

魚類の腫瘍ならびに腫瘍様病変に関する研究-?. : 養殖ニジマスの腎芽腫(ウイルムス腫瘍)

著者	水橋 福太郎, 宮崎 照雄, 舟橋 紀男, 窪田 三朗
雑誌名	魚病研究
巻	13
号	4
ページ	173-178
発行年	1979-03-01
その他のタイトル	Studies on Tumor and Tumor-like Nodules of Fishes-?. : Nephroblastoma of Rainbow Trout
URL	http://hdl.handle.net/10076/2413

魚類の腫瘍ならびに腫瘍様病変に関する研究—II.

養殖ニジマスの腎芽腫 (ウイルムス腫瘍)*

水橋福太郎**・宮崎照雄**・舟橋紀男***・窪田三朗**

(昭和 53 年 8 月 19 日受理)

Studies on Tumor and Tumor-like Nodules of Fishes—II.

Nephroblastoma of Rainbow Trout

Fukutaro MIZUHASHI**, Teruo MIYAZAKI**, Norio FUNAHASHI***
and Saburoh S. KUBOTA**

***Dep. Fish., Fac. Fish., Mie Univ., Edobashi, Tsu, Mie, Japan*

****School of Medi., Chiba Univ., Inohana-cho, Chiba, Japan*

(Received August 19, 1978)

The present authors histopathologically examined renal tumors of two 3-year old rainbow trouts, which were reared in Samegai trout culture station in 1974. The tumors were as large as the size of a hen's egg in the posterior part of the kidney. The tumor consisted of a large number of neoplastic nodules and around which neoplastic islets were scattered in the hematopoietic tissue. The histopathological examination revealed that they were nephroblastoma (known as Wilms' tumor) with two different characteristics.

Type I; Neoplastic nodules were composed of a large number of smooth muscle cells in differentiations, well-differentiated renal tubular epithelial cells and a small number of undifferentiated mesenchymal cells with argyrophoric fine fibers. Mitotic figures were frequently observed in smooth muscle fibers and mesenchymal cells.

Type II; Neoplastic nodules were composed of a large number of undifferentiated mesenchymal cells and islets of immature renal tubular epithelial cells. Mitotic figures were numerous in both types of cells.

Metastatic lesions were not observed in both cases.

魚類における腎芽腫の自然発生例は養殖ニジマス (*Salmo gairdneri*) で WELLINGS (1969), ODENS *et al.* (1973) および木村 (1976) が, ニホンウナギ (*Anguilla japonica*) で落合ら (1977) が, また Striped bass (*Morone saxatilis*) で HELMBOLDT・WYAND (1971) が報告している。さらに, ASHLEY・HALVER (1968, 1970) は DMN (N-nitrosodimethylamine) を用いてニジマスで実験的に腎芽腫の発生をみている。

著者らは滋賀県醒ヶ井養鱒場から採取したニジマスの腎腫瘍を病理組織学的に検討した結果, 本腫瘍が未分化

間葉系細胞と腎実質および平滑筋細胞の出現で特徴づけられる腎芽腫と判断されたので, その詳細を報告する。なお, ニジマスにおける腎実質の分化についても観察したので記載する。

材料および方法

供試材料は 1974 年 10 月滋賀県醒ヶ井養鱒場で採取された 4 才の養殖ニジマス 2 尾の腎腫瘍で, これを 10% ホルマリン水で固定し, 常法にしたがって 5~10 μ のパラフィン切片を作製した。染色は H-E 染色, PAS 反応, アザン染色, マッソンのトリクローム染色, PTAH 染色, 細網線維渡銀染色 (渡辺変法), ボディアン染色, クリュウバ・パレラ染色, ズダン III 染色, シュモール反応, ベルリンブルー染色を目的に応じて施した。ま

* 本研究は科学技術庁研究費による「沿岸魚類の腫瘍に関する研究」の一部である。

** 三重大学水産学部

*** 千葉大学医学部

た、ニジマスにおける腎実質の分化の観察には孵化稚魚8尾、1年魚5尾を供した。

結 果

I. 腎腫瘍

肉眼的所見

外見的には軀幹体側部の膨化が著しく、剖検すると腎臓後部に鶏卵大の大きな腫瘍が認められた(図1)。この腫瘍は大小様々の腫瘍結節から構成され、断面は症例により次のような相違が見られた。症例Iの腫瘍では大型腫瘍結節が弾力性に富み柔軟のに対し、症例IIの腫瘍結節は充実性で硬い感じをうけた。なお、本腫瘍では2例とも肉眼的な転移は認められなかった。

病理組織学的所見

腎臓に現われた腫瘍部には周囲を結合織で囲まれた大型腫瘍結節が数多く現われ、それらの間隙および腫瘍部の辺縁には小型の幼若腫瘍結節が散在していた(図2)。腫瘍内には圧迫萎縮に陥った腎臓実質や造血組織がわずかに認められるにすぎず、また、腫瘍部から遠く離れた部位には腫瘍結節は認められなかった。腫瘍結節を構成する細胞組成は症例により次のような相違が認められた。症例Iでは平滑筋細胞が構成主体となり、その間に上皮性腫瘍細胞群および未分化間葉系細胞群が散在しており、症例IIでは未分化間葉系細胞が構成主体となりその間に上皮性腫瘍細胞群が散在しているのが特徴であった。

A 症例 I

a) **大型腫瘍結節**: 束状をなして縦横に錯綜する平滑筋細胞が構成主体となりその間に上皮性腫瘍細胞群が島状に出現し、それらの上皮性腫瘍細胞群のまわりには未分化間葉系細胞と幼若な平滑筋細胞が層状に出現していた(図2,3)。これらの大型腫瘍結節の中でも生育の著しいものでは中心部が壊死に陥っていることもあった。構成主体をなす平滑筋細胞は分化程度の高いものが多く、酸好性でPTAH染色に紫染する豊富な細胞質をもつ長紡錘形の細胞であった。これらは、1~3個の明瞭な核仁を含み染色質に富む橢円形~紡錘形の核をもっていた(図4)。その基質としては好銀性線維網工が発達している。これら分化程度の高い平滑筋細胞にもいくつかの有糸分裂像が認められた。島状に出現した上皮性腫瘍細胞群のなかでも結節の中心部にあるものは分化程度が高く、尿細管様構造を呈し、基底膜構造が確認された。この細胞は1~2個の明瞭な核仁を含み染色質に富む円形~橢円形の核をもつ立方~円柱状細胞で纖毛をそなえて

おり、有糸分裂像はほとんど認められなかった。一方、幼若な上皮性腫瘍細胞群は結節の辺縁部に多く現われる傾向があり、それらは管構造が不明瞭で基底膜構造も認められなかった。この細胞は一般に小型で円形~橢円形を呈し、強好塩基性のわずかな細胞質と染色質に富む異形像の著しい核をもっていた。ここにはかなりの数の有糸分裂像が認められた。

上記のような平滑筋細胞束と上皮性腫瘍細胞群との境界域には幼若な平滑筋細胞と未分化間葉系細胞が混在して出現していた。幼若な平滑筋細胞は小型で短紡錘形を呈し、未分化間葉系細胞は円形~短紡錘形である。この未分化間葉系細胞は明瞭な核仁を含み染色質に富む円形の核と好塩基性ではあるが、PTAH染色で紫染しない細胞質をもち、有糸分裂像が多く認められる。一般にこの境界域に分布する未分化間葉系細胞と分化程度の低い平滑筋細胞および上皮性腫瘍細胞とを厳密に区別することは極めて困難であった。

b) **小型腫瘍結節**: 大型腫瘍結節のような結合織性被膜はなく、幼若な平滑筋細胞、未分化間葉系細胞および幼若な上皮性腫瘍細胞が混在していた(図5)。生育が進んだものでは平滑筋細胞と上皮性腫瘍細胞群の増加がみられた。

B 症例 II

a) **大型腫瘍結節**: 個々の大型腫瘍結節は血管に富む厚い結合織性の被膜で覆われ、内部に入り込んだ結合織により小さく分画されていた。この結節では症例と異なり、未分化間葉系細胞が構成主体となり、その細胞群の間に幼若な上皮性腫瘍細胞の小集塊が島状に出現していた(図6)。未分化間葉系細胞はその出現部位によって形態を異にしており、上皮性腫瘍細胞の小集塊を囲むように分布する未分化間葉系細胞は上記の症例Iでみられたものと同じ円形~短紡錘形を呈する細胞であり、その周囲には長紡錘形および星形を呈した細胞が束状をなして縦横に錯綜していた。そのうち星形細胞は核の異形性が著しく、有糸分裂像も多かった。長紡錘形細胞は橢円形~紡錘形の染色質に富む核と弱酸好性の豊富な細胞質をもち、このなかにはごく少数ながら平滑筋へ分化したのもみられた。

本例の上皮性腫瘍細胞は症例Iのものに比べて分化の程度が低く歪んだ管構造を呈し、その表面には纖毛を有しているが基底膜構造は明瞭ではなかった(図7)。この管腔内には脂原性色素の貯留も認められた。

b) **小型腫瘍結節**: 小型腫瘍結節は大型のものと同様、未分化間葉系細胞と幼若な上皮性腫瘍細胞からな

り、結合織性被膜をもたなかった。

II. ニジマスにおける腎実質の分化

魚類の腎臓は中腎に由来し、腎臓の増大にともなって腎実質を終生新生しているのが特徴である(犬飼, 1941; 久米ら, 1966)。一般に腎実質の原基となる腎芽管は稚魚では尿細管, 集尿管および腎臓被膜に接して現われるだけでなく、時には孤在的にも現われる。しかし、1年魚では腎臓被膜周囲に現われたり、孤在的に現われることは少なく、遠位尿細管や集尿管に接して出現する傾向が強い。出現直後の幼若な腎芽管は強好塩基性の細胞質をもつ短紡錘形の小さな細胞集塊であり、遠位尿細管の基底膜に接して出現している(図8, 9)。分化の進んだ腎芽管は強好塩基性の細胞質をもつ立方状~円柱状の細胞からなり、管状構造を呈する(図10)。

考 察

WILLIS (1953)・宮地 (1966) や浜崎 (1977) によるとヒトの腎芽腫(ウイルス腫瘍)は大部分が円形, 短紡錘形あるいは星形の未分化間葉系細胞で占められ、その中に尿細管様構造群が混在するという特有な組織像を示すといわれている。時には原始糸球体構造を形成する細胞群, 平滑筋細胞群や横紋筋細胞, 軟骨, 骨細胞等が認められることがあり、これらの分化した腫瘍細胞と未分化間葉系細胞との間には移行がみられるという。また、この腫瘍は未分化間葉系細胞より成る胎生期の造腎組織が腫瘍化したものと考えられ、未分化間葉系細胞が多潜能を有するため、変化に富んだ組織像を示すともいわれている。

今回著者らが観察したニジマスの腎腫瘍2例では、症例Iが平滑筋細胞, 上皮性腫瘍細胞および未分化間葉系細胞から、また、症例IIは未分化間葉系細胞および幼若な上皮性腫瘍細胞から成り、腫瘍を構成する細胞の分化程度に差異がみられた。しかし、いずれの場合でも造血細胞の腫瘍化は認められなかった。これらの組織学的特徴は上記のヒトにおける腎芽腫と類似する点が多くあり、ニジマスの腎腫瘍は腎芽腫と判断された。

落合ら (1977) によると、台湾で採取したニホンウナギの腎芽腫では尿細管様構造および糸球体様構造をなす上皮性腫瘍細胞, 平滑筋細胞, 横紋筋細胞, 軟骨細胞などがみられており、ニジマスの腎芽腫とは異なった分化を示していた。このような腎芽腫の分化の差は魚種差あるいは発癌物質の相違によるものかは今後の検討を待たねばならないが、腎芽腫が上皮性および間葉系に属するそれぞれの腫瘍細胞から構成されるといった特徴は共通

していた。

ニジマスの症例Iでみたように未分化間葉系細胞が上皮性腫瘍細胞群と平滑筋細胞束との境界域に存在し、これらと分化の程度の低い上皮性腫瘍細胞や平滑筋細胞を形態的に区別することが不可能であることから、未分化間葉系細胞が上皮性細胞および平滑筋細胞に分化しているものと考えられた。また、前述したように硬骨魚類は一般にその成長に伴ない終生腎実質を新生し、その腎芽管構成細胞は腎芽腫でみられたそれと酷似していた。このことから、腎芽管の未分化間葉系細胞が発癌に重要な役割を果し、また年級の進んだ魚群に腎芽腫が発生する傾向があるものと思われる。

要 約

1) 養殖ニジマスに発生した腎腫瘍について病理組織学的に検討した結果、本腫瘍は腎芽腫(ウイルス腫瘍)であることがわかった。

2) 本腫瘍は個体により構成細胞に相違があり、タイプが異なっていた。症例Iでは束状をなして錯綜する平滑筋細胞が構成主体となり、その間に上皮性腫瘍細胞群および未分化間葉系細胞群が散在していた。一方症例IIでは未分化間葉系細胞が構成主体であった。

3) 今回研究した材料では転移はみられなかった。

4) ニジマスの腎実質の分化についても観察した。

謝 辞

本研究を進めるにあたり御協力いただいた鎌田淡紅郎氏に深謝申し上げます。

文 献

- ASHLEY, L. M. and J. E. HALVER (1968): Dimethylnitrosamine induced hepatic cell carcinoma in Rainbow trout. *J. Natl. Cancer Inst.*, 41 (2), 531-552.
- ASHLEY, L. M. (1970): Pathology of fish fed Aflatoxins and other anti-metabolites. *Disease of Fishes and Shellfishes.*, 366-379.
- ODENSE, P. H., V. H. LOGAN and S. R. BAKER (1973): Spontaneous nephroblastoma in Rainbow trout. *J. Fish. Res. Board. Can.*, 30 (4), 549-551.
- 落合忍仁・赤田幸雄・宮崎照雄・窪田三朗 (1977): 養殖ウナギの腎腫瘍について. 昭和52年度日本水産学会春季大会講演要旨集, p. 106.
- 浜崎幸雄 (1977): 病理組織の見方と鑑別診断, 医歯薬出版株式会社, 東京, p. 240.
- 犬飼哲夫 (1941): 岩波全書 動物発生学(脊椎動物),

- 岩波書店, 東京, 226-262.
- 木村郁夫 (1976): 発癌研究と下等動物腫瘍. 医学のあゆみ, 96(5), 216-225.
- 久米又三 (1966): 脊椎動物発生学, 培風館, 東京, 113-114.
- 宮地 徹 (1966): 臨床組織病理学, 杏林書院, 東京, 454-456.
- 杉村 隆・山村雄一 (1976): 岩波講座現代生物科学 15 癌, 岩波書店, 東京, 275-276.
- WILLIS, R. A. (1953): Embryonic tumors of Kidney and Liver. And general comments on embryonic tumors. Pathology of Tumors., 925-939.

Explanation of figures

- Fig. 1.** A renal tumor in the posterior part of the kidney.
- Fig. 2.** A low-power view of large neoplastic nodules of type-I tumor. Each nodule is composed of smooth muscle cells and renal tubules and is walled by the connective tissue. Masson's Trichrome stain. $\times 20$.
- Fig. 3.** A detail of a large neoplastic nodule. It consists of smooth muscle cells and well-differentiated epithelial cells forming masses of tubules which are surround by undifferentiated mesenchymal cells. H-E stain, $\times 40$.
- Fig. 4.** A high-power detail of mature smooth muscle cells. Mitotic figures are clearly observed (arrow), H-E stain, $\times 320$.
- Fig. 5.** A high-power view of a primary neoplastic nodule appeared in the hematopoietic tissue. It is composed of immature renal tubular epithelial cells and undifferentiated mesenchymal cells. H-E stain, $\times 320$.
- Fig. 6.** A detail of a neoplastic nodule of type-II tumor. Undifferentiated mesenchymal cells predominantly proliferate. Tubules of immature renal epithelial cells are scattered. H-E stain, $\times 160$.
- Fig. 7.** A high-power detail of a neoplastic nodule of type-II tumor. Undifferentiated mesenchymal cells with spindle and stellate shapes surround tubules of immature renal epithelial cells with the cuboidal shape. Mitotic figures are clearly observed. H-E stain, $\times 320$.
- Figs. 8 to 10** show the development of nephron in the kidney of a normal fry.
- Fig. 8.** A few of mesenchymal cells appear in the basement membrane of a renal tubule (arrow). H-E stain, $\times 320$.
- Fig. 9.** Mesenchymal cells with the spindle shape proliferate to form masses in which mitotic figures are obvious. Notice the resemblance between the shape of mesenchymal cells shown in **Figs. 8 and 9** and shape of undifferentiated mesenchymal cells appeared in the tumor shown in **Figs. 6 and 7**. H-E stain, $\times 320$.
- Fig. 10.** A developed nephroblastic tubule. H-E stain, $\times 320$.

図 の 説 明

- 図 1.** 腎臓後部に形成された腫瘍。
- 図 2.** I型の大型腫瘍結節。腫瘍は大小様々の腫瘍結節から成り、それぞれ結合織性被膜で境されている。マッソン・トリクローム染色 $\times 20$ 。
- 図 3.** I型大型腫瘍結節の拡大図。平滑筋細胞、管状を呈する上皮性腫瘍細胞および未分化間葉系細胞から成る。H-E 染色 $\times 40$ 。
- 図 4.** 平滑筋細胞の拡大図。有糸分裂像 (矢印) が多数認められる。H-E 染色 $\times 320$ 。
- 図 5.** 造血組織に現われた小型腫瘍結節。未熟な腫瘍細胞から成り、有糸分裂像が多数認められる。H-E 染色 $\times 320$ 。
- 図 6.** II型の大型腫瘍結節。未分化間葉系細胞の増殖が顕著で、その間に上皮性腫瘍細胞塊が散在する。H-E 染色 $\times 160$ 。
- 図 7.** II型大型腫瘍結節の拡大図。紡錘形および星形を呈した未分化間葉系細胞と未熟な上皮性腫瘍細胞塊から成る。多数の有糸分裂像が認められる。H-E 染色 $\times 320$ 。
- 図 8~10.** 正常ニジマス稚魚における腎実質の分化
- 図 8.** 尿細管基底膜に接して現われた小さな間葉系細胞塊 (矢印)。H-E 染色 $\times 320$ 。
- 図 9.** 尿細管基底膜に接して現われた間葉系細胞塊。有糸分裂像が認められる。本細胞と**図 5, 7**に示した腫瘍性未分化間葉系細胞の形態的な類似性に注意。H-E 染色 $\times 320$ 。
- 図 10.** 幼若な腎芽管。H-E 染色 $\times 320$ 。



