生し、両心室同時発生例や転移を生じた例はなかった。

病理組織学的には、ときおり観兵式状配列を示す紡錘形細胞の増殖部 (pattern A) と海綿状血管腫様部 (pattern B) が混在していた。pattern A にも B にも多形性で好酸性の胞体周囲に基底膜様構造をもつ大型細胞が存在し、pattern A 部分散在もしくは集塊状に存在し、これらの細胞は突起により連絡し、スリット状間隙や明瞭な腔を持つ管状物 (tube) を作り、分岐吻合して細胞性網工や血管路を形成 (多細胞性血管形成) していた。散在する大型細胞はしばしば赤血球を含む空胞を持ついわゆる担空胞細胞であった (単細胞性血管形成)。pattern B 部分の血管腔は扁平な細胞で内張りされ、大型で異型性を示し、クロマチンに富む核を持つ大型細胞が混在していた。腫瘍組織内には、他に平滑筋束や粘液腫様部もみられた。

免疫組織化学的に pattern A 部分の紡錘形細胞のほとんどは actin 及び smooth muscle actin 陽性であったが、desmin は陰性であった。腫瘍組織内の平滑筋束は使用した全ての筋系マーカー (actin, smooth muscle actin, desmin) が陽性であった。他方、平滑筋束を除く腫瘍組織のすべての成分が、vimentin

陽性であった。pattern A, B 双方に存在する大型細胞の細胞質には, type IV collagen が証明されたほか, 血管内皮マーカーとされる von Willebrand factor が証明される細胞もあった。血管腔を内張りする扁平細胞にも von Willebrand factor が証明されるものがあつた。大型細胞周囲の基底膜様構造および tube や明らかな血管の基底膜は, type IV collagen 陽性であった。

BICT の主体をなす紡錐形細胞は, 円形ないし類円形の核をもち, 細胞質には中間径フィラメント, 胞体周囲には基底膜を伴っていた。水腫性の部分の大型細胞は細胞小器官に富み, 細胞周囲に塊状の基底膜様物質が存在し, 自由縁には微絨毛がみられた。tube 形成細胞にはときに飲小胞と指状嵌合が認められた。担空胞細胞には, 少数の微絨毛をもつ細胞質内管腔, 中間径フィラメント, 基底膜がみられた。大型細胞により内張りされる tube は, 0.3から1.9  $\mu\text{m}$  の厚さの基底膜に囲まれていた。基底膜は大型細胞の細胞質突起の挿入部で突然菲薄化したり, 途切れたりしていた。基底膜の多層化や塊状化が, 循環血のみられる血管路で目立った。pattern B の血管腔を内張りする扁平細胞には少数の微絨毛と辺縁ひだ様構造がみられ, 肥大した細胞は微絨毛と細胞小器官に富んでいた。

著者は, 本腫瘍の起源と本態に関しては, BICT の血管形成と創傷修復過程の血管形成との類似, 細胞密度の低い粘液腫様部と心臓線維三角の幼若組織や弁の spongiosa との類似性を指摘し, 腫瘍内の平滑筋束を紡錐形細胞の最終分化像と見なし, 組織学的な異質性, 発生部位, 年齢などから平滑筋への分化能と血管形成能を合わせ持つ心内膜床のような胎生期の組織, あるいは心内膜下の多潜能をもつ間葉系の細胞を起源とする過誤腫的な腫瘍と考察した。本腫瘍組織内の大型細胞の胞体内に大量の type IV collagen が存在することは, BICT の診断上のマーカーとなる。BICT の主成分たる紡錐形細胞が平滑筋の性格を持つこと, 大型細胞が血管内皮の特徴を有し, 単細胞性また多細胞性の血管形成能を持つことから, 著者は, BICT は血管筋腫の範疇に入るものと結論し, 類似の組織像を持つ腫瘍はヒトおよびウシ以外には報告がなく, ウシの心臓内にもみ発生する腫瘍であることを強調して“牛の心臓血管腫 Bovine cardiac angiomyoma (BCAM)”という新しい分類名を提唱した。

上記のごとく, 本論文は最近の進歩した病理学的手法を駆使して, 従来その一面のみを見て, 誤った診断が下されていた可能性のあるウシの心臓内に発生する腫瘍の本態を解明し, 新しい知見と解釈の上に立って, “牛の心臓血管筋腫 Bovine cardiac angiomyoma”という新分類名を提唱し, 診断上の重要なマーカーの存在をも明らかにしたもので, 獣医病理学, 比較腫瘍学に寄与するところ大であり, 博士(獣医学)の学位を授与するにふさわしい業績であると評価する。