

豚リンパ腫の染色体異常に関する研究

2007. 03

谷 津 壽 郎

目 次

第1章 緒 論	1
第2章 豚染色体の直接検査法の開発	3
第3章 豚リンパ腫の腫瘍細胞の染色体異常	11
第4章 豚リンパ腫症例の循環血液中の細胞にみる染色体異常	26
第5章 要 約	43
附) 病理解剖学的分類	45
謝 辞	55
引用文献	56

第1章 緒 論

イギリスの Royal Veterinary College の教授で家畜腫瘍の研究に大きな足跡を残した E.Cotchin は、動物に発生する腫瘍を wide range tumor と narrow range tumor に大別し、前者の代表例として造血器系腫瘍をあげている[4]。牛[34, 43, 56]、猫[41, 69]、鶏[54, 55] およびマウス[62]などのリンパ性腫瘍は、すでにウイルス性腫瘍であることが明らかにされ、腫瘍化の機序、腫瘍の進展過程などが詳細に論じられた。豚でも造血器系腫瘍はその好発腫瘍の代表例の一つで、リンパ性腫瘍が大半を占めるが、その発生は散発的で遭遇する機会は比較的少ない。国内でも海外でも豚リンパ腫は電顕ではウイルス粒子が認められ、その培養細胞でレトロウイルスが分離[33]されたが、このウイルスによるリンパ性腫瘍の再現試験の成功例の報告はなく、研究は途絶えている。まれとされる骨髓性腫瘍も日本と米国の豚で記載[7, 40]されており、酵素組織化学的検索もなされている[61]。

従来、わが国での豚リンパ腫の発生は10万頭あたり1～3頭[13, 26, 51, 53,]で、西ヨーロッパ[1, 3]や米国[40]などとほぼ同率とされてきたが、宮城県の一と畜場では1977～1981年にかけて年間10～15頭（10万頭あたり6～8頭に相当）と全国的にも突出した高い発生率を記録した[73, 75]。英国では豚リンパ肉腫に常染色体の劣性遺伝子の関与を主張する報告[35]があり、わが国でも同一農家での連続発生が報告された[52]。著者らは、この宮城県での豚リンパ腫の多発に興味を持ち、追跡調査して、発育不良豚や繁殖母豚で検出率が高くなること、また、加齢にともなって発生率が上昇することなどを明らかにした[75]が、その遺伝的素因は明らかに出来なかった。

豚リンパ腫は解剖学的ならびに臨床病理学的に多中心型、胸腺型、消化器型および皮膚型の4型に分類される[21, 48]が、中間的なパターンを示す症例もあり、初期と末期では分類が難しいこともある[20, 44]。組織・細胞学的には核形や細胞の大きさに注目し[51, 59]、リンパ球性、リンパ芽球性、組織球性に分類[27, 40, 49, 67]されてきた。細胞質内免疫グロブリンの証明[36]や電子顕微鏡による超微形態学的所見から腫瘍細胞の由来を追求した報告[25, 47]、多中心型症例の中にも胸腺型と類似する酸性フォスファターゼ活性をもつ細胞が主体をなすものが見出されたとの報告[61]もあり、もっとも新しい論文では豚リンパ腫をヒトの新 WHO 分類に従った分類を試みている[15]。

1970年代、ヒトの骨髓性白血病で認められるPh¹染色体が転座による染色体異常であることが解明[68]され、白血病をはじめとする悪性腫瘍の染色体研究が盛んになった。近年、がん遺伝子やがん抑制遺伝子が発見され、染色体相互転座や点突然変異による活性化の機序が明らかにされ染色体異常の意味が分子レベルで解明されつつある[28, 62]。その中で、染色体異常は遺伝子の発現にまで深く関わっていることが解りはじめており、染色体検索

の重要性が再考されている。ヒトの白血病細胞の染色体異常には転座型、欠失型、付加型と倍数性異常がある[59]。これらの染色体異常核型と予後との関係は明確で、うち転座型異常についてはそれぞれ特異な病型とよく相関していることが明らかにされた[14]。

動物腫瘍の染色体異常に関する研究では、マウスに関する牧野の種族細胞説[37]はあまりにも有名である。イヌでは可移植性器腫瘍の研究[57, 70]やリンパ肉腫に関する報告[2, 8, 16, 42, 64]がある。牛についても牛白血病ウイルス (BLV) が発見されるまで盛んに研究された。その染色体異常には異数性があり、多くの症例ではX染色体の欠失のほか、X染色体を巻き込む形で正常核型にはない異常染色体を認めている[11, 39, 46]。しかし、白血病を除けば、牛では悪性血管内皮腫[76]とプラズマ細胞腫[19]の染色体解析の報告があるに過ぎない。豚では、リンパ腫症例の染色体所見についての報告[6, 58]はきわめて乏しく、リンパ腫以外でも自然発生腫瘍については、著者らが染色体異常の1例を含む腎芽腫[74]と肝結節性増生[73]について報告したのみである。

染色体異常の原因や発生機序については未だ不明な点が多いが、ヒトでは、流産、先天性異常、遺伝病や白血病などでは必須の検査項目となっている。しかし、動物における染色体異常の解明は、時間と煩雑な技術が必要なことからほとんど活用されてこなかった。著者は当初、豚リンパ腫の病態解明のため、ヒトで一般的に用いられる培養法による染色体検査を試みたが、食肉検査の現場では様々な制約があって細胞培養自体が難しかった。また、困難な状況の中で、細心の注意を払って実施したものの、その染色体所見の発表に対して、培養法によって見いだされる染色体異常は悪性腫瘍の真の原因ではないとの指摘を受けた。そこで食肉検査の中でも実施可能で、このような批判に耐え得る染色体検査法として「豚染色体の直接検査法」を開発した。著者自身が関与した食肉検査の中で138例のリンパ腫罹患豚を見出し、初期の培養法によるものと合わせて50例の染色体標本を入手、豚リンパ腫における染色体変異を観察し、その変化から豚リンパ腫の発生と進展の過程を考察した。

第2章 豚染色体の直接検査法の開発

2. 1 緒 論

通常の染色体標本作製は組織培養法によっている。しかし、培養法では血液や組織の無菌操作・培養が必要で、それらに必要な設備の無い現場ではこの方法での検査の実施は難しい。染色体までも検査したいような珍しい豚の疾病が見出されるのは実に貧弱な設備しかない食肉検査の現場でのことが多い。豚のリンパ腫に関心を持って当初は培養法を試みたが、培養による染色体の変化も起こりえるであろうとの指摘もあって、組織培養をせずに染色体検査を実行するため、現場で実施可能な方法の開発を試みた。この目的を達成するために健康とみなされた豚と担リンパ腫豚の血液について、従来の組織培養法と新たに開発した直接検査法について比較検討した。

2. 2 材料および方法

2. 2. 1 材 料

(1) 血液および染色体検査

健康豚（LWD：ランドレース種♀×大ヨークシャー種♂×デュロック種♂）10頭の生体血は耳静脈から、と体残血は腋窩静脈から採血した。

(2) 染色体検査

健康豚10頭の生体血およびと体残血、担腫瘍豚72頭のと体残血および腫瘍結節（リンパ腫53、肝結節性増生27、腎芽腫24）を用いた。健康豚10頭と担腫瘍豚19頭の全血は耳静脈から採血した。また、健康豚5頭と担腫瘍豚60頭の全血はと殺後に腋窩静脈から採血した。それぞれの検体数は表1に示した。

2. 2. 2 方 法

(1) 血液検査

白血球数はトーマの血球計算盤を用いて計測した。白血球百分比はギムザ染色を施し算出した。

(2) 染色体検査

イ. 培養法によった染色体標本作製法

食肉衛生検査で検出した腫瘍組織の約5×5×5mmを採取し検体とした。血液を約0.1ml、および腫瘍組織約0.1gを分裂促進剤としてPHA（phytohemagglutinin；0.1mg/ml, GIBCO）を数滴添加したRPMI1640培養液（大日本製薬）に入れ、5% CO₂インキュベーターで、38℃・72時間培養した。最後の2時間前にコルセミド（10mg/ml, GIBCO）数滴

表 1 培養法と直接法の一方または両方の染色体標本作製に供した腫瘍と血液の検体数

	血液			健康	腫瘍組織		
	リンパ腫	肝結節性増生	腎芽腫		リンパ腫	肝結節性増生	腎芽腫
培養法	19	5	10	5	4	3	2
直接法	25	7	5	5	31	23	19
両方	1	0	0	10	18	1	3
計	45	12	15	20	53	27	24

加えて細胞分裂を阻止した。これらの血液および組織を含んだ培養液を遠沈管に取り、1,000～1,200rpm で5分間遠心分離した。沈渣に10ml の0.075M-KCl を加え、静かに混和後、室温に15分間静置し、1,000～1,200rpm で5分間遠心分離した。つぎに、沈渣にカルノア固定液（酢酸1：メタノール3，用時調製，4℃保存）を加えて、静かに混和後、15分間静置し、1,000～1,200rpm で5分間遠心分離した。この操作を3回繰り返し、最後に上清を捨てた後1 ml のカルノア液を加え、混和して細胞の懸濁液とした。この細胞懸濁液をスライドグラスに滴下後、火炎固定し染色体標本とした。染色体標本はメタノールに浸して直ちに2%ギムザ液で30分間染色し、風乾後、鏡検、写真撮影を行った。さらに、必要に応じてG-分染とC-分染[9,66]を施した。

ロ. 培養過程を経ない染色体標本作製法（直接法）

直接法の検査の流れを図1に示した。低張液（0.075M-KCl）処理および細胞分裂阻止条件を変えた3実験（直接法Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ）を行った。

<直接法Ⅰ>

コルセミド溶液数滴を添加した組織培養液（RPMI1640，大日本製薬）約10ml を入れた滅菌シャーレに約5×5×5mmの組織片を入れ、ピンセットで摘んで振り動かして細胞を遊離させた。組織が固い場合は鋭利なハサミで細切して細胞を解離させた。この細胞懸濁液を遠沈管に移し、1,000rpm，5分間遠心分離した。沈渣に低張液（0.075M-KCl）を入れ、混和後室温で40分間静置した。1,000rpm，5分間遠心分離後、沈渣にカルノア液を約10ml 加えて混和後15分間固定し、さらに5分間遠心分離した。その後は培養法と同様の操作を行った。

<直接法Ⅱ>

全血は耳静脈と腋窩静脈の一方または両方からヘパリンで処理したシリンジを用いて採血した。その0.1ml をコルセミド数滴加えた低張液10ml の入った遠沈管に入れた。また、コルセミドを数滴加えた低張液を入れた滅菌シャーレ内で約5×5×5mmの組織片から腫瘍細胞を遊離させた後、細胞懸濁液を遠沈管に移し、室温で30分間静置後、直接法Ⅰと同様操作を行った。

<直接法Ⅲ>

血液および腫瘍組織は出来る限り早く低張液に入れた後、血液は40分間～2時間、腫瘍組織は40分間～10時間4℃に保管した。血液および腫瘍組織から遊離させた細胞懸濁液を遠沈管に移して遠心分離し、固定操作以降は直接法Ⅰと同様に行った。

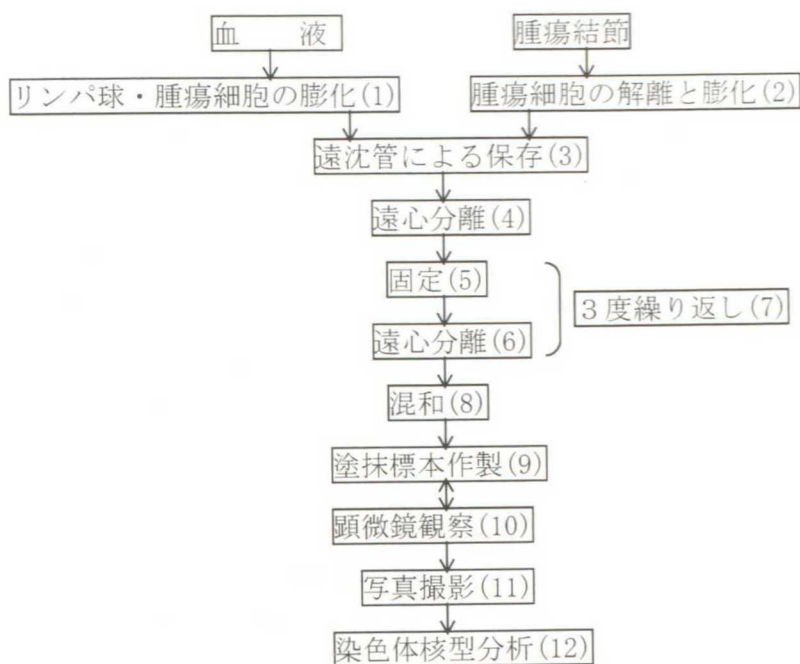


図1 直接法Ⅲの検査の流れ

(1) 全血からリンパ球および腫瘍細胞を膨化させる。

ヘパリンで処理した1 ml 滅菌シリンジを用いて採血し、低張液 (0.075M-KCl) 10ml を入れた遠沈管 (滅菌 F スピッツ; 栄研化学) に0.1ml を入れ、パスツールピペットを用いて静かに混和する。ただし、直接法Ⅱではコルセミドを加えた組織培養液 (RPMI1640; 大日本製薬) 10ml の入った遠沈管に0.1ml の全血を入れ実験室内に持ち込み、遠心分離後、沈渣にコルセミドを加えた低張液を入れて静かに混和し20分間室温に静置し、(4)に進んだ。

(2) 腫瘍結節の組織片から腫瘍細胞を解離させ膨化させる。

低張液10ml を入れたシャーレ内で、腫瘍組織の硬い場合は鋭利なハサミで、柔らかい場合はピンセットで揺り動かす。ただし、直接法Ⅰでは組織培養液内で解離し、遠沈管に移して遠心分離した後、上清を捨て沈渣に低張液を加えて静かに混和し、40分間室温に静置し、(4)に進んだ。

(3) 腫瘍組織は40分～10時間、血液は40分～2時間、4℃で保存し、空き時間をみて(4)に進む。

(4) 1,000～1,200rpm, 5分間室温で遠心分離する。

(5) 上清を捨て、沈渣にカルノア液 (酢酸1:メタノール3, 用時調製, 4℃保存) 約10mlを加えて、静かに混和し、15分間室温に静置する。

(6) 1,000～1,200rpm, 5分間室温で遠心分離する。

(7) (5)～(6)を3度以上繰り返す。

(8) 最後に、駒込ピペットを用いて沈渣にカルノア液1 mlを入れ、混和して細胞懸濁液とする。

(9) エタノールに浸漬しておいたスライドガラスを清拭し、パスツールピペットで細胞懸濁液5滴を落とし、火炎固定した後、スライドガラスに残った酢酸をろ紙の上にたたき落とした。十分に乾いた後、メタノールに浸漬して直ちに、2%ギムザ液で30分間染色する。

(10) 最初に100～200倍で良好な染色体中期分裂像を捜し、1,000倍で観察する。

(11) ミニコピーフィルムを用いて撮影し、現像・焼き付けをする。

(12) READING CONFERENCE (1980) [5]にしたがって核型分析をする。

2. 3 結 果

2. 3. 1 健康豚の血液と染色体の検査値

健康豚の血液所見と染色体所見を表2に示した。直接法は、PHA 無添加培養（以下 PHA(-)と略記）と比べて、染色体中期分裂細胞数は同等で、G, C 分染法ではバンドがやや不鮮明であったものの十分観察可能な標本を得た。

染色体異常のうち、数の異常（欠失型・付加型）は培養した細胞で高率に見られ、PHA 添加培養（以下 PHA(+)と略記）では顕著であった。一方、PHA(-)では対照群と同等レベルに止まっていた。また、染色体中期分裂細胞数は PHA(+)では PHA(-)の約9倍得られたが、正常率は低下した。

2. 3. 2 標本作製法別の染色体観察成功率

腫瘍と血液の各染色体標本作製法による染色体観察成功率を表3に示した。と体残血の培養は細菌汚染のため、ほとんど不可能であった。豚リンパ腫の末期は敗血症や菌血症を併発していることが多く、生体血による培養法でも成功しないことも多かった。直接法では、無菌設備・培養操作が不要であるが、と体残血でも染色体が観察でき、と殺解体された後2時間以内の血液であれば解析可能な染色体が得られた。しかし、時間の経過とともに染色体像が不鮮明になり、分裂中の細胞数が少ないため、顕微鏡視野から鮮明な染色体像を探し出すのに時間を要した。

培養法では72時間以上を要するが、直接法Ⅰでは組織を細切するので3時間を要し、組織から浮遊させた細胞および血液（全血）を用いる直接法Ⅱでは1時間短縮して2時間で染色体標本を得ることができた。しかし、細胞が組織から抜け出さない場合は直接法Ⅰによる必要があった。直接法Ⅲは低張液処理を4℃の冷蔵庫内で行うため、細菌の増殖が抑えられ、2時間から12時間までの幅ができ、実験する時間帯を選択できた。

考 察

著者が考案した豚染色体の直接検査法は、採材後の時間の経過とともに染色体像が不鮮明になること、分裂細胞数が少ないため、顕微鏡視野から鮮明な染色体像を探し出すのに時間を要することなど問題点もあるが、生体内で進行中であった分裂像を標的とした染色体分析が可能で、設備不十分で制約の多い食肉衛生検査の現場でも実施可能であった。と殺後2時間以内に材料を採取すれば染色体観察成功率も十分利用可能な範囲であり、時間の短縮が可能な上、低張処理を冷蔵庫内で行う方法をとれば実験時間帯に幅を持たせることができ利便性が向上した。

と体残血は細菌汚染が進んでいることが多く、培養法で染色体を得ることはほとんど不

表2 健康豚の血液および染色体の検査値

(1) 血液検査

		白血球数 (10 ³ /μl)	白血球百分比 (%)						
			Bas.	Eos.	Sta.	Seg.	Lym	Mon.	Oth.
生体血 (n=10)	平均值	16.7	0.5	3.0	1.2	32.6	56.6	6.1	0.0
	最低値－最高値	11.2-28.3	0-3	0-10	0-4.5	11-49	38-76	0-12	0-6
と体残血 (n=10)	平均值	15.6	0.1	2.2	1.4	32.3	60.9	5.9	0.4
	最低値－最高値	6.8-18.0	0-4	0-3	0-5	15-46	43-63	2-11	0-0.8

(2) 染色体検査*¹

		染色体数										検 索 染色体数* ²	
		≤35	36	37	38	39	40	41	42	43≤		細胞数	正常率(%)
生体血	培養法	PHA(-)	・	0.4	0.8	6.4	・	・	・	・		7.6	84.2
		PHA(+)	4.3	2.5	7.8	48.3	1.5	・	・	1.5		65.9	73.3
	直接法		・	・	0.2	9.2	0.2	・	・	・		9.6	96.3
と体残血	培養法	PHA(-)	・	0.5	0.8	6.7	・	・	・	・		8.0	84.0
		PHA(+)	3.3	8.3	7.5	48.0	2.0	・	・	1.5		70.6	70.0
	直接法		・	・	0.1	8.3	0.2	・	・	・		8.6	96.5

* 1 : 染色体検査 : 5頭分の生体血とと体残血について, 培養法は PHA 無添加(PHA(-))と PHA 添加(PHA(+))のそれぞれ5枚の染色体標本を検索し, 平均値として表した. 直接法も同様に平均値として表した.

* 2 : 染色体数正常率 (%) = 染色体数38の細胞数 / 検索細胞数 × 100

表 3 腫瘍と血液の各染色体標本作製法による染色体観察成功率

	低張液処理条件	分裂阻止条件	状態	検体	実験数	観察数	成功率(%)
					(X)	(Y)	Y/X × 100
培養法	室温, 15～20分間	38℃, 2時間	健康	生体血	10	10	100
				と体残血	7	3	43
			担腫瘍	生体血	15	11	73
				と体残血	3	1	33
				リンパ腫	22	3	14
直接法 I	室温, 40分間	室温, 40分間	担腫瘍	リンパ腫	28	20	71
				肝結節性増生	12	7	58
				腎芽腫	18	5	28
II	室温, 30分間	—	健康	生体血	10	10	100
				と体残血	5	5	100
			担腫瘍	と体残血	23	20	87
III	4℃, 40分間以上	—	健康	生体血	10	10	100
				と体残血	5	5	100
			担腫瘍	と体残血	6	6	100
				生体血	1	1	100
				リンパ腫	10	10	100

可能であった。ほかの動物におけると同様に豚リンパ腫症例では末期には敗血症や菌血症を併発していることが多く、生体血による培養法でも染色体標本を得られないことが多かった。健康豚の末梢血培養における染色体異常細胞の出現頻度は非常に高率で20%に達しているとする報告[45]があるが、今回の調査でも、数の異常（欠失型・付加型）は培養した細胞で高率に見られ、PHA(+)では顕著であった。染色体中期分裂細胞数はPHA(+)ではPHA(-)の約9倍得られたが、正常率は低下した。

2. 4 結 論

培養法でも著者の開発した直接法でも生体血とと体残血を材料として染色体標本を得ることが出来た。直接法は、PHA(-)と比べて、染色体中期分裂細胞数は同等であった。直接法で得た染色体像はやや不鮮明であったが、その成功率が高く、食肉衛生検査時に発見される豚リンパ腫の病態解析に十分応用可能であった。

第3章 豚リンパ腫の腫瘍細胞の染色体異常

3. 1 緒 論

豚リンパ腫の染色体に関する報告は極めて少ない[58]。リンパ腫の診断・分類には形態学的な所見が最も重要であり、細胞表面形質や染色体分析などの所見はそれを補うべく進歩してきた。本章では、豚リンパ腫結節の腫瘍細胞の染色体を分析し、染色体異常について検討した。

3. 2 材料および方法

3. 2. 1 材 料

1978年12月～2005年3月まで宮城県内で収集した多中心型26例(症例1, 2, 3, 7, 8, 10～15, 19～22, 24, 29, 31, 38, 41, 44, 45, 47～49, 50), 消化器型13例(症例5, 6, 25, 27, 28, 30, 32, 34, 35, 37, 40, 43, 46), 胸腺型4例(症例4, 26, 33, 36), その他7例(症例9, 16～18, 23, 39, 42)(附)病理解剖学的分類参照)の臓器内腫瘍結節と腫瘍化したリンパ節である。

3. 2. 2 方 法

(1) 染色体標本の作製(直接法 I, III; 第2章参照)

コルセミド溶液数滴を添加した低張液(0.075M-KCl)約10mlを入れた滅菌シャーレに約5×5×5mmの組織片を入れ、鋭利なハサミで細切して腫瘍細胞を解離させた。この腫瘍細胞の懸濁液をスピッツ管に移し、約40分間静置後に1,000rpm, 5分間遠心分離し、沈渣にカルノア液を約10ml注加して15分間固定し、さらに5分間遠心分離した。本操作を3回繰り返す。最後に上清を捨てた後1mlのカルノア液を注加し、ピペッティングして腫瘍細胞の懸濁液とした。この細胞懸濁液をスライドグラスに滴下後、火炎固定し染色体標本とした。

染色法: 染色体標本は数秒メチルアルコールに浸して直ちに2%ギムザ溶液(MERCK, Germany)で25分間染色し、風乾後、鏡検、写真撮影を行った。

G-分染はトリプシン法[9, 66]を改変して行った。通常のギムザ染色を施した標本は、キシレンで油浸オイルを落として風乾後、さらにメチルアルコールでギムザ液を落として風乾し0.125%トリプシン溶液に1～2分間浸漬した後、直ちにメチルアルコールに浸し5%ギムザ液で10分間染色した。一回目で良好なバンドが得られない場合は、2回目までこの分染操作を繰り返した。

C-分染はSumnerのBSG法[66]に従った。

(2) 写真撮影

フィルムはミニコピーフィルム (FUJIFILM, 東京) を用い, 印画紙はギムザ染色標本では硬調 (月光 NR3, 三菱, 東京) のものを, また G および C 一分染標本では中間調 (月光 NR2, 三菱, 東京) のものを使用した.

(3) 染色体核型

核型分析は Reading conference (1980) [5] に従った.

(4) 染色体の分類

染色体所見は, 表 4 に示した染色体異常の判定基準 [30] に従って分類した. 染色体異常は, 染色体不分離, 染色体接着, 紡錘体抑圧, 染色体切断および染色体過形成が原因となっていて, それぞれ欠失・付加, 転座, 倍数体, 部分的欠失および部分的付加が生じる. これらのうちの 1 つが原因となって染色体異常を生じ分裂増殖した場合を「単独異常」, さらに別の原因が重って分裂増殖した場合を「重複異常」と表現した. なお, 検索細胞数は表 5, 表 6 に示した.

3. 3 結 果

症例別の染色体数度数分布を表 5, 染色体の異常核型を表 6 に示した. 染色体数を確認できた細胞数は症例によって 1 ~ 139 個であった. 異常核型を示した症例では 3 ~ 29 個の核型分析を行った.

多中心型 16 例の染色体による分類は, 正常核型 1 例 (症例 21), 非クローン性異常 4 例 (症例 22, 23, 44, 50) およびクローン性異常 11 例 (症例 1, 19, 20, 24, 29, 31, 38, 45, 47 ~ 49) であった. クローン性異常は単独異常 10 例 (症例 19, 20, 24, 29, 31, 38, 45, 47 ~ 49) と重複異常 1 例 (症例 1) に分類された. 消化器型 11 例は, 正常核型 3 例 (症例 35, 40, 43), 非クローン性異常 5 例 (症例 6, 25, 28, 30, 37) およびクローン性異常 3 例 (症例 32, 34, 46) であった. クローン性異常は, 単独異常 2 例 (症例 34, 46) と重複異常 1 例 (症例 32) に分類された. 胸腺型 3 例 (症例 26, 33, 36) は正常核型 1 例 (症例 36) とクローン性異常 2 例 (症例 26, 33) であった. クローン性異常は単独異常 1 例 (症例 26) と重複異常 1 例 (症例 33) に分類された. その他 4 例は, 正常核型 2 例 (症例 18, 39), 非クローン性異常 1 例 (症例 17), クローン性異常 1 例 (症例 42) で, 単独異常であった.

染色体数正常率 (染色体数 38 細胞の数 / 検索細胞数 $\times 100$) は 0 ~ 100% と多様で, 12 例 (症例 1, 19 ~ 21, 24 ~ 26, 30, 32, 42, 45, 47) は 50% 以下であった.

豚の染色体数は 38 で, 雌の正常核型は $2n=38, XX$ [図 2, 3] および雄のそれは $2n=38, XY$ [図 4, 5] である [5].

表 4 染色体異常の判定基準

1. 正 常 核 型	: 検索した細胞の80%以上が正常核型を示し, かつクローン性異常を認めない.
2. 非クローン性異常	: 検索した細胞の20%以上は異常核型を示すが, クローン性異常を認めない.
3. クローン性異常	: 染色体数および核型が異常を示し, 同一染色体の異常または同一核型の細胞を複数認める.
①欠失型・付加型	: 染色体の不分離によって生じた数の異常
②転座型	: 染色体の一部または全部の接着によって生じた形の異常
③部分的欠失型	: 染色体の切断によって生じた形の異常
④部分的付加型	: 染色体の過形成によって生じた形の異常
⑤倍数型	: 紡錘体の完全または不完全な抑圧によって生じた数の異常

注) 文献 [30] を基に作成した.

表5 豚リンパ腫の染色体数度数分布

解剖学的分類	症例No.	母地	染 色 体 数										検 索 細胞 数	染 色 体 正 常 率 ^{*2}
			≤35	36	37	38	39	40	41	42	43≤			
多中心型														
	1	LN ^{*1}	-	1	2	4	-	-	-	-	5 ¹⁾	2	33.3	
	19	LN	9	2	3	10	-	-	-	-	-	24	41.7	
	20	LN	-	1	-	5	1	30	1	-	-	38	13.2	
	21	LN	1	-	-	12	-	-	-	-	1	14	85.7	
		Liv	-	1	-	6	-	-	-	-	-	7	85.7	
	22	LN	3	-	7	13	-	-	-	-	2	25	52.0	
	23	LN	1	1	3	17	-	-	-	-	-	22	77.3	
		Liv	1	-	-	1	-	-	-	-	-	2	50.0	
	24	LN	-	-	1	5	-	4	1	-	-	10	50.0	
		Liv	1	-	1	3	3	1	-	-	-	9	33.3	
	29	LN	-	-	-	10	-	-	-	-	-	10	100.0	
		Tum	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	100.0	
	31	Tum	1	-	2	16	-	-	-	-	-	19	84.2	
		Tum	5	-	3	11	1	1	-	-	-	19	57.9	
	38	LN	1	1	-	12	5	-	-	-	-	19	63.2	
	44	LN	-	1	1	3	-	-	-	-	5	10	60.0	
	45	LN	1	2	1	1	1	1	-	-	-	7	14.3	
		Liv	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	0.0	
	47	LN	-	-	-	1	1	-	4	-	-	6	16.7	
		Kid	1	-	-	3	-	3	5	1	2	15	20.0	
		Liv	-	-	-	2	1	-	3	1	-	7	28.6	
	48	Kid	-	2	1	14	1	-	1	-	-	19	73.7	
		Liv	-	-	-	18	5	-	1	3	1	28	64.3	
	49	LN	1	-	-	6	-	-	-	-	-	7	85.7	
	50	Kid	1	4	4	18	2	-	-	-	-	29	62.1	
消化器型														
	6	LN	-	-	2	5	-	-	-	-	-	7	71.4	
	25	LN	3	4	3	16	1	-	-	-	-	27	59.3	
		Tum	2	1	1	1	-	-	-	-	-	5	20.0	
	28	LN	4	3	2	22	-	-	-	-	-	31	71.0	
		Tum	3	1	4	17	1	-	-	-	-	26	65.4	
	30	LN	1	1	-	5	-	-	-	-	-	7	71.4	
		Tum	2	2	1	3	-	-	-	-	-	8	37.5	
	32	LN	1	1	-	2	-	-	-	1	22 ²⁾	27	9.1	
		Tum	1	-	-	1	1	-	-	-	5 ³⁾	8	12.5	
	34	LN	24 ⁴⁾	14	20	79	1	-	-	-	-	139	56.8	
		Tum	1	1	-	10	1	-	-	-	-	13	76.9	
	35	Liv	-	-	-	7	-	-	-	-	-	7	100.0	
	37	Tum	3	7	5	18	-	-	-	-	-	33	54.5	
	40	Liv	-	-	1	15	-	-	-	-	-	16	93.8	
	43	Tum	-	-	1	8	-	-	-	-	-	9	88.9	
	46	Tum	12	4	10	21	2	1	3	1	-	54	38.9	
胸腺型														
	26	Tum	-	-	2	7	-	4	1	1	-	15	46.7	
	33	Tum	-	1	4	20	-	-	-	-	-	25	80.0	
	36	Tum	-	-	1	5	-	-	-	-	-	6	83.3	
その他														
	17	Tum	-	2	5	16	-	-	-	-	-	23	69.6	
	18	Tum	-	2	2	33	1	-	-	-	-	38	86.8	
	39	Kid	-	-	1	5	-	-	-	-	-	6	83.3	
	42	LN	1	-	5	1	-	-	-	-	-	7	14.3	

* 1 LN: リンパ節, Tum: 腫瘍結節, Liv: 肝臓, Kid: 腎臓

1) 内訳: すべて4n(76)

2) 内訳: 染色体数43, 47, 60, 63, 66, 68, 69, 70, 76, 79, 81および8n(141); 各1細胞,
染色体数67, 71および78; 各2細胞, 染色体数72; 3細胞.

3) 内訳: 染色体数46および69; 各1細胞, 染色体数76; 3細胞.

4) 内訳: 染色体数32:5細胞, 染色体数33; 2細胞, 染色体数34:6細胞, 染色体数35:11細胞.

* 2 染色体数正常率=染色体数38細胞の数/検索した細胞数×100

表6 染色体の異常核型

症例	検査細胞数	主な異常核型（○内数字は細胞数）
1	16	④38, XX, 1p1q+/1p1qXq- [図6] ⑤2 {38, XX, 1p1q+/1p1qXq-}
6	4	①37, X ①37, XX, -8
17	9	①35, XY, -5, -12, -16 ①36, X, -11 ①36, XY, -10, -18 ①36, XY, -1, -13 ①36, XY, -15, -17
18	7	①32, XX, -1, -1, -5, -9, -12, -12, -15, +?
19	12	①34, X, -11, -15, -18, 17q+ ①36, XX, -10, -11, 17q+ ①37, XX, -2, 17q+ ⑤38, XX, 17q+ [図7]
20	16	①38, XX, -13, -15, +7, +11 ①40, XX, +10, +17 ①40, XXX, +17 ②39, XXX, -15, +10 [図8] ③40, XX, +10, +11 [図9] ②40, XX, +2, +10 [図10]
21	21	①2 {38, XX}
22	22	①37, XY, -11 ①37, XY, -12 ①37, XY, -13
23	3	①37, XX, -2
24	11	①37, XX, -8, t(1q:13q) ①38, XXq-, t(1q:13q) [図11] ①39, XX, +4, t(1q:13q) ①39, XX, +12 ①40, XX, +18, +18, t(1q:13q) ①40, XXX, +5, t(1q:13q) ③38, XX, t(1q:13q) [図12]
25	7	①36, XY, -5, -9 ①36, XY, -8, -13 ①39, XY, +17
26	10	①37, XY, -16 ①38, XY, t(2p:1q) ①40, XY, +10, +10 ①40, XY, +12, +12 ②38, XY, 13q- [図13] ③40, XY, +11, +11 [図14]
28	8	①37, Y ①37, XY, -12 ①31, Y, -5, -8, -10, -11, -11, -12 ①31, -8, -10, -11, -16, -18
29	12	①36, t(2q:18q) ①36, XX, -6, -16, t(2q:18q) ①37, XX, -16, t(2q:18q) ①39, XX, +11, t(2q:18q) ⑥38, XX, t(2q:18q) [図15]
30	10	①35, X, -7, -16 ①36, X, -2 ①36, XX, -13, -18 ①37, XX, -17
31	13	①35, X, -5, -15, -17, -18, +12, +12 ①35, XX, -2, -12, -13 ①35, X, -4, -5 ①37, XX, -16 ①37, XX, -17 ①39, XX, +18 ①40, XX, -16, +4, +8, +14
32	11	①34, -4, -12 ①43, Y, -1, +6, +6, +11, +12, +13, +17, +17 ①46, X, -7, -12, -15, +1, +1, +3, +3, +4, +4, +13, +13, +14, +14 ①2 {36, Y, -13}, -4, -6, -7, -11, -14 [図16] ①2 {36, Y, -10, -15, +1}, -11, -12, +17, +18 ①2 {38, Y, -2, -4, -6, -13, +1, +8, +16, +18}, -1, -5, -8, -14, -15, -16 or 2 {35, Y, -2, -4, -6, -13, +17, +18}, -5, -14, -15, +1, +8, +16 ①2 {39, Y, -9, +16, +18} ①2 {39, Y, +1, +17}, +18 [図17]
33	11	①37, XY, -18 ①37, Y, t(1q:17q) ⑤38, XY, t(1q:17q) [図18] ③38, XY, t(1q:17q), 15q- [図19]

表6 (つづき)

34	28	①34, XY, -1, -11, -15, -17 ①34, Y, -7, -15, -16 ①35, XY, -6, -12, -14 ①35, Y, -6, -12 ①35, XY, -3, -11, -17 ①35, XY, -5, -10, -14 ①35, Y, -3, -4 ①36, XY, -10, -18 ①36, XY, -10, -15 ①36, XY, -7, -10 ①36, Y, -16 ①37, XY, -14 ①37, XY, -16 ①37, XY, -12 ①37, XY, -17 ①38, XY, -14, +2 ①39, XY, +17 ①39, XY, +15
37	8	①36, XX, -2, -18 ①36, XX, -12, -15 ①37, XX, -6 ①37, XX, -9 ①37, XX, -13
38	5	②38, XX, t(Xp:15q) [図20] ①39, XX, +11, t(Xp:15q)
42	7	①37, XY, t(1q:15), +?, -17 ②37, XY, t(1q:15) [図21] ①38, XY, t(1q:15), +12
44	7	①37, X
45	5	①37, XY, -4 ①39, XY, +14 ①40, XY, +5, +14
46	25	①34, XY, -6, -12, -13, -18 ①34, XY, -7, -11, -13 ①35, XY, -16-17, -18 ①36, XY, +5, -9, -17, -18 ①36, Y, -13 ①36, XY, -11, -15 ①37, XY, -11 [図22] ①37, XY, -5, -10, +12 ①37, XY, -10 ①38, XY, +11, +11, -16, -18 ①38, XXY, -5, +12, -18 ①38, XY, -6, +12, +12, -18 ①38, XY, -15, +17 ①38, XY, -15, +17 ①38, XY, +9, +11, -15, -16 ①38, Y, -2, +11, +12, -13 ①39, XY, +11, +12, +12, -15, -18 ①41, XY, +9, +11, +12 ①41, XY, +5, +9, +11 ①41, XY, +5, +7, +10, +11, +12, -15, -16 ①42, Y, +4, +9, +10, +15, +16
47	12	①38, XY, +1, -12 [図23] ①38, XY, +1, -18 ①39, XY, +1, +4, -15 ①40, XY, +1, +12 ①40, XY, +1, +12, +14, -17 [図24] ①41, XY, +1, +2, +16 ①41, XY, +1, +2, +12 ①41, XY, +1, +5; +18 ①42, XY, +1, +12, +12, +12, +14, -18 ①43, XY, +1, +4, +5, +11, +11, -15, +17
48	7	①39, XX, +6, +12, -16 ①39, XX, +12 ①42, XXX, +9, +13, +15
49	5	②38, XX, 16q- [図25]
50	29	①36, XY, -10, -12 ①36, XY, -2, -6 ①37, XY, -8 ①37, XY-15

核型の記載は染色体の総数、性染色体の構成の順に表示し、次に常染色体の付加を+, 欠失を-と付して染色体番号を表示した。染色体番号が同定できない場合?とした。また、4倍体(4n)は2倍体(2n)の2倍という意味で2[2n]の核型とした。t(A:B)はBからAに転座したことを表し、相同染色体同士での転座は/を用いた。染色体の短腕をp, 長腕をqで表し、長さの増減には+, -をpおよびqの後に付した。X染色体と第9染色体は区別できないため、これらに関わる表現は、まずはじめに一括X染色体とし、X染色体だけではすべてを表現しきれない場合のみ第9染色体を持ち出した[5, 68]。症例1, 6, 18~21, 23, 24, 29~31, 37, 38, 44および48の本来の核型は2n=38, XXで、症例17, 22, 25, 26, 28, 32~34, 42, 45~47および50のそれは2n=38, XYである。

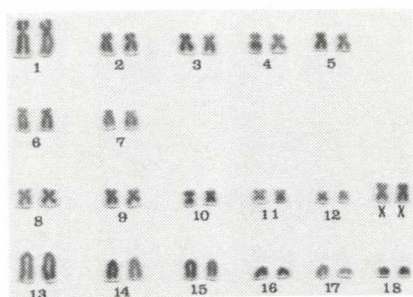


図2 健康豚(♀)の正常核型
 $2n=38, XX$

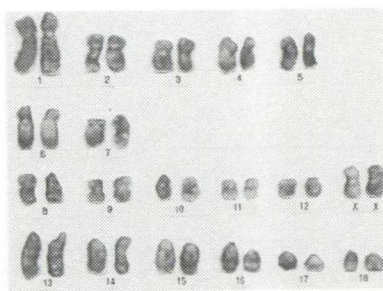


図3 健康豚(♀)の G-分染正常核型
 $2n=38, XX$

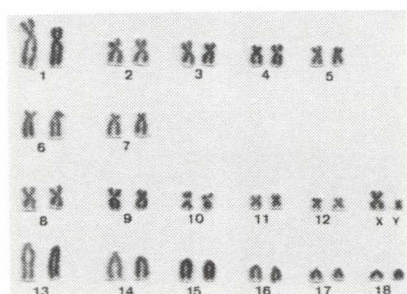


図4 健康豚(♂)の正常核型
 $2n=38, XY$



図5 健康豚(♂)の G-分染正常核型
 $2n=38, XY$

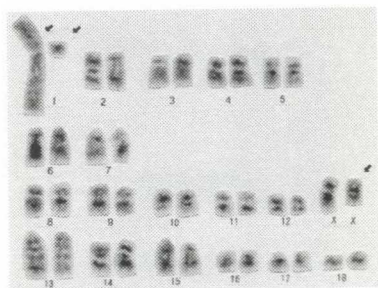


図6 症例1の異常核型
 $2n=38, XX, 1p1q+/1p1qXq-$

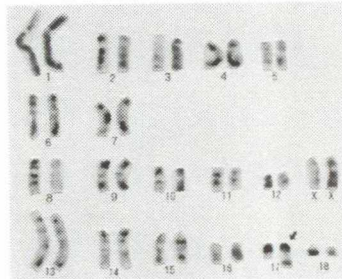


図7 症例19の異常核型
 $2n=38, XX, 17q+$

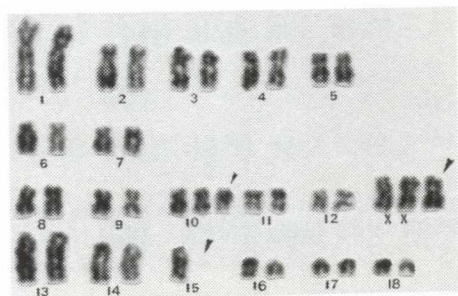


図8 症例20の異常核型
 $2n=39, XXX, -15, +10$

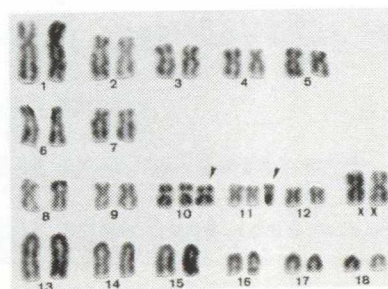


図9 症例20の異常核型
 $2n=40, XX, +10, +11$



図10 症例20の異常核型
 $2n=40, XX, +2, +10$

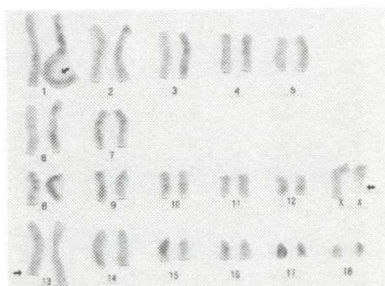


図11 症例24の異常核型
 $2n=38, XXq-, t(1q:13q)$



図12 症例24の異常核型
 $2n=38, XX, t(1q:13q)$

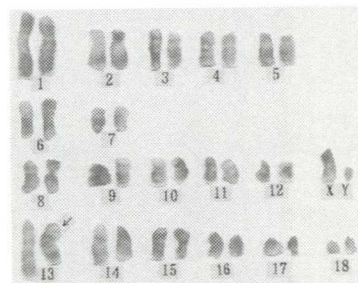


図13 症例26の異常核型
 $2n=38, XY, 13q-$

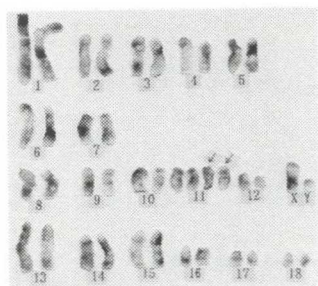


図14 症例26の異常核型
 $2n=40, XY, +11, +11$

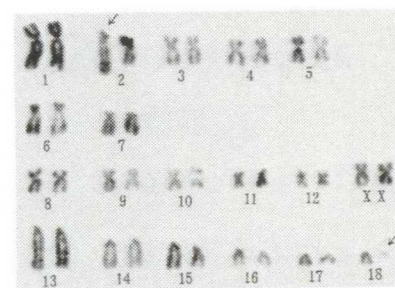


図15 症例29の異常核型
 $2n=38, XX, t(2q:18q)$

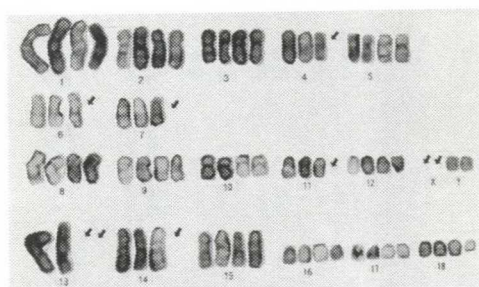


図16 症例32の異常核型
 $2n=2[36, Y, -4, -6, -7, -11, -14]$

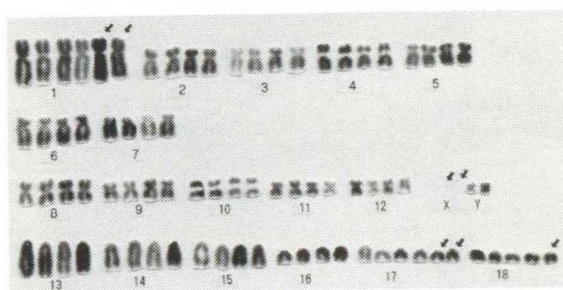


図17 症例32の異常核型
 $2n=2[39, Y, +1, +17], +18$

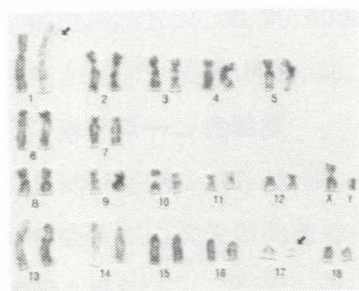


図18 症例33の異常核型
2n=38, XY, t(1q : 17q)



図19 症例33の異常核型
2n=38, XY, t(1q : 17q), 15q-

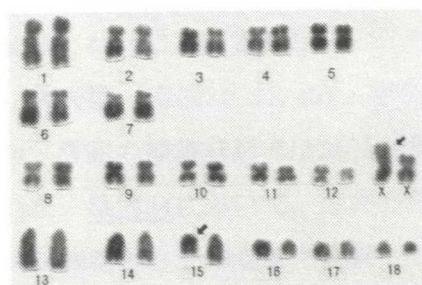


図20 症例38の異常核型
2n=38, XX, t(Xp : 15q)

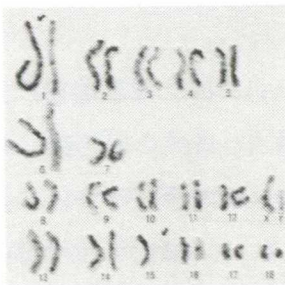


図21 症例42の異常核型
2n=37, XY, t(1q : 15)



図22 症例46の異常核型
2n=37, XY, -11

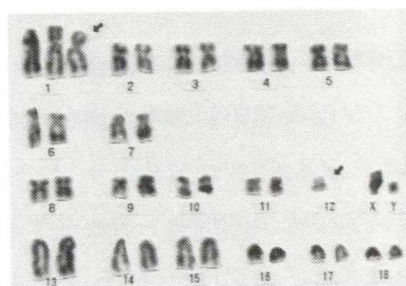


図23 症例47の異常核型
2n=38, XY, +1, -12

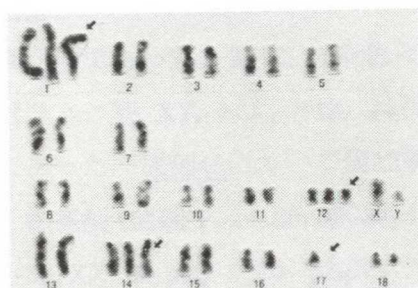


図24 症例47の異常核型
2n=40, XY, +1, +12, +14, -17

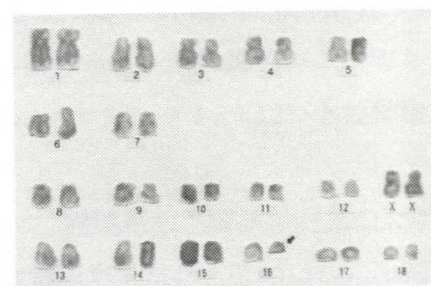


図25 症例49の異常核型
2n=38, XX, 16q-

(1) 正常核型

症例18, 21, 35, 36, 39, 40および43は80%以上が正常核型で、異常細胞は不特定染色体の欠失と付加（症例18, 36, 39, 40, 43）および4倍体（症例21）が1個ずつ確認された。

(2) 非クローン性異常

9例（症例6, 17, 22, 23, 25, 28, 30, 37, 44, 50）では20%以上が異常細胞であったが、不特定染色体の欠失が共通で、付加が2例（症例25, 50）で、4倍体も2例（症例22, 44）で確認された。

(3) クローン性異常

単独異常13例（症例19, 20, 24, 26, 29, 31, 34, 38, 45, 46, 47～49）と重複異常4例（症例1, 32, 33, 42）に大別された。

欠失型（症例31, 34, 46）：症例31において、卵巣の腫瘍結節で85%は正常核型を示したが、腎臓の腫瘍結節では25%が異常核型を示し、第16染色体の欠失した細胞が2個認められた。症例34において、欠失した染色体は第10, 14, 15, 16, 17染色体の頻度が高く、染色体数34細胞から39細胞まで変異した。とくに第17染色体については付加した細胞が認められ、欠失した細胞とは娘細胞の関係にあった。症例46において、欠失した染色体は第5, 10, 11, 15, 18染色体の頻度が高く、染色体数35細胞から41細胞まで変異した。とくに第18染色体の欠失した細胞は全体の35%に及んだ。

付加型（症例20, 26, 45, 46, 47, 48）：症例20において、染色体数40細胞が腫瘍化した空腸および気管気管支リンパ節で80%を占めた。核型は第10染色体の付加が共通で、染色体数40細胞は $2n=40, XX, +10, +11$ と $2n=40, XX, +2, +10$ と $2n=40, XX, +10, +17$ を示し、染色体数39細胞は $2n=39, XXX, +10, -15$ であった。症例26において、染色体数40細胞は第11染色体が2本付加し、核型が $2n=40, XY, +11, +11$ であった。症例45において、第14染色体が付加した。症例46において、付加した染色体は第5, 10, 11, 12染色体の頻度が高く、とくに第5, 10, 11, 12染色体は欠失した細胞と娘細胞の関係にあった。症例47において、付加した染色体は第1染色体が共通で、ほかに第2, 4, 5, 11, 12, 14, 17, 18染色体であった。第12, 14染色体が欠失した細胞も認められ、第12染色体が欠失した細胞（ $2n=38, XY, +1, -12$ ）は付加した細胞（ $2n=38, XY, +1, +12$ ）と娘細胞の関係にあった。症例48において第12染色体が付加した。

転座型（症例1, 24, 29, 33, 38, 42）：症例1において、腫瘍化した肝リンパ節の大半が $2n=38, XX, 1\text{ p}1q+/1\text{ p}1qXq$ 一細胞とその4倍体細胞であった。そのほかに、正常核型細胞および転座型細胞から不特定の染色体が欠失した細胞も認められた。症例24において、腫瘍化した内側腸骨リンパ節と肝臓の腫瘍結節について検索したところ、染色体数が35から41まで変異した。また、染色体数39細胞で第12染色体が付加した細胞も1個認められた。

しかし、染色体数38細胞で第13染色体の長腕が第1染色体の長腕に転座した細胞がモードを示し、核型は $2n=38, XX, t(1q:13q)$ であった。X染色体の一部が欠失した細胞や染色体数37, 39および40細胞は、さらに不特定の染色体が欠失あるいは付加した細胞であった。そのほかにX染色体の長腕が染色体の切断によって部分欠失した細胞も認められた。症例29において、染色体数38細胞が腫瘍化したリンパ節の100%および腫瘍結節の70%を占めたが、正常核型細胞に混じって第18染色体長腕の一部が第2染色体長腕に転座した $2n=38, XX, t(2q:18q)$ 細胞も認められた。また、染色体数36, 37および39細胞でもこの転座した細胞からさらに不特定染色体の欠失および付加が認められた。症例33において、胸腺内の腫瘍結節で染色体数38細胞が80%を占めた。これらの中には、第17染色体の長腕の一部が第1染色体の長腕に転座した核型 $2n=38, XY, t(1q:17q)$ の細胞も認められた。症例38において、腫瘍化した内側腸骨リンパ節から染色体数38細胞が全体の約63%を占めたが、大半が $2n=38, XX, t(Xp:15q)$ 細胞であった。第11染色体の付加した染色体数39細胞も認められた。症例42において、腫瘍化した内側腸骨リンパ節から染色体数37細胞が全体の約70%で、核型は $2n=37, XY, t(1q:15)$ であった。また、1細胞で分類不能の染色体が認められた。

部分的欠失型（症例26, 33, 49）：症例26において、腫瘍化した胸腺部の染色体数38細胞は第13染色体の長腕の一部が欠失しており、核型は $2n=38, XY, 13q-$ であった。症例33において、転座型で記述した $2n=38, XY, t(1q:17q)$ 細胞から第15染色体の長腕の一部の欠失した細胞が認められ、核型は $2n=38, XY, t(1q:17q), 15q-$ であった。症例49において、第16染色体の一部が欠失した細胞がクローン性に認められた。

部分的付加型（症例19）：染色体数38細胞は腫瘍化した鼠径リンパ節の40%を占めモードを示したが、大半の細胞は核型が $2n=38, XX, 17q+$ であった。

倍数型（症例1, 32）：症例1において、前述の転座型細胞と紡錘体の完全抑圧によって4倍体化した $4n=2\{38, XX, 1plq+/1plqXq-\}$ 細胞が認められた。症例32において、小腸の腫瘍と腫瘍化した付属の空腸リンパ節で染色体異常細胞が認められ、核型が $4n=2\{36, Y, -13\}, -4, -6, -7, -11, -14$ 細胞, $4n=2\{36, Y, -10, -15, +1\}, -11, -12, +17, +18$ 細胞, $4n=2\{38, Y, -2, -4, -6, -13, +1, +8, +16, +18\}, -1, -5, -8, -14, -15, -16$ または $2\{35, Y, -2, -4, -6, -13, +17, +18\}, -5, -14, -15, +1, +8, +16$ 細胞, $4n=2\{39, Y, -9, +16, +18\}$ 細胞あるいは $4n=2\{39, Y, +1, +17\}, +18$ 細胞などで、染色体数も34細胞から141細胞と多彩であった。

これらのクローン性異常細胞は、正常核型細胞および非クローン性異常細胞と混在して認められた。

3. 4 考 察

限られた検体から迅速かつ的確に病態を把握することを目的に腫瘍細胞の染色体について検索した。その結果、染色体の数および形の異常によって腫瘍細胞の悪性度を推定することができた。

症例18, 21, 23, 35, 36, 39, 40および43は正常核型と分類されたが、20%以下の染色体異常細胞が混在し、また、症例6, 17, 22, 25, 28, 30, 37, 44および50は非クローン性異常と分類されたが、80%以下の正常核型細胞が混在していた。これらは、染色体の所見のみからみれば、未だ癌化した細胞とは考え難かった。これに対して、クローン性異常細胞のうち症例31, 34および45~47においては、核型は異なるが同一染色体の欠失および付加が認められ、また、症例20, 26および48は同じ異常核型を持つ細胞が複数認められた。これらはいずれも正常核型細胞および非クローン性異常細胞を混在し、正常核型から非クローン性異常の延長線上にあるものと考えられた。一方、症例11, 24, 29, 33, 38および42は、正常核型細胞あるいは非クローン性異常細胞から突然に染色体接着によってクローン性異常転座型細胞が生じて爆発的に分裂増殖を繰り返し、さらに症例11, 29, 33および38は染色体不分離によって不特定染色体の付加が生じたものと思われた。症例19も同様に染色体過形成によって生じたクローン性異常部分的付加型細胞が染色体不分離を生じたものと見なされた。症例26および49の部分的付加型細胞は、さらにどのように変異するかについて予断を許さない混沌状態にあると考えられた。症例32は染色体不分離後、紡錘体抑圧に進み、さらに染色体不分離を生じた。症例33は、染色体接着から染色体切断に移行した。症例1ではクローン性異常転座型細胞から紡錘体の完全抑圧によるクローン性異常倍数型細胞へ核型進化したと見なされた。以上の所見に基づいて、染色体分析から推測された染色体異常生成順序を図26にまとめた。

解剖学的分類（多中心型、消化器型、胸腺型）に一致した特徴的な染色体異常は見出されていないが、多中心型10例は正常核型→非クローン性異常→クローン性異常（欠失型、付加型、転座型、倍数型、部分的付加型）という核型進化のすべての区画にプロットされたのに対して、消化器型6例は非クローン性異常→クローン性異常（欠失型、倍数型）に限られ、さらに胸腺型の2例でクローン性異常（部分的欠失型）が見出されたことは興味深い。

また、組織学的病型（LSG 分類[31]）に一致した特徴的な染色体異常も見出されなかったが、び慢性リンパ腫リンパ芽球型、び慢性リンパ腫小細胞型、び慢性リンパ腫多形細胞型、び慢性リンパ腫大細胞型、び慢性リンパ腫中細胞型の順に、染色体正常率がそれぞれ50%, 44%, 33%, 20%, 19%と低下したのに対して、クローン性異常細胞の出現率は、び慢性リンパ腫小細胞型、び慢性リンパ腫リンパ芽球型、び慢性リンパ腫中細胞型、び慢性

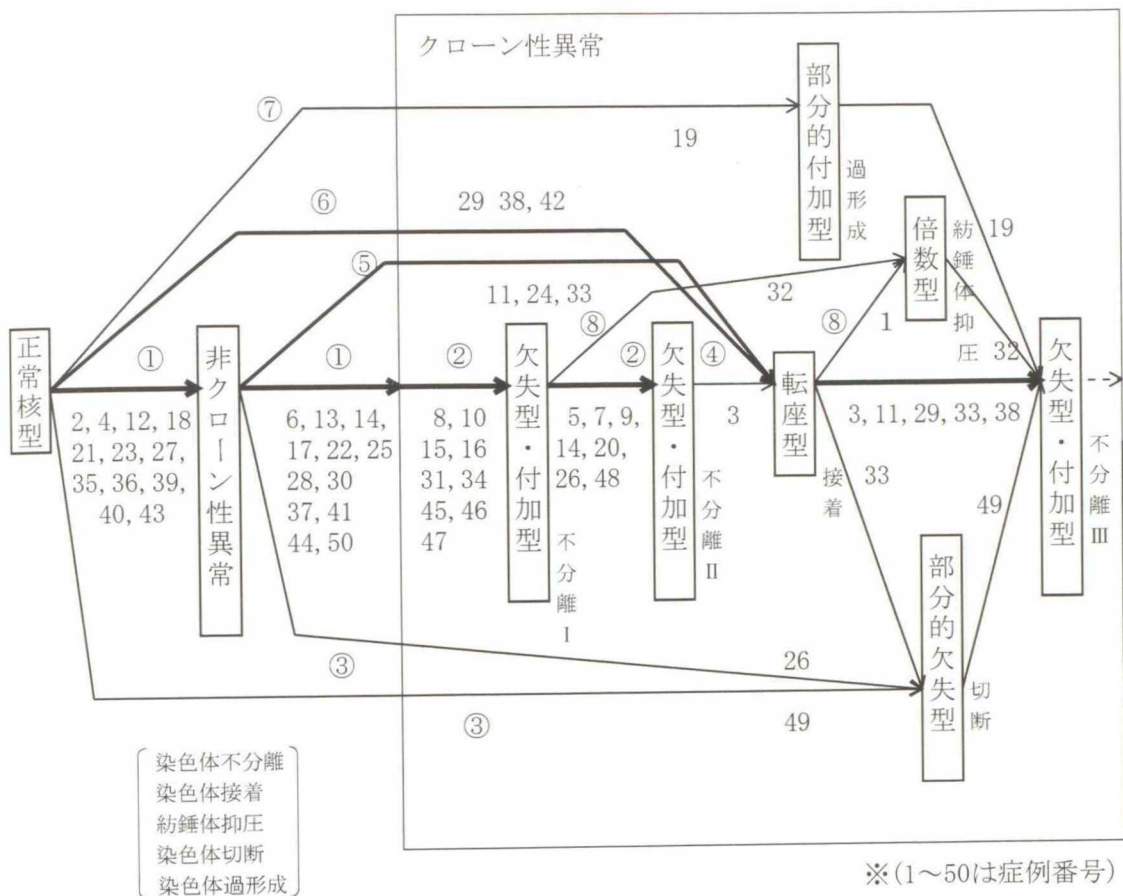


図26 豚リンパ腫の染色体分析から推測された染色体異常生成順序

- ① 正常核型 (症例2, 4, 12, 18, 21, 23, 27, 35, 36, 39, 40, 43) から非クローン性異常 (症例6, 13, 17, 22, 25, 28, 30, 37, 41, 44, 50) を経過して、クローン性異常に進む。
- ② クローン性異常のうち、染色体不分離Ⅰによって生じた同一染色体の欠失または付加した欠失型・付加型の細胞 (症例8, 10, 15, 16, 31, 34, 45~48), および染色体不分離Ⅱで生じた同一核型の欠失型・付加型の細胞 (症例5, 7, 9, 14, 20, 26) が盛んに分裂増殖した。
- ③ 正常核型および非クローン性異常の後、染色体切断に進んだ (症例26, 49)。さらに血液中で染色体不分離Ⅲが生じた (症例49)。
- ④ 非クローン性異常の後、染色体不分離Ⅰ, Ⅱを経過して染色体接着によって転座型に進み、さらに染色体不分離Ⅲが生じた (症例3)。
- ⑤ 非クローン性異常の後、染色体接着によって転座型に進み (症例11, 24, 33), さらに、染色体不分離Ⅲ (症例11, 33) と染色体切断が起こった (症例33)。
- ⑥ 正常核型から染色体接着が生じ (症例29, 38, 42), さらに、染色体不分離Ⅲが起こった (症例29, 38)。
- ⑦ 正常核型から染色体過形成によって部分的付加型が生じ、さらに、染色体不分離Ⅲが起こった (症例19)。
- ⑧ 欠失型・付加型 (不分離Ⅰ) および転座型から紡錘体抑圧が生じ倍数型となり (症例32, 1), さらに、不分離Ⅲが起こった (症例1)。
- ⑨ 正常核型細胞から非クローン性異常を経過し、染色体不分離Ⅰによって欠失型・付加型細胞が生じ、染色体不分離Ⅱによって、新たなクローン性の欠失型・付加型細胞が生じた。さらに、染色体不分離Ⅲは染色体接着、染色体過形成、紡錘体抑圧および染色体切断によって生じた染色体異常細胞に起こった。

リンパ腫多形細胞型、びまん性リンパ腫大細胞型の順に、逆に33%, 50%, 56%, 67%, 80%と上昇しており、腫瘍細胞の大型化（不均一）と染色体異常の核型進化との相関が窺われた。

正常核型、非クローン性異常およびクローン性異常の単独異常と重複異常にはそれぞれ時間差があり、生じた細胞の分裂増殖によってそれぞれの至適環境があったと考えられる。これらの時間差および環境については、次のように考えられている。すなわち、本来これらの染色体異常細胞はアポトーシスなどで消去される運命にあるが、癌化した場合はクローン細胞の基になる[32]。染色体異常が認められない場合でも、正常リンパ球と DNA レベルで点突然変異を起こしたリンパ球が分裂増殖して混在することもある。点突然変異によってがん遺伝子が機能を獲得するためには対立遺伝子の片方の変異で十分であるが、がん抑制遺伝子の場合には対立遺伝子の片方に変異が起きただけでは「がん」にはならず、もう一度変異が起こって対の両方が機能しなくなったとき初めて「がん」になるとされる[35, 71]。DNA 修復遺伝子やアポトーシス関連遺伝子の変異は癌化の契機となり、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変化が加わって癌になると推定されている。最近では、突然変異を起こした DNA が染色体の相互転座や均質染色領域の切断点の起点になっているとする見解もある[12]。染色体異常が認められる場合は、転座型では転座点近傍のがん遺伝子などが活性化し[77]、欠失型、付加型、部分的欠失型、部分的付加型でもがん抑制遺伝子の欠失またはがん遺伝子の付加によって分裂が促進される。

株化細胞は染色体異常細胞であり、腎芽腫の転移には染色体異常が関連したとする報告[74]がある。クローン性異常細胞、とくに爆発的に分裂増殖している転座型、部分的付加型、部分的欠失型および倍数型は急性転化や増悪との関連が示唆された。

3. 5 結 論

本章では豚リンパ腫の腫瘍細胞の染色体を分析し、解剖学的分類および病理組織学的分類と比較検討し、以下の結果を得た。

(1) 染色体異常は、染色体不分離、染色体接着、紡錘体抑圧、染色体切断および染色体過形成の一つが原因となって生じた「単独異常」と、さらに二つ目以降の原因が重なって生じた「重複異常」があった。

(2) 染色体異常は、非クローン性異常とクローン性異常に大別され、後者はさらに欠失型、付加型、転座型、部分的欠失型、部分的付加型、倍数型に細分類された。

イ. 多中心型は正常核型 2 例、非クローン性異常 3 例、クローン性異常 11 例に分類された。クローン性異常は欠失型 1 例、付加型 4 例、転座型 3 例、部分的欠失型 1 例、部分的付加型 1 例および転座型・倍数型 1 例に細分類された。

ロ. 消化器型は、正常核型 3 例、非クローン性異常 5 例、クローン性異常 3 例に分類さ

れた。クローン性異常は欠失型 1 例、欠失型・付加型 1 例および倍数型 1 例に細分類された。

ハ．胸腺型は、正常核型 1 例とクローン性異常 2 例であった。クローン性異常は付加型と部分的欠失型重複 1 例および転座型・部分的欠失型 1 例に細分類された。

ニ．その他 4 例は、正常核型 2 例、非クローン性異常 1 例およびクローン性異常 1 例であった。クローン性異常は転座型に細分類された。

ホ．クローン性異常細胞の出現率は、LSG 分類のび慢性リンパ腫小細胞型、び慢性リンパ腫リンパ芽球型、び慢性リンパ腫中細胞型、び慢性リンパ腫多形細胞型、び慢性リンパ腫大細胞型の順に 33%, 50%, 56%, 67%, 80% と上昇し、腫瘍細胞の大型化（不均一）と染色体異常の核型進化との相関が窺われた。

(3) クローン性異常細胞は、核型進化しながら、正常核型細胞と非クローン性異常細胞と混在して認められ、正常核型から非クローン性異常を経た延長線上にあるものと考えられた。

(4) と畜場で検出される豚リンパ腫は腫瘍結節が限局した症例から全身に転移した症例まで多様であるが、染色体の数および形の異常によって腫瘍細胞の悪性度を推定し、豚リンパ腫の病期および病勢を推定することができるように思われた。

第4章 豚リンパ腫症例の循環血液中の細胞にみる染色体異常

4. 1 緒 論

近年、酵素および免疫組織化学染色の発展が著しく、これらの成果を取り入れた解剖学的分類[21, 48]や組織学的分類[13, 49, 67], 細胞学的分類[22, 24, 50, 61, 67]などの報告がある。家畜の「リンパ性白血病」は「リンパ肉腫」とほぼ同義とされ[17, 38, 44, 63], 豚に関して、組織切片上で全身の毛細血管腔内に腫瘍細胞が認められる場合「白血化」と見なしている[49]。ヒトの場合、白血化は腫瘍細胞が末梢血中出现している状態を指し、リンパ系腫瘍の白血化の機序には、腫瘍細胞の遊走能による場合と組織破綻部からの血管内進入・他動的動員がある[10]。豚リンパ腫は、生体での発見が難しく、その血液所見に関する報告は見当たらない。本章では、血液中の腫瘍細胞の染色体異常について検討した。

4. 2 材 料

1978年12月～2005年3月まで宮城県内で収集した多中心型21例（症例2, 3, 7, 8, 10～15, 21, 22, 24, 29, 31, 32, 38, 41, 44, 45, 48, 49）、消化器型11例（症例5, 6, 9, 16, 27, 28, 30, 34, 37, 40, 46）、胸腺型2例（症例4, 36）、その他3例（症例23, 35, 42）である。これらの生体血（耳静脈：症例2, 4, 5, 7～13, 15, 16, 22, 24, 42）またはと体残血（腋窩静脈：症例3, 6, 14, 21, 23, 27～32, 34～38, 40, 41, 44～46, 48, 49）を用いた。

4. 3 方 法

(1) 血液検査

白血球数はトーマ血球計算盤、白血球百分比は塗抹標本を作製してギムザ染色を行い算定した。一部にはペルオキシダーゼ反応や非特異性酵素反応も行った。対照群の正常豚は、6か月齢の雌5頭、雄5頭および繁殖雌豚5頭のうちの10頭の平均値である（表2）。と体残血は放血後15分以内に採血した。

(2) 白血化した腫瘍細胞の同定・検出

腫瘍細胞と見なされる異型リンパ球は、正常リンパ球と比較して、大型化（不均一）し、円形から不正円形を呈し、細胞質は弱塩基性～強塩基性で、核は円形～不正円形で、ときに切れ込みが顕著で分葉化傾向を示す。核小体が明瞭になり、クロマチン構造は繊細である。これらはそれぞれの症例の、腫瘍の組織および押擦標本の細胞形態を参考にして算定した。

(3) 染色体標本の作製

著者の開発した豚染色体の直接検査法Ⅱ、Ⅲ（第2章参照）と RPMI1640培地（大日本

製薬)を用い、PHA (GIBCO)添加 (以下 PHA(+)), PHA 無添加 (以下 PHA(-)) で72時間の培養後、コルセミドを滴下して細胞分裂を止め、低張液処理をする培養法[9, 29, 66]によった。染色体標本は最後にカルノア液 1 ml に懸濁し、キャピラリで5滴を滴下したスラドグラス5枚を作製し、火炎固定した。十分乾燥した固定標本に2%ギムザ染色を施し、鏡検した。

染色体検査からみた白血化の判定基準：健康豚の染色体の検査値 (第2章) を基に安全率を考慮して、分裂細胞数は対照群の約1.2倍以上、染色体数正常率 (染色体数38の細胞数/検索細胞数 \times 100) は生体血、と体残血の培養法 PHA(+), PHA(-), 直接法のそれ以下とし、両方または一方が該当した場合を白血化と見なした。

染色法および写真撮影法：鏡検で確認された良好な標本には、必要に応じてGおよびC一分染を施し、写真撮影を行った[29, 68]。

染色体核型：核型分析は Reading conference (1980) [5]に従った。

染色体による分類：第3章表4に示した染色体異常の判定基準に従って分類した。

4. 4 結 果

4. 4. 1 血液検査

血液検査所見は表7に示した。

(1) 生 体 血

平均赤血球数(4例)は $588 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ($381 \sim 837 \times 10^4 / \mu\text{l}$)、平均ヘマトクリット値(13例)は31.8% (19~50%)、平均白血球数(8例)は $25.9 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ($6,400 \sim 80,000 / \mu\text{l}$)であった。平均白血球百分比(15例)は、リンパ球が30%以下2例、31~40%3例、41~50%1例、51~60%2例、71~80%2例、91~100%5例であった。このうち異型リンパ球は7例(21~30%1例、71~80%1例、91~100%5例)で確認された。

(2) と 体 残 血

平均赤血球数(11例)は $454 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ($248 \sim 1,209 \times 10^4 / \mu\text{l}$)、平均ヘマトクリット値(13例)は23.8% (10~55%)、平均白血球数(14例)は $24.3 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ($3,100 \sim 84,800 / \mu\text{l}$)であった。平均白血球百分比(27例)は、リンパ球が30%以下2例、31~40%2例、51~60%3例、61~70%2例、71~80%7例、81~90%5例、91~100%6例であった。このうち腫瘍細胞と見なされる異型リンパ球は13例(10%以下5例、11~20%1例、21~30%1例、31~40%2例、51~60%1例、71~80%1例、91~100%2例)で確認された。

表7 血液所見

症例	白血球数 ($10^2/\mu\text{l}$)	白血球百分比 (%)							備考
		Bas.	Eos.	Sta.	Seg.	Lym.	Mon.	Oth.	
1	98	0	0	1	37	60(0)* ¹	2	0	残血
3	NE* ²	0	0	0	0	100(100)	0	0	残血
6	180	0	0	4	24	72(5)	0	0	残血
14	73	NE							残血
19	160	0	1	0	17	81(31)	0	1	残血
20	84	0	2	12	50	28(6)	0	8	残血
21	114	0	0	0	9	78(0)	9	4	残血
23	NE	0	2	4	15	71(0)	2	6	残血
25	NE	0	0	4	66	26(0)	1	3	残血
28	146	0	2	0	56	35(0)	0	7	残血
29	186	0	1	2	5	88(32)	1	3	残血
30	110	0	1	0	13	86(0)	0	0	残血
31	42	0	7	19	38	36(0)	0	0	残血
32	NE	0	1	7	12	76(0)	1	3	残血
34	224	0	0	5	29	66(0)	0	0	残血
35	NE	0	1	0	25	72(0)	1	1	残血
36	462	0	3	1	3	91(0)	2	0	残血
37	31	0	11	6	14	67(0)	2	0	残血
38	296	0	0	0	2	98(95)	0	0	残血
39	54	0	0	0	15	83(51)	2	0	残血
40	NE	0	0	0	7	89(0)	1	3	残血
41	NE	0	0	10	11	79(0)	0	0	残血
44	NE	1	11	0	26	59(2)	3	0	残血
45	224	0	0	0	4	58(3)	38	0	残血
46	270	0	4	0	23	72(2)	1	0	残血
47	35	0	1	2	0	97(24)	0	0	残血
48	266	0	0	1	8	91(11)	0	0	残血
49	848	0	0	3	3	94(80)	0	0	残血
平均	195.2	0	1.8	3.0	19.0	72.3(16.4)	2.4	1.4	
2	NE	0	1	3	37	58(0)	1	0	生体血
4	64	0	6	1	49	36(0)	4	4	生体血
5	74	0	0	27	34	39(0)	0	0	生体血
7	800	0	0	0	1	99(99)	0	0	生体血
8	170	0	0	15	35	40(0)	2	8	生体血
9	NE	0	0	0	0	100(100)	0	0	生体血
10	NE	0	3	0	18	79(77)	0	0	生体血
11	450	0	0	1	3	96(96)	0	0	生体血
12	78	0	0	4	36	60(0)	0	0	生体血
13	NE	0	0	5	17	78(0)	0	0	生体血
15	NE	0	0	0	2	98(98)	0	0	生体血
16	188	1	1	5	2	91(91)	0	0	生体血
22	NE	0	1	0	55	44(0)	0	0	生体血
24	NE	0	0	0	72	28(0)	0	0	生体血
42	246	0	0	1	75	23(6)	1	0	生体血
平均	258.8	0.1	0.8	4.1	29.1	64.6(37.8)	0.5	0.8	

注) *1 : () 内数字は異型リンパ球の再掲

*2 : NE は測定せず

4. 4. 2 染色体検査

(1) 血液の培養法でみられた染色体異常

症例別の染色体数度数分布を表8、染色体の主な異常核型を表9に示した。染色体数を確認できた細胞数は症例によって11個から107個であった。異常核型を示した症例では5個から19個の核型分析を行った。なお、PHAはリンパ球のうちT細胞の分裂を促す目的で用いている⁶⁵⁾。対照群の分裂細胞数はPHA(+)でPHA(-)の約9倍に増えた。また、対照群の染色体数正常率(染色体数38の細胞数/検索細胞数×100)はPHA(+)ではPHA(-)より低かった(第2章参照)。

対照群の約1.2倍以上の分裂細胞(検索細胞数)は、PHA(-)の6例(症例7, 8, 10, 11, 13, 14)およびPHA(+)の5例(症例6, 7, 9, 11, 16)で確認された。また、染色体数正常率が対照群より低い症例は、PHA(-)(症例5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14)、PHA(+)(症例2, 3, 4, 7, 10, 11, 12, 14)ともに8例であった。

染色体検査結果から、正常核型1例(症例12)、非クローン性異常4例(症例4, 6, 13, 15)およびクローン性異常9例(症例3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16)に分類された。

イ. 染色体による分類

多中心型1例(症例12)は正常核型であった。多中心型8例(症例3, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15)、消化器型4例(症例5, 6, 9, 16)および胸腺型1例(症例4)で染色体異常細胞が血液中出现していることが明らかになった。

ロ. 非クローン性異常

症例4, 6, 13および15は、それぞれ約40%, 約85%, 約40%および約25%が染色体異常細胞で、不特定染色体の欠失と付加が共通であった。

ハ. クローン性異常

以下のように細分類された。

欠失型(症例8, 14): 症例8のPHA(-)において、約48%が異常細胞で、第4染色体および第8染色体の欠失が1個とそれぞれが欠失した細胞が1個ずつ認められた。ほかは不特定染色体の欠失、付加および転座であった。症例14のPHA(-)およびPHA(+)においては、それぞれ約39%, 約53%が異常細胞で、第11染色体の欠失した細胞がクローン性に認められた。ほかは不特定染色体の付加または欠失であった。

付加型(症例5, 10, 16): 症例5のPHA(+)において、約21%が異常細胞であったが、第17染色体の付加した $2n=39, XX, +17$ 細胞がクローン性に認められ、ほかにこの娘細胞と

表 8 染色体数度分布

解剖学的分類		染 色 体 数									検 索 細胞 数	染 ^{*1} 色正 体常 数率
		症例NO.	≤35	36	37	38	39	40	41	42		
(1) phytohemagglutinin 無添加培養(PHA(-))												
多中心型	7	1	・	1	2	11	・	・	・	・	15	13.3
	8	2	5	2	12	2	・	・	・	・	23	52.2
	10	1	1	・	9	1	1	5	4	・	22	40.9
	11	6	3	12	10	・	・	・	・	・	31	32.3
	12	・	・	1	6	・	・	・	・	・	7	85.7
	13	8	8	7	38	3	・	・	・	・	64	59.4
	14	・	・	3	11	2	1	・	・	1	18	61.1
	15	・	1	・	5	・	・	・	・	・	6	83.3
消化器型	5	・	・	・	3	1	・	・	・	・	4	75.0
	6	4	・	2	1	・	・	・	・	・	7	14.3
	9	・	・	・	・	・	・	・	・	1	1	0.0
対照群 ^{*2} (n=5)		・	0.4	0.8	6.4	・	・	・	・	・	7.6	84.2
(2) phytohemagglutinin 添加培養(PHA(+))												
多中心型	2	2	1	2	6	・	・	・	・	1	12	50.0
	3	11	7	6	1	15	3	・	1	・	44	2.3
	7	2	7	・	50	25	・	・	・	1	85	58.8
	8	・	1	4	23	1	・	・	・	・	29	79.3
	10	5	2	5	32	3	・	1	3	1	52	61.5
	11	14	7	22	35	・	2	・	・	・	80	43.8
	12	・	2	1	2	1	・	・	・	・	6	33.3
	14	3	3	7	14	2	・	・	・	1	30	46.7
	15	・	1	7	41	2	2	・	・	・	53	77.4
消化器型	5	2	2	4	41	3	・	・	・	・	52	78.8
	6	1	・	3	66	・	・	・	・	・	70	94.3
胸腺型	4	・	1		5	・	・	・	・	1	8	62.5
その他	9	14	8	4	77	1	・	・	2	1	107	72.0
	16	4	2	5	67	2	・	・	・	・	79	84.8
対照群 ^{*2} (n=5)		5.8	2.5	7.8	46.8	1.5	・	・	・	1.5	65.9	73.3

注) * 1 : 染色体数正常率(%)= 染色体数38の細胞数／検索細胞数×100

* 2 : 対照群は平均値を表す.

表9 染色体の主な異常核型

症例No.	検査細胞数	標本作製法	主な異常核型 (○内数字は細胞数)
3	11	PHA (+)	④39, XY, +17, t(Xp:7q) [図27] ①39, XY, +17 ①37, Y, -11+17, 7q- ①36, XY, -7, -16 ①36, XY, -5, -8, -8, +17, t(Xp:7q) ①36, XY, -4, -13
5	7	PHA (+)	②39, XX, +17 [図28] ①37, XX, -17 ①38, XX, 3q+ ①38, XX, 1q+
6	2	PHA (-)	①37, XX, -12 ①37, XX, -17
	3	PHA (+)	①37, X ①37, XX, -3 ①37, XX, -7
7	8	PHA (-)	②39, XX, +14 [図29]
	11	PHA (+)	③39, XX, +14 ①39, XXX ①39, XX, +10 ①36, XX, -5, -5, +14, -17 ①36, XX, -10, -17 ①37, XX, -17
8	7	PHA (-)	①36, XY, -4, -8 ①36, Y, -4 ①37, XY, -8 ①39, XY, +10 ①39, XY, +14
	5	PHA (+)	①37, XY, t(1q:12) ①37, XY, -16
9	15	PHA (+)	②42, XXXX, +11, +18 [図30] ②37, X [図31] ①39, XX, +14 ①36, XX, -8, -18 ①36, XX, -4, -8
10	8	PHA (-)	①40, XXX, +1 ①41, XX, +1, +11, +12 ①41, XXX, +10, +11 ①42, XX, +1, +15, +17, +18
	6	PHA (+)	①39, XX, +1 ①42, XX, +1, +10, +12, +18
11	2	PHA (-)	②38, XX, t(Xp:15q) [図32]
	10	PHA (+)	②36, X, t(Xp:15q), -(15q-) [図33] ①36, X, -8 ②37, XX, -12, t(Xp:15q) [図34] ①37, X, 15q- ①37, XX, -12, t(2p:15q) ①38, XX, t(Xp:15q) ①40, XXXX, t(Xp:15q)
13	8	PHA (-)	①36, X, -17 ①37, XX, -11 ①38, XX, +8, -16
14	11	PHA (+)	①36, XX, -11, +13, -15, -18, ②37, XX, -11 ①38, X, +12 ①39, XX, +18 ①39, XXX
15	5	PHA (+)	①37, XX, -2 ①37, XX, -16
16	11	PHA (+)	①38, X, +18 ①39, XX, +18 ①41, XXX, +1, +10

注) PHA (+)は PHA 添加培養法, PHA (-)は PHA 無添加培養法を表す。染色体数34以下にはクローン性異常はなく, 表から割愛した。また, 核型の記載は染色体の総数, 性染色体の構成の順に表示し, 次に常染色体の付加を+, 欠失を-と付して染色体番号を表示した。染色体の短腕を p, 長腕を q で表し, 長さの減少には-, 増加は+を q の後に付した。X 染色体と第9染色体は区別できないため, これらに関わる表現は一括 X 染色体とした[5, 68]。本来の核型は症例5~7, 9~11, 13~15および16は2n=38, XX で, 症例3および8は2n=38, XY である。なお, 非白血性であった症例2, 4および12については割愛した。

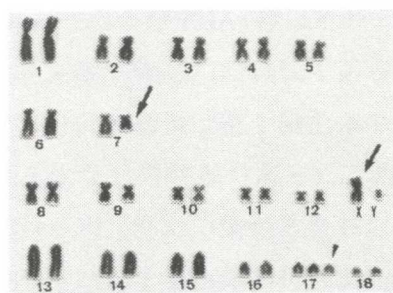


図27 症例3の異常核型
 $2n=39, XY, +17, t(Xp:7q)$

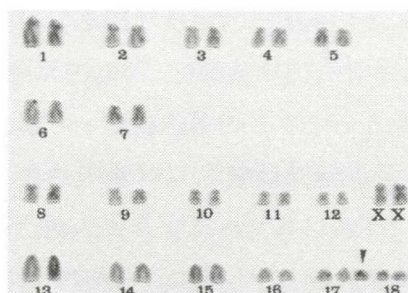


図28 症例5の異常核型
 $2n=39, XX, +17$

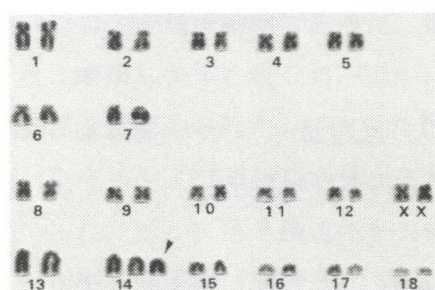


図29 症例7の異常核型
 $2n=39, XX, +14$

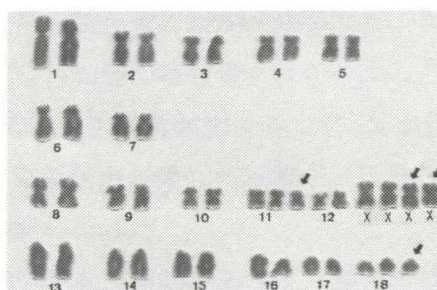


図30 症例9の異常核型
 $2n=42, XXXX, +11, +18$

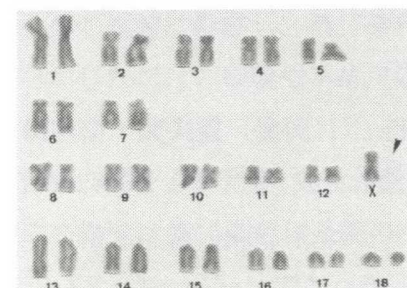


図31 症例9の異常核型
 $2n=37, X$

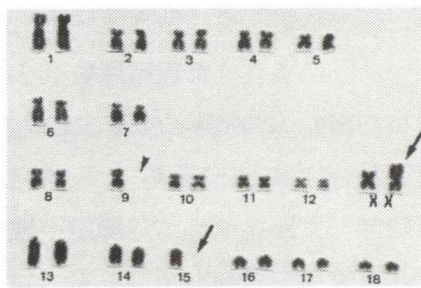


図32 症例11の異常核型
 $2n=38, XX, t(Xp:15q)$

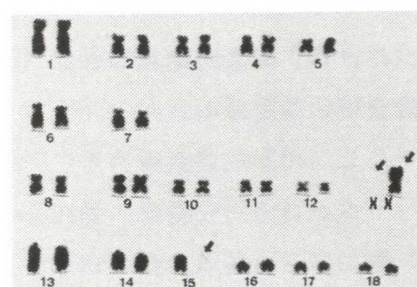


図33 症例11の異常核型
 $2n=36, X, t(Xp:15q), -(15q-)$

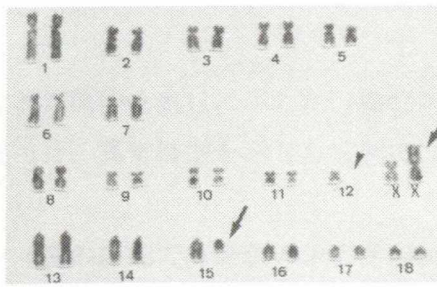


図34 症例11の異常核型
 $2n=37, XX, -12, t(Xp:15q)$

第1染色体の長腕と第3染色体の長腕が部分的に付加した細胞が認められた。症例10の PHA(-)および PHA(+)はそれぞれ約59%, 約39%が異常細胞であった。PHA(-)において、染色体数38細胞が約41%であったのに対して、41細胞が約23%, 42細胞が約18%を占めた。核型分析の結果は第1染色体の付加が共通で、他に第9~12染色体のうち1~3個や第18染色体などの付加であった。PHA(+)においては、染色体数37以下細胞が約23%, 39以上細胞が約15%で、染色体数37以下細胞では不特定染色体の欠失であったのに対し、39以上細胞では第1染色体の付加が共通であった。症例16の PHA(+)においては約15%が異常細胞で、第18染色体の付加した細胞が2個確認された。

欠失型・付加型 (症例7, 9) : 症例7の PHA(-)および PHA(+)においてそれぞれ約87%, 約41%が異常細胞であった。染色体数39細胞は第14染色体の付加が認められ、クローン性に増殖し主体を成した。ほかに染色体数36および37細胞で第17染色体の欠失した異常細胞が3個認められた。症例9の PHA(+)において約28%が異常細胞であった。X染色体、第11染色体および第18染色体が付加した細胞とX染色体が欠失した細胞がクローン性に認められ、ほかに第8染色体が欠失した細胞も2個認められた。

付加型・転座型 (症例3) : PHA(+)において約98%が異常細胞であった。染色体数36, 37および39細胞がそれぞれ約16%, 約14%および約34%を占めた。また、染色体数が31から42まで数の変異した細胞が認められ、第7染色体の長腕の一部が第9染色体またはX染色体の短腕に転座し、第17染色体が付加した細胞がモードを示した。ほかに第17染色体が付加しただけの細胞や不特定染色体の欠失・付加した細胞が認められた。

転座型・欠失型 (症例11) : PHA(-)において染色体数37細胞が約39%, PHA(+)においては約28%を占めたが、染色体数38細胞も異常核型を示した。核型分析の結果、染色体数38細胞の異常は第15染色体長腕の一部がX染色体短腕へ転座したのが共通で、核型は $2n = 38, XX, t(Xp : 15q)$ であった。染色体数37細胞では、さらに第12染色体が欠失し、核型は $2n = 37, XX, -12, t(Xp : 15q)$ であった。染色体数40の1細胞ではさらにX染色体が付加した。

(2) 血液の直接検査法でみられた染色体異常

症例別の染色体数度数分布を表10、染色体の主な異常核型を表11に示した。染色体数を確認できた細胞数は症例によって2個から85個であった。異常核型を示した症例では3個から24個の核型分析を行った。

対照群の染色体数正常率は96.5%であった。リンパ腫の血液では染色体数正常率96.5%未満の症例は13例 (症例15, 22, 29, 30, 37, 38, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 49) であった。

染色体検査結果から、正常核型14例 (症例21~24, 27, 28, 30~32, 34~37, 40)、非クローン性異常5例 (症例41, 42, 44~46) およびクローン性異常5例 (症例15, 29, 38, 48, 49) に分類された。

表10 染色体数度数分布

解剖学的 分 類	症例 No.	染 色 体 数									検 索 細胞 数	染 色 体 数 正 常 率 ^{*1}
		≤35	36	37	38	39	40	41	42	43≤		
多 中 心 型	15	5	1	5	36	2	・	・	・	・	49	73.5
	21	・	・	・	5	・	・	・	・	・	5	100.0
	22	2	・	・	23	・	・	・	・	・	25	92.0
	24	・	・	・	3	・	・	・	・	・	3	100.0
	29	・	3	2	60	1	・	・	・	・	66	90.9
	31	・	・	・	12	・	・	・	・	・	12	100.0
	32	・	・	・	13	・	・	・	・	・	13	100.0
	38	2	6	12	50	15	・	・	・	・	85	58.8
	41	・	・	1	5	1	・	・	・	・	7	71.4
	44	・	・	1	3	・	・	・	・	1	5	60.0
	45	・	1	・	2	1	・	・	・	・	4	50.0
	48	2	3	6	31	5	4	1	6	11	69	44.9
	49	・	・	5	26	25	2	2	・	1	61	42.6
消 化 器 型	27	・	・	・	11	・	・	・	・	・	11	100.0
	28	・	・	・	8	・	・	・	・	・	8	100.0
	30	・	1	1	8	・	・	・	・	・	10	80.0
	34	・	・	・	2	・	・	・	・	・	2	100.0
	35	・	・	・	9	・	・	・	・	・	9	100.0
	37	・	・	1	10	・	・	・	・	・	11	90.9
	40	・	・	・	11	・	・	・	・	・	11	100.0
	46	・	1	1	2	・	・	・	・	・	4	50.0
胸 腺 型	36	・	・	・	7	・	・	・	・	・	7	100.0
そ の 他	23	・	・	・	2	・	・	・	・	・	2	100.0
	42	1	・	1	2	・	・	・	・	・	4	66.7
対照群**2 (n=5)		・	・	0.1	8.3	0.2	・	・	・	・	8.6	96.5

注) *1 : 正常率 (%) = 染色体数38の細胞数／検索細胞数×100

*2 : 対照群は平均値を表す。

表11 染色体の主な異常核型

症例No.	検査細胞数	標本作製法	主な異常核型 (○内数字は細胞数)
15	5	直接	①38, XX, -6, +11 ①39, XX, +11
29	12	直接	①36, t(2q:18q) ①37, XX, -16, t(2q:18q) ⑥38, XX, t(2q:18q) [図35] ①39, XX, +11, t(2q:18q)
38	16	直接	①36, XX, -11, -17, t(Xp:15q), 15q- ①37, XX, -5, t(Xp:15q) ③37, XX, t(Xp:15q), -(15q-) [図36] ①37, XX, -11, t(Xp:15q) ③38, XX, t(Xp:15q) ①38, XX, t(Xp:15q), 15q- ①38, XXX, -18, t(Xp:15q), 15q- ①38, XX, -5, +18 ①39, XX, +12 ①39, XX, +18 ①39, XX, +11, t(Xp:15q) ①39, XX, +9, t(Xp:15q), 15q-
41	5	直接	①36, Y, -10
42	3	直接	①37, XY, t(1q:15)
44	5	直接	①37, X
45	4	直接	①39, XY, +9
46	4	直接	①36, Y, -13 ①37, XY, -11
48	24	直接	①35, X, -1, -5, -6, +9, -16, +17 ①35, X, -4, -13 ①36, X, -18 ①37, XX, -14, -15, +18 [図37] ①37, X ①37, XX, -6, -10, +17 ①39, XX, -6, +12, +18 ①39, XX, +12, +12, -16 ①39, XX, +9 [図38] ①41, XX, +?, -6, +12, -13, +14, +15, +16 ①42, XXXX, +, 2, +5 ①42, XXX, +3, +5, +10 ①42, XX, +3, +4, +4, +5, +9, +11, -18, -18 ①42, XX, +?, +11, +12, +12, 13q- ①43, XXX, +4, +9, +17, +17 ①44, XX, +3, +4, +?, +7, +10, +18 ①44, XXXXX, +12, +12, +16 ①44, XXX, +5, +11, +12, +16, +17
49	19	直接	②37, XX, -12, 16q-[図39] ①37, XX, -12 ①38, XX, 13q-, 16q- ②38, XX, 16q-[図40] ①39, XX, -5, +11, +11 ①39, XX, +12 ①39, XX, +4 ②39, XX, +5[図41] ①39, XX, +18 ①39, XX, +5, 17q+

染色体数34以下にはクローン性異常はなく、表から割愛した。また、核型の記載は染色体の総数、性染色体の構成の順に表示し、次に常染色体の付加を+, 欠失を-と付して染色体番号を表示した。t(A:B)はBからAに転座したことを表した。染色体の短腕をp, 長腕をqで表し、長さの減少には-をqの後に付した。X染色体と第9染色体は区別できないため、これらに関わる表現は一括X染色体とした[5, 68]。本来の核型は症例15, 21, 23, 24, 29, 31, 35, 37, 38, 41, 44, 48, および49は2n=38, XXで、症例22, 27, 28, 30, 32, 34, 36, 40, 42, 45, 46および47は2n=38, XYである。なお、非白血性であった症例21~24, 27, 28, 30~32, 34~37および40については割愛した。

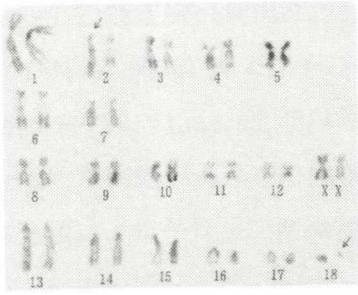


図35 症例29の異常核型
2n=38, XX, t(2q:18q)

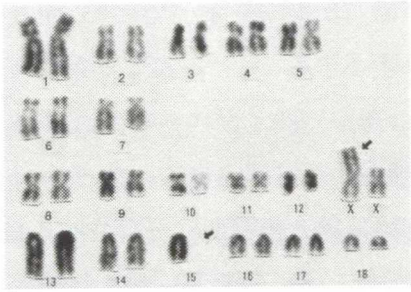


図36 症例38の異常核型
2n=37, XX, t(Xq:15q), -(15q-)

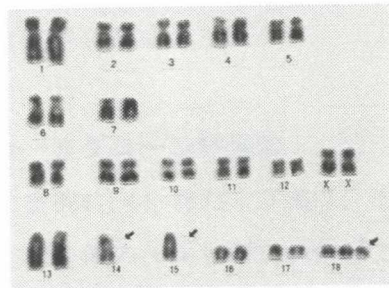


図37 症例48の異常核型
2n=37, XX, -14, -15, +18

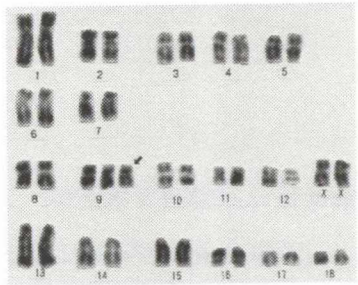


図38 症例48の異常核型
2n=39, XX, +9

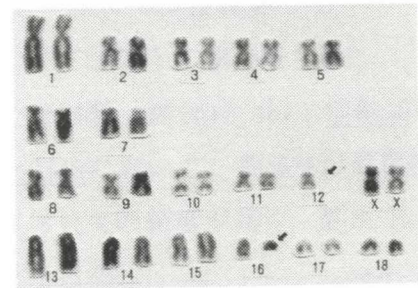


図39 症例49の異常核型
2n=37, XX, -12, 16q-

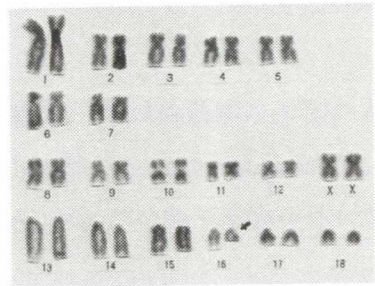


図40 症例49の異常核型
2n=38, XX, 16q-

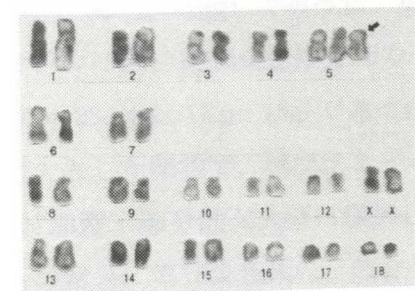


図41 症例49の異常核型
2n=39, XX, +5

イ. 染色体による分類

多中心型 5 例（症例21, 22, 24, 31, 32）、消化器型 6 例（症例27, 28, 30, 34, 37, 40）、胸腺型 1 例（症例36）およびその他 2 例（症例23, 35）は正常核型であったが、多中心型 8 例（症例15, 29, 38, 41, 44, 45, 48, 49）、消化器型 1 例（症例46）およびその他 1 例（症例42）で染色体異常細胞が血液中出现していることが明らかになった。多中心型 8 例の染色体による分類は、非クローン性異常 3 例（症例41, 44, 45）およびクローン性異常 5 例（症例15, 29, 38, 48, 49）であった。クローン性異常の細分類は、付加型 2 例（症例15, 48）、転座型 2 例（症例29, 38）、付加型と部分的欠失型の単独または重複 1 例（症例49）であった。消化器型 1 例は、非クローン性異常（症例46）であった。また、その他 1 例は非クローン性異常（症例42）であった。

ロ. 非クローン性異常

症例41, 44, 45および46は、それぞれ約30%、40%、50%および50%が異常細胞で、不特定染色体の欠失と付加が共通であった。また、症例42は約35%が異常細胞で、転座型 $2n = 37, XY, t(1q:15)$ 細胞が 1 個認められた。

ハ. クローン性異常

以下のように細分類された。

付加型（症例15, 48）：症例15は約25%が異常細胞で、第11染色体の付加が共通した。症例48において、約55%が異常細胞で、染色体数35以下から43以上に及んだ。第6, 16染色体欠失の頻度が高く、第5, 12, 16染色体, X 染色体および分類不能染色体付加の頻度が高かった。

転座型（症例29, 38）：症例29は染色体数正常率が91%であった。しかし、核型分析の結果、第18染色体長腕が第2染色体長腕に転座した細胞が27%確認され、核型は $2n = 38, XX, t(2q:18q)$ であった。症例38において、染色体数38細胞が59%を占めたが、核型分析の結果、第15染色体長腕の一部が X 染色体短腕へ転座した細胞が認められ、核型が $2n = 38, XX, t(Xp:15q)$ であった。染色体数37は、さらに長腕の一部が転座した第15染色体の欠失した細胞で、核型は $2n = 37, XX, t(Xp:15q), -(15q-)$ であった。

付加型・部分的欠失型（症例49）：染色体数38細胞が約40%を占めた。しかし、核型分析の結果、第16染色体の一部を欠失した細胞が混在し、核型は $2n = 38, XX, 16q-$ であった。さらに第12染色体の欠失した $2n = 37, XX, -12, 16q-$ 細胞が主体を成し、第13染色体の一部が欠失した細胞も認められた。また、染色体数37細胞は第5染色体の付加した $2n = 39, XX, +5$ 細胞が主体を成し、さらに第17染色体の一部が欠失した。ほかに不特

定染色体の欠失や付加した細胞が認められたが、第12染色体に関しては娘細胞が認められた。

4. 5 考 察

豚リンパ腫の末梢血を検査したところ、異型リンパ球の認められた症例があったが、と体残血の血液所見を生体の末梢血と同列に論じることが出来ないため結果の記述にとどめた。この中には腫瘍組織と同じ染色体異常を認めた症例が多数あった。すなわち、血液検査で42例中20例(症例 3, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 19, 20, 29, 38, 39, 42, 44~49)で異型リンパ球が認められ、染色体検査によって、染色体異常細胞の出現していることが新たに9例(症例 1, 5, 8, 13, 24, 31, 32, 34, 41)で明らかになった。これらの症例では染色体異常が核型進化していることが示唆された。

正常豚の白血球数および白血球百分比は、加齢・性別・分娩などで著しく変化する[60]。本研究ではバラツキが多く、解釈には苦慮した。

豚の末梢血培養 (PHA(+)) における染色体異常細胞の出現頻度は非常に高率で20%に達しているとする報告[45]がある。今回の調査でも、数の異常 (欠失型・付加型) は培養した細胞で高率に見られ、PHA(+)では顕著であった。一方、PHA(-)では対照群と同等レベルの正常細胞の分裂増殖に止まっていると解釈することができた。腫瘍組織でも染色体の正常細胞と異常細胞は混在して認められ、腫瘍結節によって混在比が異なる症例もある。これらの細胞が血液中に流入してそのままの場合と、流入したのち血液中でも分裂増殖を繰り返す場合があり[14]、直接法と PHA(+), PHA(-)で混在比が異なる結果になることも考えられる。

直接法では進行中の分裂像を標的とした染色体分析が可能である。しかし、分裂細胞数が少なく、染色体の形態が不鮮明になりやすい短所がある。一方、培養法では数多くの鮮明な染色体を得ることが可能で、詳細な部位についても解析できる利点があるが、培養による人為的な異常が付加されることも多いとされる。今回、対照群の分裂細胞数は、PHA(+)では PHA(-)の約9倍得られたが、染色体数正常率は低下した。また、PHA(+)では T 細胞と腫瘍細胞が、PHA(-)では腫瘍細胞のみが分裂増殖することを考慮して異常核型を決定する必要性が生じた。これらのことから、非クローン性異常の検出には不向きである。癌化の原因として遺伝子の異常が知られている。中でも細胞の増殖に関わる調節因子はがん遺伝子として数多く同定されている。これらの遺伝子の一部に異常が起こり修復がなされなければ、細胞は協調機能を失い腫瘍化することになる。また、いまだ遺伝子そのものは同定されていなくとも、染色体レベルでの異常が多くの腫瘍細胞で認められている。ヒトでは転座などの染色体異常はそれだけで癌化する場合なども知られており、原爆による

白血病患者の発見・治療，ガン摘出手術後の再発監視や抗ガン剤治療の効果判定など，染色体の異常（転座型・部分付加型・部分欠失型）の検出は有効な腫瘍の診断基準として汎用されている[12, 18]．

症例11および38は同一染色体に絡む染色体異常であったことは特筆に値する．症例6，29, 38, 42, 44, 48および49は腫瘍組織と血液の細胞で認められた核型が一致した．さらに，症例49では，腫瘍結節で認められた部分的付加型細胞は染色体不分離によって，特定染色体の欠失と付加が生じて血液中でクローン性に分裂増殖している（図26）．また，腫瘍組織でも染色体正常核型細胞と異常細胞は混在して認められ，腫瘍結節によって混在比が異なる症例もあった．しかし，腫瘍結節の違いによって染色体異常の全く異なる細胞は見つかっていない．種々の腫瘍において，その腫瘍細胞が血液中出现するのは腫瘍組織内の血管の破綻による[10]もので，リンパ腫の腫瘍細胞が血液中に流入している場合も同様であると考えられる．症例22, 24, 28, 30, 31, 32, 34, 37, 45および46は，腫瘍組織で染色体異常細胞が確認されているにもかかわらず，末梢血には同一の染色体異常細胞が認められず，血液中に常時腫瘍細胞が出現しているとは限らないことが示唆された．

各症例についての 姿勢，体温，白血球数，リンパ球数，異常細胞の大きさおよび解剖（とくに脾・肝・腎）の各所見と血液中への染色体異常細胞の出現および核型進化があることを総合すると，豚リンパ腫には急性期，緩慢期および急性転化期があることが想定され，表12に示した．さらに，染色体異常の分類は病理解剖学的病型に病勢の概念を重ね合わせることを可能にし，免疫担当細胞の消長と病態進行のモデルを図41に示した．

4. 6 結 論

本章では豚リンパ腫の血液所見と血液中の腫瘍細胞の染色体異常について比較検討し，以下の結果を得た．

(1) 血液検査で，異型リンパ球は42例中22例で確認された．

(2) 血液培養でみられた染色体異常

イ．分裂細胞数から PHA(-)は11例中6例で，PHA(+)は14例中5例で，および染色体数正常率から PHA(-)は11例中10例で，PHA(+)は14例中9例で腫瘍細胞の存在が明らかになった．

ロ．正常核型1例，非クローン異常4例，クローン性異常9例に分類された．

ハ．クローン性異常は，欠失型2例，付加型3例，欠失型・付加型2例，付加型・転座型1例，転座型・欠失型1例に細分類された．

表12 病期と主な所見

所 見	病 期		
	急 性 期	緩 慢 期	急性転化期
姿 勢	立 位	立 位	犬座・横臥
体 温	↑↑	→	↑
白 血 球 数	→	↑	↑↑
リンパ球数	↑	→	↑↑
異常細胞（大きさ）	小～中	小～中～大	中～大
解剖（脾・肝・腎）	腫 大	腫瘍散発	腫瘍密発・腫大

染色体クローン性異常・転座型によってがん化した異常細胞の場合、免疫監視機構をすり抜けて分裂増殖するため、どの時点で生じたかによって各病期の長さが異なることになると考えられる。

1. 初めから癌化した症例の急性期は、生体反応もなく非常に安定した増殖をし、急性期がないか若しくは短期間になる。よって、緩慢期が長い。
2. 急性期に生じた場合は、正常、非クローン性異常（まれにクローン性異常）を経過しているため、急性期の症状を呈して後に緩慢期に至る。
3. 緩慢期が長期化しても一般症状は増悪するし、さらに別の細胞系が腫瘍化した場合には、急性転化期の症状が現れる。

(3) 血液でみられた染色体異常

イ. 染色体正常率96.5%未満は24例中13例であった.

ロ. 多中心型は, 正常核型 5 例, 非クローン性異常 3 例およびクローン性異常 5 例に分類され, クローン性異常は付加型 2 例, 転座型 2 例, 付加型と部分的欠失型単独または重複 1 例に細分類された.

ハ. 消化器型は, 正常核型 6 例および非クローン性異常 1 例であった.

ニ. 胸腺型は, 正常核型 1 例であった.

ホ. その他は, 正常核型 2 例および非クローン性異常 1 例であった.

(4) 血液検査で42例中22例で異型リンパ球が認められ, 染色体検査では36例中20例に染色体異常が認められた. しかも, 異型リンパ球が認められなかった 4 例で染色体異常が確認された.

(5) 血液に染色体異常細胞が出現している症例では, すでに腫瘍細胞が核型進化しているものと考えられた.

(6) 豚リンパ腫の典型的な病態進行には, 急性期, 緩慢期および急性転化期があることが想定され, 出現した腫瘍細胞の染色体異常型によって, 多様な経過を辿ることになるものと考えられた.

第5章 要 約

宮城県での食肉衛生検査で発見された合計138例の豚リンパ腫を観察し、その中、染色体標本が得られた50例について詳細に分析した。

当初、培養法を採用したが、培養による染色体異常の出現を避けるため、豚の染色体の直接検査法を開発した。その結果、と殺解体後2時間以内に血液を採取しその後12時間以内に実験すれば解析可能な染色体像が得られるようになり、精度および成功率を高めた。

「染色体の変化」に着目して精査した結果、腫瘍細胞染色体の核型進化が見出され、病理学的分類と重ね合わせ、病期や病勢との関連が考察できた。

今回応用したすべての検査法で認められた染色体異常は以下のとおりであった。

血液を材料とする染色体検査で認められた染色体異常：

(1) 対照群の生体血の染色体数正常率は、培養法の PHA(-)84.2%, PHA(+)73.2%, 直接法96.3%で、と体残血の成績もほぼ同率であった。

(2) 豚リンパ腫の罹患例の血液では、培養法 PHA(-)の約7割、培養法 PHA(+)の約6割および直接法の約4割で、染色体数の異常細胞の存在が明らかになった。この染色体異常の頻度差は、正常染色体の得られる比率からみて「培養」の影響と思われた。

(3) 血液の培養法では、多中心型8例、消化器型4例、胸腺型1例で染色体異常が認められた。

イ. 多中心型8例の染色体による分類は、非クローン性異常2例、クローン性異常6例であった。クローン性異常は、欠失型2例、付加型1例、欠失型・付加型、付加型・転座型、転座型・欠失型それぞれ1例に細分類された。

ロ. 消化器型4例は、非クローン性異常1例、クローン性異常3例であった。クローン性異常は、付加型2例、欠失型・付加型1例に細分類された。

ハ. 胸腺型1例は非クローン性異常であった。

(4) 血液の直接法では、多中心型8例、消化器型1例、その他1例で染色体異常が認められた。

イ. 多中心型8例の染色体による分類は、非クローン性異常3例、クローン性異常5例であった。クローン性異常は、付加型2例、転座型2例、付加型と部分的欠失型の単独または重複1例に細分類された。

ロ. 消化器型1例とその他1例は非クローン性異常であった。

腫瘍細胞を材料とする染色体検査で認められた染色体異常：

イ．多中心型16例の染色体は、正常核型2例、非クローン性異常3例、クローン性異常11例であった．クローン性異常の細分類は、欠失型1例、付加型4例、転座型3例、部分的付加型1例、部分的欠失型1例、転座・倍数型1例であった．

ロ．消化器型11例の染色体による分類は、正常核型3例、非クローン性異常5例、クローン性異常3例であった．クローン性異常の細分類は、欠失型1例、欠失・付加型1例、倍数型1例であった．

ハ．胸腺型3例の染色体による分類は、正常核型1例、クローン性異常2例であった．クローン性異常の細分類は、付加型と部分的欠失型重複1例、転座・部分的欠失型1例であった．

ニ．その他4例は、正常核型2例、非クローン性異常1例、クローン性異常1例であった．クローン性異常の1例は転座型であった．

染色体異常は、単独異常から重複異常へと核型進化し、病期や病勢と実に良く一致するように思われた．

病理学的に豚リンパ腫と診断された約8割の症例の腫瘍細胞には、染色体不分離、紡錘体抑圧、染色体接着、染色体過形成などによって生じた数の異常と形の異常が認められた．組織・血液でみられた染色体異常細胞は、常に染色体正常細胞と混在し、その比率は症例によってバラツキがあった．すなわち、染色体所見で分類された「正常核型」から「非クローン性異常」までは、染色体所見のみで癌化していると判断することは出来なかった．一方、「クローン性異常」では癌化した細胞が爆発的に分裂増殖し、単独異常・重複異常を起こして核型進化していた．これらの変異には時間差があり、発病初期は生体の抵抗やアポトーシスが優位にあるために緩やかに、癌化後は極短時間に激しく変異しながら進行するものと考えられた．血液の染色体検査では、組織の腫瘍細胞で染色体異常が確認された症例の約7割で同じ異常細胞が確認された．しかし、肉眼病変が軽度な症例の血液では腫瘍細胞は認められず、末期に病変が重度になって腫瘍細胞が血液に流入するものと考えられた．

附) 病理解剖学的分類

1. 緒 論

豚リンパ肉腫は多中心型，消化器型および胸腺型に分類され[21]，病理組織学[27, 36]，細胞学[13, 61]あるいは電顕的[23, 47, 51]に研究されてきた．本研究においては，解剖学的病型は，Jarrett and Mackey[21]のリンパ肉腫分類に従い，組織学的病型は，わが国におけるヒトの悪性リンパ腫分類の基準となっている LSG 分類[31]に従って取りまとめた．

2. 材 料

1976年4月から2005年3月までの29年間に宮城県内のと畜場（東日本食品 K.K.食肉センター，宮城県食肉流通センター，仙南広域行政事務組合角田食肉処理場）でと殺された豚6,061,805頭の中にリンパ腫が138例（約2.3頭／10万頭）見出された．本研究の対象とした材料は，これらの中で病理学的検索と併せて染色体検索を実施した50例で，表13に示した．

3. 方 法

生体検査は視診，触診のほかに直腸温（マツダ体温計獣医用，シェリング・プラウ アニマルヘルス，東京），腫瘍細胞は押捺標本を作製してギムザ染色を行い，一部にはペルオキシダーゼ反応や非特異性酵素（NSE）反応も行った．腫瘍組織は10%中性緩衝ホルマリンで固定後，パラフィン切片を作製してヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を主体に，必要に応じて過ヨウ素酸 schiff (PAS)反応，アザン染色，リントングステン酸ヘマトキシリン(PTAH)染色，渡辺鍍銀染色を行った．DNA の断片化（クロマチン DNA のオリゴヌクレオソーム単位の切断の検出）は免疫組織化学染色 < TUNEL（TdT-mediated dUTPnick end labeling）法；In Situ 細胞死検出キット，POD；ベーリンガー・マンハイム，大日本製薬，東京> に拠った．病理解剖学的病変の程度の区分は独自に定め表14，細胞学および病理組織学的病変の程度の区分も同様に表15に示した．

4. 結 果

4. 1 品種・性別・年齢

品種は，ランドレース種(L) 6例，デュロック種(D) 4例，バークシャー(B) 2例，ハイポ1例，二元交配 LH {L(♀)×ハンプシャー種(H)(♂)} 2例，二元交配 LD {L(♀)×D(♂)} 1例，二元交配 LW {L(♀)×大ヨークシャー種(W)(♂)} 14例，三元交配 LWD {L

表13 豚リンパ肉腫症例の一覧表

症例	採 材 日	品 種	性 別	年 齢
1	S 53. 12. 6	L	♀	2 歳
2	55. 1. 7	LH	♀	10か月
3	56. 5. 18	LH	♂	10か月
4	58. 6. 23	L	♀	3 歳
5	58. 12. 14	LD	♀	2 歳
6	59. 1. 26	LW	♀	7 か月
7	59. 2. 17	LW	♀	5 歳
8	59. 3. 3	D	♂	2 歳
9	60. 3. 8	L	♀	3 歳
10	60. 4. 27	L	♀	5 歳
11	61. 1. 6	LW	♀	8 か月
12	61. 3. 4	L	♀	1 歳
13	61. 3. 22	LW	♂	4 か月
14	61. 4. 14	LW	♀	6 か月
15	61. 8. 22	D	♀	3 歳
16	61. 11. 14	LW	♀	4 歳
17	62. 1. 20	L	♂	6 か月
18	62. 4. 20	LWD	♀	5 か月
19	62. 7. 22	LW	♀	6 か月
20	62. 8. 25	LW	♀	1 歳
21	H 5. 12. 6	LWD	♀	7 か月
22	6. 3. 24	LW	♂	8 か月
23	9. 7. 25	LW	♀	1 歳
24	9. 11. 7	LW	♀	2 歳
25	10. 2. 16	LWD	♂	6 か月
26	10. 6. 3	LWD	♂	6 か月
27	10. 10. 8	LWD	♂	6 か月
28	10. 11. 19	LWD	♂	6 か月
29	10. 12. 26	LWD	♀	6 か月
30	11. 3. 8	LWD	♂	6 か月
31	11. 5. 11	LW	♀	6 か月
32	11. 8. 26	LWD	♂	6 か月
33	11. 9. 24	LWD	♂	6 か月
34	11. 10. 15	D	♂	6 か月
35	12. 4. 4	LWD	♀	6 か月
36	12. 9. 27	LWD	♂	6 か月
37	13. 5. 25	LWD	♀	6 か月
38	13. 7. 26	LWD	♀	6 か月
39	13. 8. 28	LWD	♀	6 か月
40	14. 4. 29	B	♂	8 か月
41	14. 8. 27	LWD	♀	6 か月
42	14. 9. 9	LWD	♂	6 か月
43	15. 2. 19	ハイボ	♂	6 か月
44	15. 10. 17	LW	♀	6 歳
45	15. 11. 10	D	♂	6 か月
46	15. 12. 12	B	♂	6 か月
47	16. 5. 7	LWD	♂	6 か月
48	16. 12. 6	LW	♀	4 歳
49	16. 12. 22	LWD	♀	6 か月
50	17. 3. 7	LWD	♂	6 か月

※ L : ランドレース種 ♂ : 雄 ♂ : 去勢 ♀ : 雌
D : デュロック種
LW : ランドレース種(♀)×ラージホワイト種(♂)
LH : ランドレース種(♀)×ハンプシャー種(♂)
LWD : ランドレース種(♀)×大ヨークシャー種(♂)×デュロック種(♂)

表14 病理解剖学的病変の程度の区分

臓 器	基 準
リンパ節	大きさと断面の性状，とくに皮質と髄質の区別，皮膜への浸潤を考慮して，部分的にも明らかな腫瘍性腫大を認めるものを<+>，さらに皮質と髄質の区別がなく，大きさの変化が明らかなものを<2+>，癒合性腫瘤形成の見られるものを<3+>とした。
胸膜・腹膜 ・大網	直径1 cm以下の腫瘍の形成を認め，数個以下のものを<+>，直径1 cm以上の腫瘍の形成を認めるか，直径1 cm以下でも数個以上のものを<2+>とした。
脾臓	腫大は正常の1.3倍以上とし，腫大を①，実質に腫瘍を認めるものを②，包膜に付着した腫瘍を認めるものを③とした。
肝臓	腫大して小葉間質の髄様増幅および網目紋様から肝小葉が島状を呈するものを①，腫大して腫瘍を認めるものを②，境界明瞭な腫瘍を形成しているものを③，包膜に付着した腫瘍を認めるものを④とした。
腎臓	腫瘍性腫大したものを①，皮質に髄様白線状から斑状浸潤巣が明視できるものや腫瘍が散発しているものを②，腫瘍が密発しているものを③，大腫瘍を形成したものを④とした。
卵巣・肺・心臓	腫瘍細胞の浸潤による腫大<+>，腫瘍が認められるもの<2+>，さらに臓器固有の外形は保っているものの腫瘍の増大や癒合により正常組織が半分以下になっているもの<3+>とした。
胃・腸・膀胱 ・子宮	腫瘍細胞の浸潤により軽度に肥厚したものを<+>，明らかに腫瘍を認めるもの<2+>，腫瘍の増大や肥厚の著しいものさらに付属リンパ節との癒合により臓器固有の形態が変形しているものを<3+>とした。

表15 細胞学および病理組織学的病変の程度の区分

項 目	基 準
腫瘍組織の程度	＋：顕微鏡的に正常組織に腫瘍細胞の浸潤が認められるもの 2+：HE 染色標本で正常組織の中に肉眼的に病巣形成が認められるもの 3+：正常組織が残っているものの肉眼的にも容易に多数の腫瘍性病巣を認めるもの 4+：組織のほとんどが腫瘍組織で置き換えられ、腫瘍巣に壊死性変化の認められるもの
細胞の大きさ	大：食細胞あるいは血管内皮細胞の核より大きいもの 中：大と小の中間のもの 小：正常リンパ球よりやや大きい程度のもの
starry sky 像	－：顕微鏡400倍で全く認められないもの
核分裂像	＋：顕微鏡400倍で視野毎に1個認めるもの
DNA の断片化*	2+：顕微鏡400倍で視野毎に2～4個認めるもの 3+：顕微鏡400倍で視野毎に5個以上認めるもの
ろ胞様構造	有無
好銀線維	正常リンパ組織を3+として±～3+の4段階

＊：クロマチン DNA のオリゴヌクレオソーム単位の切断

(♀)× W(♂)× D(♂)} 19例。性別は雄3例，雌29例，去勢18例であった。年齢は1歳未満35例，1歳3例，2歳4例，3歳3例，4歳2例，5歳2例，6歳1例であった。診断書が添付され病豚として搬入されたものは15例で，肺炎3例，股関節脱臼，腰痠各2例のほか，産褥麻痺，胃腸炎，便秘症，胃潰瘍，腰椎麻痺，膀胱カタル，腸炎，不明が各1例であった。また，健康豚として搬入されたが生体検査で病畜と診断されたものは2例で，その他の33例は健康豚としてと殺解体された。

4. 2 生体所見

栄養状態は，並41例，不良9例であった。

姿勢は，立位41例，犬座姿勢5例，横臥4例であった。

4. 3 病変の分布

病理解剖学的腫瘍性病変の分布を表16，細胞学および病理組織学的所見を表17に示した。

(1) 解剖学的な病変分布

多中心型26例（症例1～3，7，8，10～15，20～24，29，31，38，41，44，45，47～50），消化器型13例（症例5，6，25，27，28，30，32，34，35，37，40，43，46），胸腺型4例（症例4，26，33，36），その他7例（症例9，16～18，23，39，42）であった。

多中心型は，体表リンパ節をはじめリンパ節の全身性左右対称性腫脹が認められ，脾臓，肝臓などにも腫瘍性病変が認められた。片側3カ所以上の体表リンパ節が腫瘍性腫大または腫瘍形成した14例（症例1，3，7，8，11～14，24，38，41，44，48），脾臓の腫大または腫瘍形成した15例（症例1，3，7，8，10，12，14，15，20，21，29，38，48，49），肝臓の腫大または腫瘍形成した15例（症例1～3，7，8，10，11，14，15，20，21，45，47，49）のうち，3所見すべては6例（症例1，3，7，8，11，14）で，2所見も8例（症例10，12，15，20，21，38，49）で共通して認められた。しかし，体表リンパ節の変化に乏しい症例（症例2，10，15，19，22，29，31，45，47，49，50）もあった。肝臓では境界明瞭な腫瘍を7例（症例8，19，22，24，29，31，48）で認めた。腎臓は腫大2例（症例10，20），腫瘍散発7例（症例2，3，7，11，12，13，45），腫瘍密発8例（症例1，8，19，24，31，48～50）であった。また，生殖器系臓器（子宮，卵巣，乳腺）7例（症例1，11，12，14，24，31，44）で腫瘍を認めた。そのほかに肺5例（症例3，19，20，45，49），心臓2例（症例3，10），皮下1例（症例14），骨格筋3例（症例11，44，48），甲状腺1例（症例1），睪臓1例（症例50）で腫瘍性病変を認めた。体深リンパ節の腫瘍性腫大または腫瘍の形成は内側腸骨リンパ節19例（症例1，2，7，8，11，13，19～22，29，31，41，44，45，47～50），仙骨リンパ節7例（症例1，11，21，22，31，48，49），縦隔リンパ節4例（症例29，31，49，50），前胸骨リンパ節2例（症例29，31）および咽頭後リンパ節1例（症例11）で認められた。

消化器型は，腸に顕著な腫瘍性病変があり，腫瘍化した空腸リンパ節と癒合巨大化し，

表16 病理解剖学的腫瘍性病変の分布

解剖学的 病型	症 例	体表リンパ節	腹 腔	胸 腔	そ の 他
		耳下顎腋鼠腸膝 下顎部窩径骨窩 リンリンリン下リ ンンンンンリン パババババリン 節節節節節バ節 節	内仙腹大脾胃腸肝腎膀子卵 側骨膜網臓臓臓臓臓 腸リ臓臓臓臓臓 骨ン臓臓臓臓臓 リバ臓臓臓臓臓 ン節臓臓臓臓臓 バ節	前縦咽胸胸肺心 胸隔頭腺膜臓 骨リ後部 リンリン ンパン バ節バ 節節	
1 歳 齡未 満	41	+	+		
	38	+++++	① 腿		SEP
	13	+++++	② 腿出	○○	
	2		①②		
	14	+++++	①①①①出	○	皮下+
	21		①①①		胸膜肺炎
	47	+	②出	○	
	45	+	②②	⊕	
	3	+++++	①①癒②②	+2+	SEP
	11	2+2+2+2+2+2+	①①②②2+3+2+	2+	筋出血+
多 中	22	2+	③		SEP
	29		①①③	2+2+	SEP
	50	+	③2+	2+	SEP
	19	+	③③2+	⊕	脾臓+
	31	3+	③③++	++	膀胱炎寄生性肝炎 回虫寄生腹膜炎
	49	3+	①①②③+○	3+	
心 型	44	2+2+2+	○ ○ 腿 +		頸部筋2+
	12		②+ ② 2+2+		
	7	+++++	①癒①②	○	膀胱炎
	48	+++++	②①③③	○	横隔膜胸部腎部
	10		①①①	+	
	15	+	①		と禁
	20	2+ +	①①①①	+⊕	
	8	++2++2+++	①①①③	○	妊娠
	1	+++++	① 癒②③+2++		甲状腺+
	24	2+2+2+3+	③③ 2+2+		乳腺+
消 化 器 型	32		⊕		
	27		⊕		
	25		2+		
	30		⊕ +	+	
	35		③		
	40		⊕②		
	43		⊕包		
	5		① ⊕③	2+	
	34		③ ⊕④		
	37		③ ⊕	+	
胸 腺 型	46		③ ⊕④ +		
	6		++③癒○	+	
	28		2+ +2+③○癒④①	○	
	33			+	
	36			2+	
そ の 他	4		ウ④	2+ ⊕	
	26		②	3+2+2+	
	9	++	2+2+③○癒④③2+2+	+	肺炎
	16	+	2+2+③○癒④③++++	2+⊕+	腹膜炎
	18		③		
	17		③		
	23		○③②		
	39		②③		
	42		+	+	陰茎+

注) +; 軽度な腫瘍性腫大 2+; 腫瘍の形成 NE; 検査せず
 3+; 著明な腫瘍の形成または臓器固有の組織が不明瞭
 ○印; 付属リンパ節の腫大 癒; リンパ節と癒合巨大化 出; 出血
 ウ; 鬱血
 脾臓; ①脾腫, ②腫瘍, ③付着腫瘍
 肝臓; ①腫大, ②腫大+小腫瘍, ③境界明瞭な腫瘍, ④付着腫瘍
 腎臓; ①腫大, ②腫瘍散発, ③腫瘍密発, ④大腫瘍

表17 細胞学および病理組織学的所見

スタンプ標本			細胞組織学的所見							組織学的分類
症 例	大中小 ^{*1}	核分 裂像	病理組織標本						LSG 分類	
			大 中 小 ^{*1}	Starry sky 像 ^{*2}	核分 裂像 ^{*2}	ろ胞様 構 造	好銀 ^{*3} 線維 ^{*3}	DNA 断片化 ^{*2}		
多中心型										
1 歳 齢 未 満										
3	○	—	○ ◎	2+	—	—	2+	2+	び慢性リンパ腫・小細胞型	
11	○	+	◎ ○ ○	3+	—	—	±	—	び慢性リンパ腫・大細胞型	
14	○	—	◎ ○	2+	+	—	±	3+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
19	○ ○	+	◎ ○ ○	2+	2+	—	+	—	び慢性リンパ腫・大細胞型	
21	○ ○	—	◎ ○	+	+	—	2+	3+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
22	○	+	NE						NE	
29	○ ○	—	◎ ○	2+	3+	—	±	3+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
31	○ ◎	—	◎	—	2+	—	2+	2+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
38	○	—	○ ◎	3+	2+	—	±	2+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
49	○	—	○	—	2+	—	+	+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
50	○	—	○ ◎	3+	2+	—	2+	+	び慢性リンパ腫・小細胞型	
1 歳 齢 以 上										
1	NE	—	◎ ○	2+	+	—	±	—	び慢性リンパ腫・中細胞型	
7	○	—	◎	—	—	—	±	—	び慢性リンパ腫・小細胞型	
8	○	—	◎	3+	—	—	2+	3+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
10	○	+	○ ◎ ○	3+	3+	—	2+	3+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
12	○	—	◎ ○ ○	3+	—	—	2+	3+	び慢性リンパ腫・大細胞型	
20	○ ○	+	◎ ○ ○	+	2+	—	±	—	び慢性リンパ腫・大細胞型	
24	○	+	◎ ○	—	3+	—	±	3+	び慢性リンパ腫・大細胞型	
44	○	—	◎ ○	—	+	—	2+	3+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
48	○	—	◎ ○	3+	+	—	+	3+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
消化器型										
6	○	—	◎ ○	3+	+	+	+	2+	ろ胞性リンパ腫・中細胞型	
25	○	+	○ ◎	—	3+	+	2+	+	ろ胞性リンパ腫・小細胞型	
27	○	—	○	2+	—	—	?	2+	び慢性リンパ腫・小細胞型	
28	○	—	◎	2+	3+	—	2+	3+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
30	◎ ○ ○	—	○ ◎	2+	2+	—	+	3+	び慢性リンパ腫・小細胞型	
32	◎ ○	+	◎ ○ ○	3+	±	—	+	+	び慢性リンパ腫・多形細胞型	
34	○ ◎	—	○ ○	—	±	—	3+	2+	び慢性リンパ腫・多形細胞型	
35	○ ◎ ◎	—	○ ◎	—	—	—	3+	—	び慢性リンパ腫・小細胞型	
37	○ ◎	+	○	3+	2+	—	+	2+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
40	○ ◎	—	○ ○	—	+	—	3+	2+	び慢性リンパ腫・小細胞型	
43	○ ◎	—	○ ◎	3+	—	—	2+	3+	び慢性リンパ腫・多形細胞型	
胸腺型										
4	○	—	○ ◎	—	+	—	—	—	び慢性リンパ腫・リンパ芽球型	
26	○	—	◎ ○	3+	+	—	3+	2+	び慢性リンパ腫・リンパ芽球型	
33	◎ ○	—	○	2+	—	—	3+	3+	び慢性リンパ腫・リンパ芽球型	
36	◎	—	○ ◎	2+	2+	—	2+	+	び慢性リンパ腫・リンパ芽球型	
その他										
16	○	+	○ ◎	3+	+	—	3+	3+	び慢性リンパ腫・小細胞型	
17	○	—	○	—	—	—	+	—	び慢性リンパ腫・中細胞型	
18	○	+	◎	—	—	—	NE	—	び慢性リンパ腫・小細胞型	
23	○ ○	—	○ ◎ ○	3+	+	—	+	2+	び慢性リンパ腫・中細胞型	
39	○ ○	—	○	+	2+	—	+	2+	び慢性リンパ腫・中細胞型	

注) *1: 小細胞は血中小リンパ球よりやや大きい、中細胞は小細胞より大きく食細胞または血管内皮細胞の核より小さい、大細胞は食細胞または血管内皮細胞の核より大きい。

*2: 400倍で毎視野、1 個以下を+、複数見られるものを2+、数個以上見られるものを3+とした。

*3: 正常リンパ組織を3+として±~3+の4段階とした。

NE: 組織学的検査の材料を欠いたもの

腹膜や大網、脾臓や肝臓包膜面に腫瘍が播種性に散在あるいは密発し、胸膜に拡散した症例もあった。また、腸管の腫大と空腸リンパ節の腫大した3例(症例25, 27, 32)を認めた。小腸と空腸リンパ節がやや腫大したほかに腎臓が軽度に腫大し、縦隔リンパ節に腫瘍性病変が認められた1例(症例30)と腹膜と胸膜に播種性腫瘍を認め、脾腫を伴った1例(症例5)があった。また、肝臓に境界明瞭な腫瘍が認められた1例(症例35)があった。腫瘍が腹膜6例(症例5, 6, 28, 37, 43, 46)、大網2例(症例6, 28)、脾包膜5例(症例6, 28, 34, 37, 46)、肝包膜3例(症例28, 34, 46)で播種性に認められ、いずれかの所見が腸管および空腸リンパ節が腫大して癒合した2例(症例6, 28)に共通で、1例(症例5)では胸膜に転移した。ほかに膀胱1例(症例46)、肺1例(症例37)で腫瘍を認めた。また、体深リンパ節では2例(症例5, 28)でいずれかのリンパ節が腫瘍性に腫大した。

胸腺型は、胸腺部が腫瘍性に腫大したが、そのほか著変が認められない2例(症例33, 36)、肺およびリンパ節や心臓と癒合し、腎臓に腫瘍が転移し、散発した1例(症例26)と大腫瘍を認めた1例(症例4)であった。

その他7例(症例9, 16, 17, 18, 23, 39, 42)は、多中心型、消化器型、胸腺型および皮膚型の定義から逸脱した。2例(症例9, 16)では、腹腔内に巨大腫瘍を形成し、腹膜への転移を主体とし、胸腔内臓器および体表リンパ節3カ所および肺、心臓へも転移した。1例(症例16)は癌性腹膜炎を併発した。2例(症例17, 18)は、腎臓に腫瘍が密発し、内側腸骨リンパ節と鼠径リンパ節が腫瘍性に腫大した。1例(症例39)は、腎臓に腫瘍が密発し、肝臓が腫大して小腫瘍が認められた。1例(症例23)は、肝臓に境界明瞭な腫瘍を認め、腎臓に腫瘍が散発した。1例(症例42)は、陰茎に最大腫瘍が認められ、内側腸骨リンパ節および縦隔リンパ節が腫瘍性に腫大した。

(2) 組織学的な病変分布

肉眼的な病変分布にほぼ一致した。多中心型ではリンパ節および主要臓器の腫瘍性変化の程度は様々であったが、腫瘍細胞は臓器組織の血管周囲に浸潤増殖し、浸潤性に拡大する傾向にあった。核の変形は多中心型、消化器型ともに「くびれ」と表現されるB細胞の特徴を示した。消化器型では肉眼所見と良く対応したが、大網や腹膜の腫瘍には2例(症例6, 25)で漠然としたろ胞様構造を認めた。胸腺型の腫瘍細胞は正常組織を圧迫するように増殖し、その核は「切れ込み」と表現されるT細胞の特徴を示した。

スタンプ標本には、大型、中型、小型のリンパ性腫瘍細胞が認められた。小型の細胞も末梢血正常リンパ球より大きく、核分裂像は中～大型細胞で認められ、これらの細胞の核は大きく、クロマチンは繊細で、1～数個の大型の核小体を有し、細胞質は好塩基性のものが多かった。

LSG分類では、びまん性リンパ腫小細胞型9例<多中心型3(症例3, 7, 50)、消化器型4

(症例27, 30, 35, 40), その他2 (症例16, 18) >, びまん性リンパ腫中細胞型16例<多中心型11 (症例1, 8, 10, 14, 21, 29, 31, 38, 44, 48, 49), 消化器型2 (症例28, 37), その他3 (症例17, 23, 39) >, びまん性リンパ腫大細胞型5例<多中心型5 (症例11, 12, 19, 20, 24) >, びまん性リンパ腫リンパ芽球型4例<胸腺型4 (症例4, 26, 33, 36) >, びまん性リンパ腫多形細胞型3例<多中心型3 (症例32, 34, 43) >, ろ胞性リンパ腫小細胞型1例<消化器型1 (症例25) >, ろ胞性リンパ腫中細胞型1例<消化器型1 (症例6) >であった。

しかし, 小細胞型とした9例のうち混在が認められなかったのは4例(症例7, 18, 27, 40)で, 中細胞の混在が6例(症例3, 16, 25, 30, 35, 50)で認められた。中細胞型とした17例のうち混在が認められなかったのは7例(症例8, 17, 28, 37, 31, 39, 49)で, 小細胞のみの混在が7例(症例1, 6, 14, 21, 29, 44, 48), 大細胞のみの混在が1例(症例38), 大および小細胞の混在が2例(症例10, 23)で認められた。大細胞型とした5例のうち中細胞の混在が1例(症例24), 中および小細胞の混在が4例(症例11, 12, 19, 20)で認められた。

星空(以下 *starry sky*) 像は多数見られた症例(症例1, 3, 6, 8, 10~12, 14, 16, 19, 23, 26~30, 32, 33, 36~38, 43, 48, 50) から皆無の症例(症例4, 7, 17, 18, 24, 25, 31, 34, 35, 40, 44, 49) まで様々であった。好銀線維は小細胞型, 中細胞型, 大細胞型の順に少ない傾向にあった。DNAの断片化は, *starry sky* 像が多数みられた症例で種々の段階で多く認められた症例(症例3, 6, 8, 10, 12, 16, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 35, 43, 48) と僅かかあるいは皆無の症例(症例1, 11, 19)があった。また, *starry sky* 像が僅かかあるいは皆無の組織ではより進行した段階で無数認められた症例(症例21, 31, 40, 39)と僅かあるいは皆無の症例(症例4, 7, 17, 18, 20, 25, 35, 49)があった。

11例で炎症性の病変が認められ, SEP (症例3, 13, 22, 29), ヘモフィルス性肺炎(症例21), その他の肺炎(症例14, 16), 膀胱炎(症例7), 腹膜炎(症例16, 31)であった。広範な腹膜炎を伴った2例を含め, 6例(症例6, 7, 9, 16, 28, 43)で腫瘍組織または細胞集団の壊死が確認された。

5. 考 察

と畜場で見出される豚リンパ腫の解剖所見は, 腫瘍結節が臓器に局限した症例から, 全身に転移した症例まで多様である。本章では Jarrett ら[21]の分類に従って論じてきた。この分類では, 固有臓器に局限した初期の症例および全身に転移して原発病巣が特定できない末期症例の区分が難しい。それぞれの型には基準が定められており, 基準から逸脱した症例をその他とした。中島ら[47]は, Jarrett らの解剖学的分類に従ったところ病勢の進んだ消化器型や胸腺型の一部が多中心型に分類されてしまったとし, 自らの分類について原発したリンパ腫を原発部位(リンパ器官)に基づいて正確に分類できるとしている。しか

し、と畜場で発見される豚のリンパ腫では病変が広範に広がった段階で発見されるとして、固有臓器に局限した初期の症例には言及していない。何れの分類にも一長一短があり、その他にせざるを得ない症例があるのは大いに疑問である。

6. 結 論

- (1) 発生率に関して、品種による差は認められず、その一元交配や二元交配にも発生した。しかし、加齢とともに高率になった。
- (2) 健康豚33例に対して、病豚は17例であったが他の疾患との鑑別が難しく、症状を捉えた臨床診断名であった。
- (3) 解剖学的病型は、多中心型26例、消化器型13例および胸腺型4例に分類されたが、その他7例は分類基準に当てはまらなかった。
 - イ. 多中心型は、体表リンパ節をはじめリンパ節の全身性左右対称性腫脹が認められ、脾臓、肝臓などにも腫瘍性病変が認められた。
 - ロ. 消化器型は、腸に顕著な腫瘍性病変があり、腫瘍化した空腸リンパ節と癒合巨大化し、腹膜や大網、脾臓や肝臓包膜面に腫瘍が播種性に散在あるいは密発し、胸膜に拡散した症例もあった。
 - ハ. 胸腺型は、胸腺部が腫瘍性に腫大した。
 - ニ. その他は、以上の多中心型、消化器型、胸腺型および皮膚型の基準から逸脱した。
- (4) 組織学的病変分布は、肉眼的な病変分布とほぼ一致した。LSG 分類では、びまん性リンパ腫小細胞型9例、びまん性リンパ腫中細胞型16例、びまん性リンパ腫大細胞型5例、びまん性リンパ腫リンパ芽球型4例、びまん性リンパ腫多形細胞型3例、ろ胞性リンパ腫中細胞型1例であった。
- (5) starry sky 像は多数認められる症例と皆無の症例があった。
- (6) 好銀線維は、小細胞型、中細胞型、大細胞型の順に少ない傾向にあった。
- (7) DNA の断片化は、starry sky 像の多少とは無関係であった。
- (8) 腫瘍組織または細胞集団の壊死が認められる症例があった。

謝 辞

最後に、ご校閲を賜りました麻布大学獣医学部・野村靖夫教授，福岡秀雄教授，山田隆紹教授，押田敏雄教授，村上賢教授に深甚なる謝意を表します。また，宮城県食肉衛生検査所の上司や同僚であった諸氏のご理解とご協力に対して厚く御礼申し上げます。

引用文献

- [1] Anderson, L. J., Sandison, A. T., Jarrett, W. F. H.: A British abattoir survey of tumors in cattle, sheep and pigs, Vet. Rec. 84, 547-551 (1969)
- [2] Basrur, P. K. and Gilman, J. P. : Chromosome studies in canine lymphosarcoma, Cornell Vet., 56, 451-469 (1966)
- [3] Bostoch, D. E. and OWEN, L. N. : Porcine and bovine lymphosarcoma : a review, J. Natl. Cancer Inst. 50, 933-939 (1973)
- [4] Cotchin, E. : Neoplasms of the domesticated mammals. A review. Commonwealth Agricultural Bureux, Farnham Royal Buks, England (1965)
- [5] Ford, C. E., Pollock, D. L., Gasutavsson, I. : Proceeding of the first international conference for the standardization of banded karyotypes of domestic animals, Heraditas, 92, 145-162 (1980)
- [6] 福岡秀雄 : 宇田川龍男, 谷津壽郎 : ブタの悪性リンパ肉腫の染色体について, 日本遺伝子学会, 第51回大会講演要旨, 遺伝学雑誌, 54, 431 (1978)
- [7] 後藤公吉, 本間 卓, 小林保裕, 佐藤 博, 金子正弘, 野村靖夫 : と畜にみられた造血組織腫瘍の酵素組織化学染色による診断, 日獣会誌, 40, 711-715 (1987)
- [8] Hahn, K. A., Richardson, R. C., Hahn, E. A., Chrisman, C. L. : Diagnostic and prognostic importance of chromosomal aberrations identified in 61 dogs with lymphosarcoma, Vet. Pathol., 31, 528-540 (1994)
- [9] 花田博文 : 5) 染色体, アニマルバイオテクノロジー, 関崎勉, 小松正憲, 杉本千尋, 松浦善治編, 154-157, チクサン出版社, 東京 (1995)
- [10] 花岡正男, 難波紘二 : 第2章悪性リンパ腫とリンパ性白血病, 新分類による悪性リンパ腫アトラス. 小島 瑞, 飯島宗一, 花岡正男, 須知泰山編, 第1版, 15-24, 文光堂, 東京 (1981)

- [11] Hare, W. C. D., Yang, T., Mcfeely, R. A. : A survey of chromosome findings in 47 cases of bovine lymphosarcoma (leukemia), J. Nat. Cancer Inst., 38, 383-392 (1967)
- [12] Hastie, N. D., Robin, C. A. (高田俊範, 木南 凌訳) : テロメアと染色体融合, バイオトレンド, 2-2, 70-76 (1990)
- [13] Hayashi, M., Tsuda, H., Okumura, M., Sakata, T., Ito, N. and Suchi, T., : Histopathological classification of malignant lymphomas in slaughtered swine, J. Comp. Pathol. 98, 11-21 (1988).
- [14] 林 泰秀 : 小児の非定型性白血病の病態と治療, 医学のあゆみ, 128, 13, 1075-1079 (1984)
- [15] 星野 稔, 小黒雅史, 田邊純一, 辻沢雅人, 登坂友一, 芝原友幸, 門田耕一 : 豚リンパ腫 6 例の免疫組織化学的検討, 日獣会誌, 59, 135-139 (2006)
- [16] Idowu, L. : Observation on the chromosomes of a lymphosarcoma in dog, Vet. Rec., 99, 103 (1976)
- [17] 石田卓夫, 岡田幸助, 吉野知男 : 動物病理学各論, 日本病理学会編, 第 1 版, 80-88, 文永堂, 東京 (1999)
- [18] 石川冬木 : 染色体テロメアによるゲノムオペレーションー発見された老化・がん化のシグナラー, 科学, 67, 11, 862-872 (1997)
- [19] 石川勇志, 永山雄一, 谷津壽郎, 岡田幸助 : 牛のプラズマ細胞腫の二例, 日獣会誌, 37, 455-459 (1984)
- [20] Ito, T. and Hujita, N : Pathological studies on lymphosarcoma in swine, Jap. J. Vet. Sci., 39, 599-608 (1977).
- [21] Jarrett, W. F. H. and Mackey, L. J. : II Neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues. Bull. Wld Hlth Org., 50, 21-34 (1974).

- [22] Kadota, K., Ishino, S., Hashimoto, N., Nakajima, H. : Malignant lymphomas of thymus origin in two sows, J. Vet. Med., A37, 592-600 (1990)
- [23] Kadota, K., Ishino, S., Nakajima, H. : Immunological and ultrastructural observations on swine thymic lymphoma, J. Comp. Pathol., 96, 371-378 (1986)
- [24] Kadota, K., Nakajima, H., Hashimoto, N. : Non-T, Non-B lymphoblastic lymphoma in two pigs, J. Vet. Med., A37, 104-112 (1990)
- [25] Kadota, K., Inoue, T., Kodama, M., Nakajima, H., Ogihara, K. : Ultrastructural observation on cultured cells from swine immunoblastic sarcoma, Jpn. J. Vet. Sci. 50, 1127-1130 (1988)
- [26] 鹿嶋 傳, 平田 清, 野村 靖夫 : 神奈川県食肉衛生検査所における1970～1990年の豚腫瘍の検出状況, 日獣会誌, 48, 436-440 (1995)
- [27] 鹿嶋 傳, 沢谷廣志, 宮代諒嗣, 大塚喜善, 野村靖夫 : 豚の消化器型リンパ肉腫の病理学的所見, 日獣会誌, 43, 289-292 (1990)
- [28] 神田尚俊 : 神経芽細胞腫の染色体異常と癌遺伝子増幅, 医学のあゆみ, 133, 13, 1148-1152 (1985)
- [29] 加藤旌夫 : 組織培養, 3. 7培養標本の作り方, 中井準之助, 山根 績, 山田生篤, 井上幸重, 堀川正克編, 217-222, 朝倉書店, 東京 (1976)
- [30] 加藤旌夫 : 4. 染色体異常の種類と生成機構, 染色体異常, 外村 晶編, 73-88, 朝倉書店, 東京 (1978)
- [31] 菊池昌弘, 難波紘二, 三方淳男, 毛利 昇, 森茂郎, 若狭治毅 : 新分類による悪性リンパ腫アトラス, 小島 瑞, 飯島宗一, 花岡正男, 須知泰山編. 文光堂. 東京 (1981)
- [32] 木崎治俊 : 第3章アポトーシスの機能とその障害で起きる疾患, アポトーシスー細胞死の機能と機構ー, 山田 武, 大山ハルミ, 刀弥重信, 木崎 治俊, 田沼靖一 編, 109-156, 日経サイエンス社, 東京 (1996)

- [33] 児玉 道, 久保正法, 長田 勝, 村田英雄, 斎藤隆信: 悪性リンパ腫症と診断された豚の脾臓からの細胞の樹立, 第90回日本獣医学会講演要旨集, 161 (1980)
- [34] 小山弘之: 牛白血病, 動物の感染症, 清水悠紀臣, 明石博臣, 小沼 操, 管野康則, 澤田拓士, 辻本 元, 山本孝史編, 2版, 115-117, 近代出版 (2004)
- [35] Loeb, L. A. : Mutator phenotype may be required for multistage Carcinogenesis, Cancer Res., 51, 3075-3079 (1991)
- [36] 真原 進, 中島弘美, 橋本夏美, 門田耕一: 豚胚中心由来リンパ腫の形態学的特徴, 日獣会誌, 41, 355-357 (1990)
- [37] 牧野佐二郎: 腫瘍の増殖に関する種族細胞説ーシロネズミの腹水腫瘍における研究総説ー, 染色体Ⅱ, 26, 798-815 (1982)
- [38] 丸山孝士: 新病理学総論, 菊地浩吉, 吉木 敬編, 第15版, 557-570, 南山堂, 東京 (1993)
- [39] 枅田博司, 菊地武昭, 和出 靖, 大島寛一, 沼宮内茂: 東北地域に発生した白血病牛の染色体像について, 東北農業研究, 29, 155-156 (1981)
- [40] Migaki, G.: Hematopoietic neoplasms of slaughter animals, Natl. Cancer Inst. Monograph, 32, 121-148 (1969).
- [41] Miki, R., Okuda, M., Oikawa, T., Watanabe, M., Matsumoto, K., Iwata, H., Inokuma, H : Centrosome amplification and chromosomal instability in feline lymphoma cell line, J. Vet. Med. Sci. 66(7), 797-805 (2004)
- [42] Miles, C. P., Moldavanu, G., Miller, D. G. and Moore, A. : Chromosome analysis of canine lymphosarcoma: Two cases involving probable centric fusion, Am. J. Vet. Res., 31, 783-790 (1970)

- [43] Miller, J. M., Miller, L.D., Olson, C., Gillete, K.G. : Virus-like particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma, J. Nat. Cancer Inst., 43, 1297-1305 (1969)
- [44] Moulton, J. E. & Harvey, J. W. : Tumors in Domestic Animals, Moulton, J. E., 3rd ed, 231-307, University of California Press, Berkeley (1990)
- [45] 村松 晋 : 家畜の染色体異常とその関連問題 (3), 畜産の研究, 32, 1372-1375 (1978)
- [46] 村松 晋 : 牛白血病の診断及び予防技術の開発, 第4章細胞遺伝学的検討. 農林技術会議事務局研究成果174, 59-66 (1986)
- [47] 中島弘美, 橋本夏美, 石野清之, 門田耕一 : 豚のリンパ腫16例の超微形態学的特徴, 日獣会誌, 43, 369-374 (1990)
- [48] 中島弘美, 笠井 潔, 門田耕一, 石野清之 : 豚のリンパ腫-検出状況と解剖学的分類-, 日獣会誌, 53, 319-323 (2000)
- [49] 中島弘美, 笠井 潔, 門田耕一, 石野清之 : 豚のリンパ腫-組織学的特徴と分類-, 日獣会誌, 53, 324-327 (2000)
- [50] 中島弘美, 笠井 潔, 門田耕一, 石野清之 : 豚のリンパ腫-酵素組織化学的および免疫組織化学的検討-, 日獣会誌, 53, 328-334 (2000)
- [51] Nakajima, H., Mabara, S., Ishino, S., Kadota, K.: Malignant lymphomas of follicular center cell origin in 14 Pigs, J. Vet. Med. A36, 621-630 (1989)
- [52] 野村靖夫, 土屋新男, 斎藤保二, 本庄利男, 沢谷広志, 大谷英彦, 加藤雅美, 安井一夫, 高橋 勉 : 悪性リンパ腫例と同腹の豚の病理学的所見, 84, 第75回日本獣医学会講演要旨集 (1973)
- [53] 沖縄県食肉衛生検査所 : ブタ白血病の全国の発生状況について, 食品衛生研究, 35, 437-444 (1985)

- [54] 大橋和彦：マレック病，動物の感染症，清水悠紀臣，明石博臣，小沼 操，管野康則，澤田拓士，辻本 元，山本孝史編，2 版，252－254，近代出版（2004）
- [55] 大橋和彦：鶏白血病，動物の感染症，清水悠紀臣，明石博臣，小沼 操，管野康則，澤田拓士，辻本 元，山本孝史編，2 版，258－260，近代出版（2004）
- [56] Oshima, K., Miura, S., Numakunai, S., Sano, H. and Suganuma, T. : C-Type Virus particle associated with phytohemagglutinin-stimulated buffy-coat-cells of leukemic cows, Jpn. Vet. Sci., 39, 77－82（1977）
- [57] Oshimura, M., Sasaki, M., Makino, S : Chromosomal banding pattern in primary and transplanted venereal tumors of the dog, J. Natl. Cancer Inst., 51, 1197－1203（1973）
- [58] 太田亮：動物の腫瘍と染色体異常について，麻布大学獣医学部獣医学科病理第一講座修士論文（1986）
- [59] 桜井雅温：白血病細胞と染色体異常，医学のあゆみ，128，13，955－961（1984）
- [60] Schalm, W. O. : Veterinary Hematology. 3 rd ed, 275－283, Lea & Febiger, Philadelphia（1965）
- [61] 清水俊夫：豚 T リンパ球のマーカーとしての酸性フォスファターゼ，日獣会誌，41，814－817（1988）
- [62] 杉山武敏，前田 盛，高橋 玲，三原浩一郎：ラット白血病の染色体異常と癌遺伝子，医学のあゆみ，133，13，1139－1143（1985）
- [63] 須知泰山：第 3 章非ホジキンリンパ腫の新病理組織分類，新分類による悪性リンパ腫アトラス，小島 瑞，飯島宗一，花岡正男，須知泰山編，第 1 版，27－40，文光堂，東京（1981）
- [64] Swayne, D.E., Michalski, K., McCaw, D.: Cutaneous lymphosarcoma with abnormal chromosome in dog, J. Comp. Pathol., 97, 609－614（1987）

- [65] Tacke, J. S., Specke, V., Denner, J. : Intervirology, 46, 17-24 (2003)
- [66] 高木信夫, 吉田迪弘 : 染色体標本作製法, 染色体異常, 外村 晶編, 326-359, 朝倉書店, 東京(1978)
- [67] Tanimoto, T., Minami, A., Yano, S., Ohtsuki, Y. : Natural Disease Ileal Lymphoma in Swine, Vet. Pathol., 31, 629-636 (1994)
- [68] 外村 晶 : 核型の記載方式, 染色体異常, 外村 晶編, 26-30, 朝倉書店, 東京(1978)
- [69] 辻本 元 : 猫白血病ウイルス感染症, 動物の感染症, 清水悠紀臣, 明石博臣, 小沼操, 管野康則, 澤田拓士, 辻本 元, 山本孝史編, 2 版, 258-260, 近代出版 (2004)
- [70] Weber, W. T., Nowell, P. C., Hare, W. C. : Chromosome study of a transplanted and primary venereal sarcoma, J. Natl. Cancer Inst., 35, 537-547 (1965)
- [71] Weinberg, R. A. : Tumor suppressor genes, Science, 254, 1138-1146 (1991)
- [72] Williams, G. T. and Smith, C. A. : Molecular regulation of apoptosis, genetic controls on cell death. Cell, 74, 777-779 (1993)
- [73] 谷津壽郎 : 腫瘍, 豚病臨床図説, 石井泰明, 井上 勇, 小川信雄, 鈴木 守編, 437-446, 日本畜産振興会, 東京 (1985)
- [74] 谷津壽郎, 泉澤輝行, 井上幸雄, 遠藤幸男, 木村正勝 : 豚腎芽腫の病理組織学的所見および細胞遺伝学的所見について, 宮城県獣医師会会報, 36(1), 14-18 (1983)
- [75] 谷津壽郎, 熊谷 光, 平塚雅之, 幕田 隆 : 仙北食肉衛生検査所における昭和56年度～平成9年度の豚腫瘍の検出状況, 宮城県獣医師会会報, 51, 90-95 (1998)
- [76] 谷津壽郎, 佐藤 繁 : 悪性血管内皮腫と診断されたウシの染色体所見, 宮城県獣医師会会報, 38, 134-136 (1985)
- [77] 横田浩充, 北村 聖 : 造血器腫瘍の遺伝子診断, 検査と技術, 25, 417-425 (1997)