

カニクイザルの卵巢に発生した卵黄囊腫瘍を含む未熟奇形腫の一例

○松本佳奈, 涌生ゆみ, 佐藤順子, 友成由紀, 霜山奈津美, 内田光俊, 佐藤 翠奈美, 土居卓也, 菅野剛

メディフォード株式会社 非臨床事業部 創薬レギュラトリーセンター 病理研究部

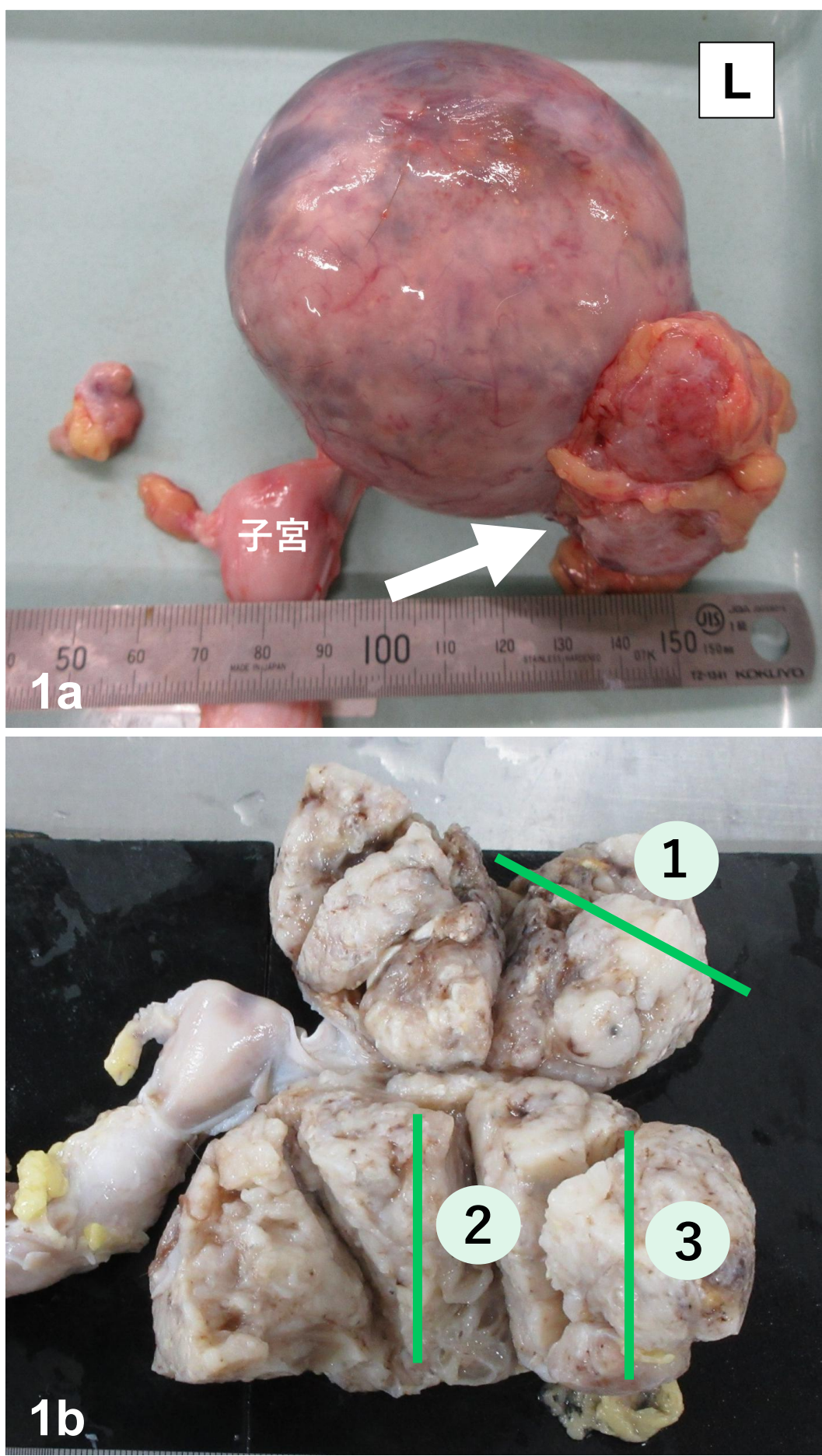
背景

奇形腫は2または3胚葉由来の組織で構成された多能胚細胞の腫瘍である。ヒト女性の卵巢において一般的な生殖細胞腫瘍であるが、カニクイザルでは成熟奇形腫の報告はあるが未熟奇形腫の報告は無い。今回、カニクイザルの卵巢に発生した未熟奇形腫について病理組織学的に解析する機会を得たため報告する。

症例

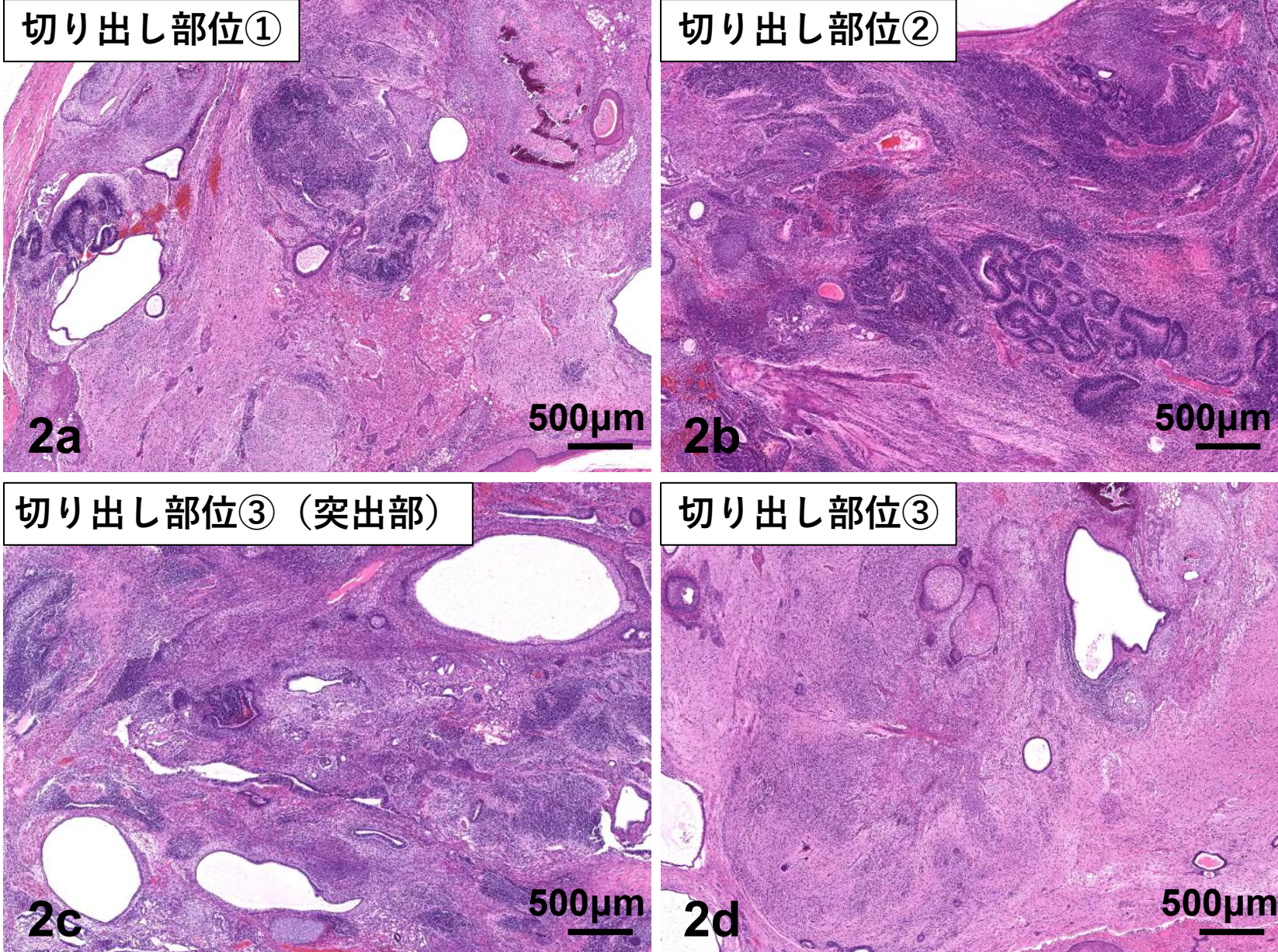
■動物：カニクイザル（*Macaca fascicularis*） ■年齢：5歳2ヶ月齢 ■性別：雌
■経過：下腹部の腫脹を認め、触診により直径6-7cmの腫瘤を発見した。約1ヶ月後、直径8cm以上に増大したため、安楽死処置となり剖検に供された。

肉眼所見

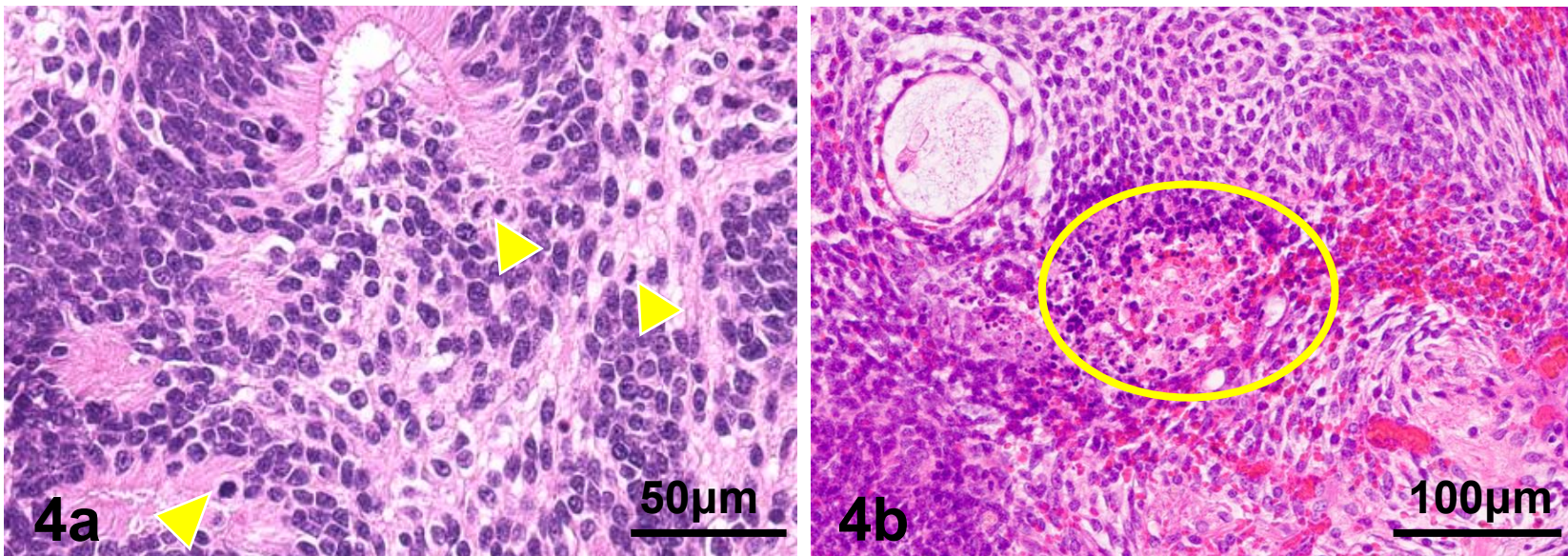


- (1a) 左卵巢の位置に11×7×5cm大の腫瘤を認め、一部被膜外の突出（矢印）も認められた。
(1b) 断面は、白色充実性であり、硬結感を有する箇所や嚢胞状を呈する箇所も確認される。切り出し部位：緑線。切り出し部位①、②、③（突出部含む）

病理組織学的所見

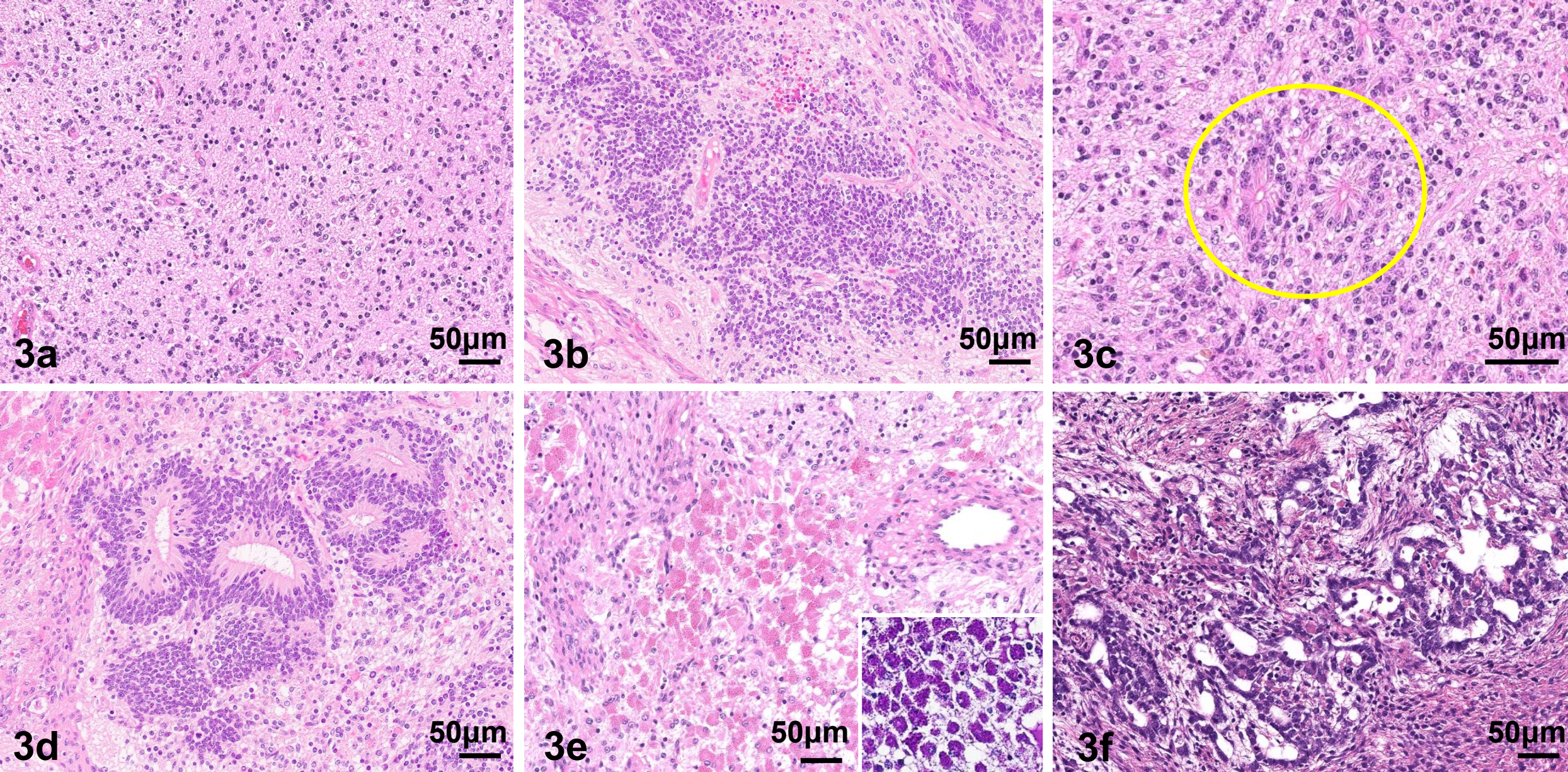


各切り出し部位の低倍像。いずれにおいても様々な形態に分化した細胞及び構造を認める（2a-d）。切り出し部位③では、細胞質の乏しい小型好塩基性細胞が密に増殖する（2c）。



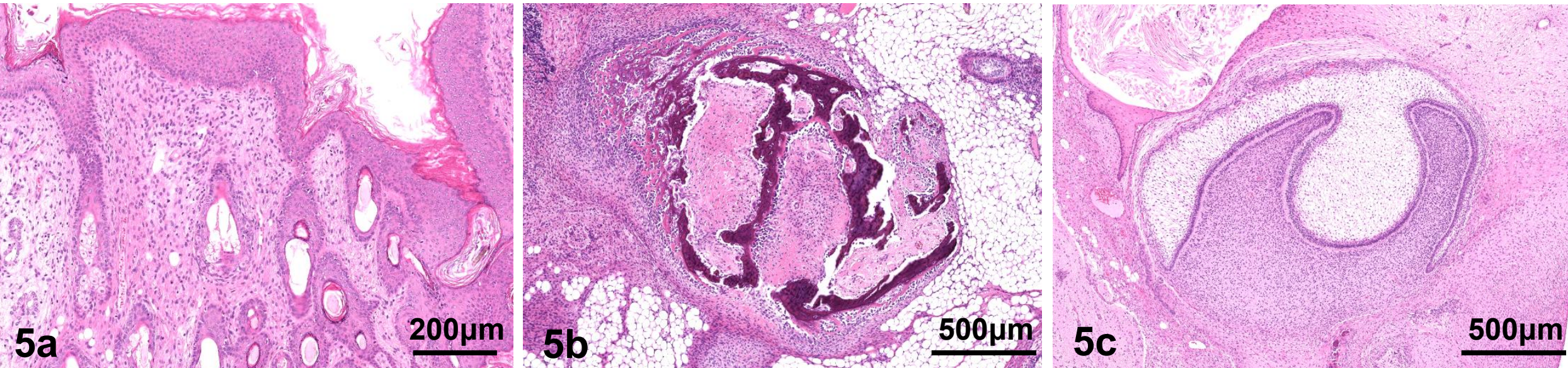
神経管様構造周囲には核分裂像（矢頭）が散見される（4a）。表皮、毛包・毛幹及び脂腺（5a）、骨や軟骨、脂肪組織（5b）、鐘状期に類似した、腫瘍内では散在性に壊死巣（円内）を認める（4b）。

<未熟成分>



小型好塩基性細胞（3a, b）が多く観察され、同細胞はロゼット状（3c、円内）や神経管様構造を形成するものも存在する（3d）。また、好酸性顆粒を含む細胞も認められ（3e）、好酸性顆粒はPAS陽性を示した（3e、挿入図）。時折、扁平～立方状細胞で構成される腺管及び小嚢状構造が確認される（3f）。

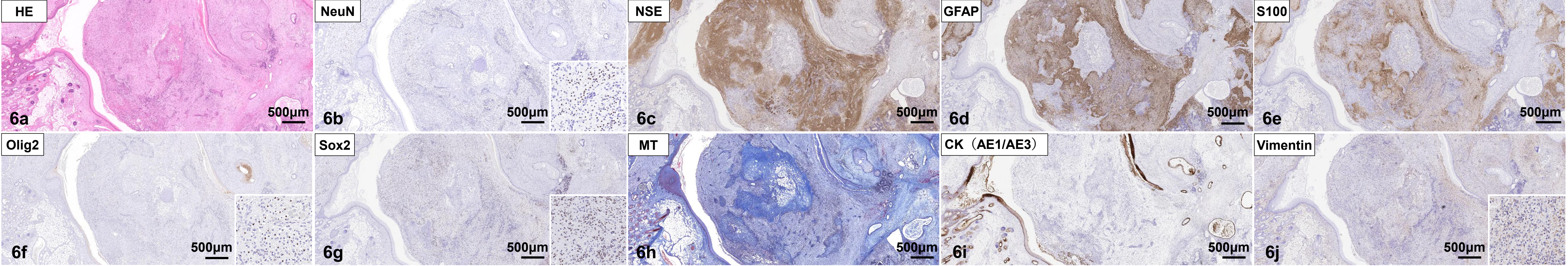
<成熟成分>



表皮、毛包・毛幹及び脂腺（5a）、骨や軟骨、脂肪組織（5b）、鐘状期に類似する歯胚（5c）が認められる。

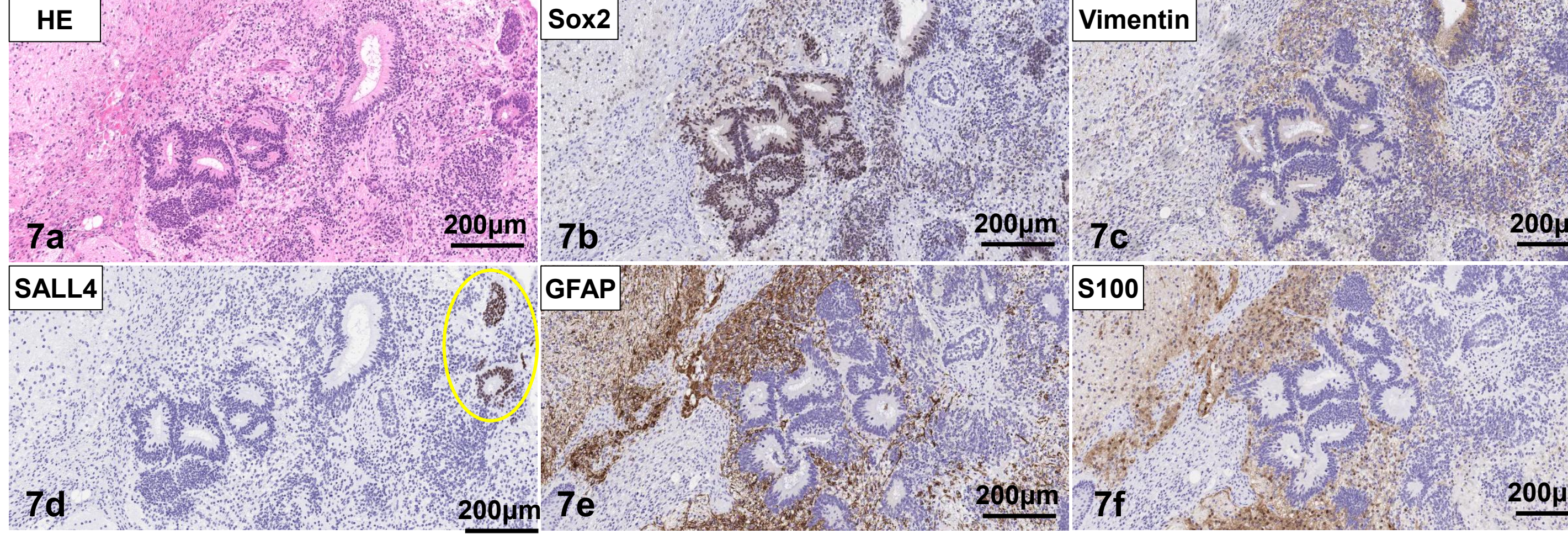
特殊染色・免疫組織化学（IHC, Immunohistochemistry）

<腫瘍構成細胞>

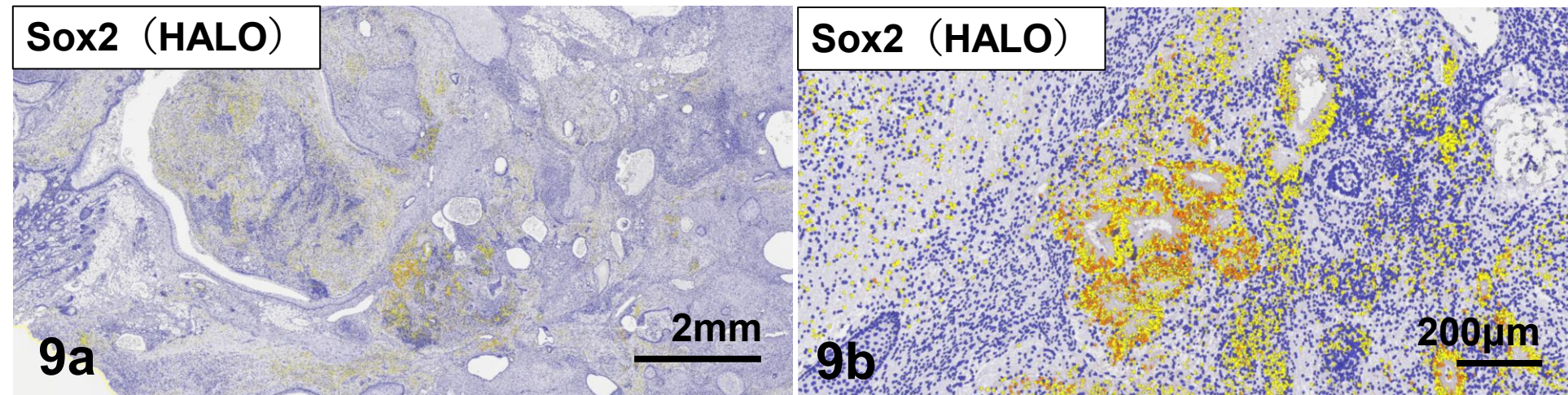


腫瘍では多くの細胞がNeuN（6b）、NSE（6c）、GFAP（6d）、S100（6e）、Olig2（6f）といった神経系マーカーに陽性を示す。神経上皮細胞マーカーのSox2はGFAP、S100陽性細胞と一部一致し陽性像が確認された（6g）。また、MTで青色に染色される膠原線維が増生する（6h）。成熟した表皮とその付属器はCK（AE1/AE3）に陽性を示し（6i）、線維芽細胞及び成熟した間葉成分はVimentinに陽性を示す（6j）。NSE, neuron-specific enolase；MT, Masson-trichrome。

<神経管様構造・神経上皮細胞>



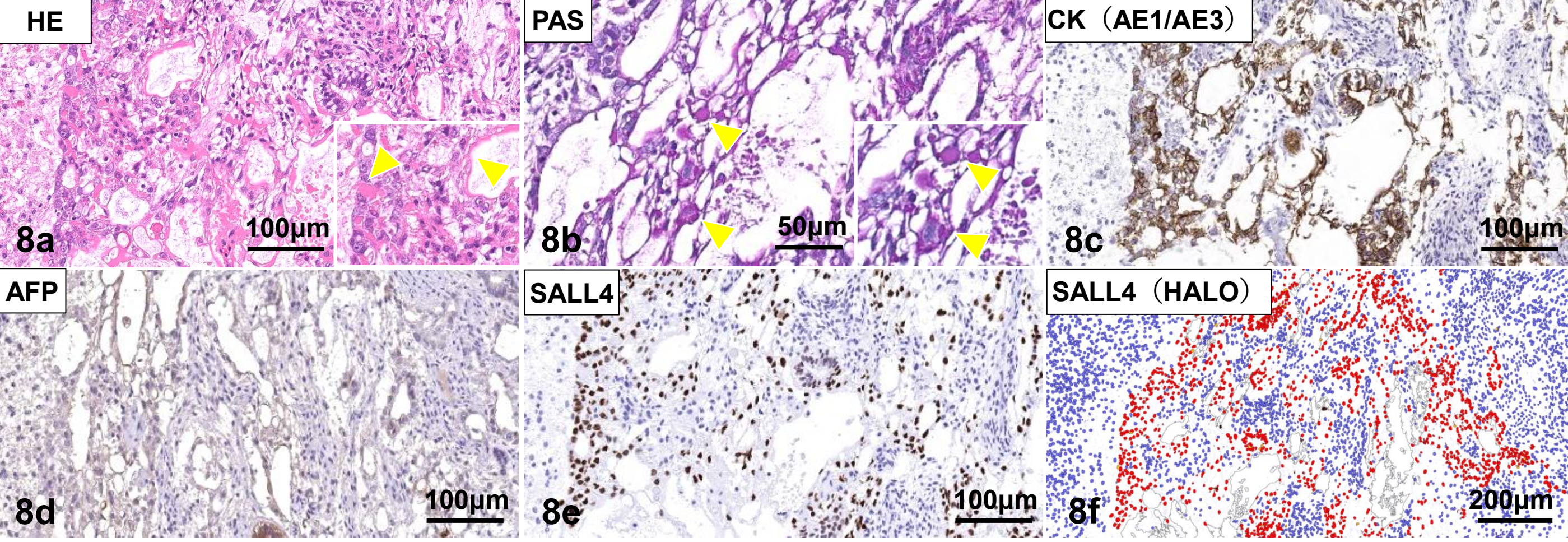
神経管様の構造をしばしば認め周囲には小型好塩基性細胞が密に認められる（7a）。神経管様構造はSox2（7b）に陽性、一部はVimentin（7c）、SALL4（7d）にも陽性。周囲の小型好塩基性細胞は、GFAP（7e）、S100（7f）陽性、Sox2（7b）一部陽性である。



HALOを用いた画像解析によりSox2陽性部位が染色強度に応じて黄色、あるいは橙色で識別されている（9a, b）。腫瘍内の総細胞数から割り出したSox2の陽性率は8.8%であった（表1）。

IHCの結果を表2にまとめた。好酸性顆粒細胞はGFAP、S100、Vimentin、Sox2が陽性を示し、未熟な神経細胞であることが確認された。腫瘍内の神経細胞には成熟した細胞と未熟な細胞が混在していたが、組織学的な差異は明確ではなく、両者を形態学的に識別することは困難であった。

<卵黄囊腫瘍様構造>



ヒトの卵黄囊腫瘍に類似した腺管及び小嚢状構造（8a）では、細胞内外の硝子様滴状物（8a、挿入図矢頭）はPAS陽性（8b、矢頭）。構成する細胞はCK AE1/AE3（8c）、AFP（8d）、SALL4（8e）陽性で、IHCの結果からもヒトの卵黄囊腫瘍に類似している。HALOを用いた画像解析によりSALL4陽性部位が赤色で識別されている（8f）。

抗体名	陽性細胞	組織像							
		成熟成分				未熟成分			
		表皮・付属器	間葉成分	歯胚	神経細胞	好塩基性細胞	好酸性顆粒細胞	神経管様構造	卵黄囊腫瘍成分
CK	上皮細胞	++	-	+	-	-	-	-	++
AE1/AE3	成熟神経	-	-	-	++	-	-	-	-
NeuN	成熟神経	-	-	-	++	-	-	-	-
NSE	成熟神経	-	-	-	++	-	-	-	-
Olig2	オリゴデンドロサイト	-	-	-	+	-	-	-	-
GFAP	アストロサイト	-	-	-	-	++	++	-	-
S100	シュワン細胞	-	-	-	-	++	++	-	-
Vimentin	間葉系細胞	-	++	+	-	++	++	+	-
Sox2	神経上皮細胞	-	-	-	-	++	++	++	-
SALL4	胚性幹細胞	-	-	-	-	+	-	+	++
AFP	卵黄囊腫瘍細胞	-	-	-	-	-	-	-	++

腫瘍細胞の免疫染色性の評価：陰性（-）、該当細胞・構造の50%以下が陽性の場合に弱陽性（+）、50%以上が陽性の場合に強陽性（++）。

考察

外胚葉及び中胚葉由来の成熟成分と未熟成分が混在し、未熟神経細胞マーカーのSox2や胚細胞マーカーのSALL4に陽性を示す成分が腫瘤の多くを占めていたことから、本症例を**未熟奇形腫**と診断した。カニクイザルの未熟奇形腫は過去に報告がなく、本症例が初めての報告となる。また、本症例の特徴として**卵黄囊腫瘍成分が認められた**。卵黄囊腫瘍成分を含む未熟奇形腫はヒトでも稀であり、動物ではさらに珍しい。ヒトでは直径3mm以上の領域に卵黄囊腫瘍成分が認められる未熟奇形腫を”混合型胚細胞腫瘍”と診断するが、本症例の卵黄囊腫瘍成分は腫瘍全体から考えると少量であり、動物の腫瘍分類には”混合型胚細胞腫瘍”がないことから、今回は卵黄囊腫瘍成分を未熟成分の一部として捉えて診断した。神経管様構造はSox2陽性・GFAP/S100陰性で、極めて未熟な神経上皮細胞に相当する。一方、その周囲の小型好塩基性細胞はSox2一部陽性・GFAP/S100陽性で、神経管様構造より成熟した神経上皮細胞であることを反映している。今回の解析で、これらの分化程度の違いを免疫染色パターンの差として示すことができた。