— Note —

Pulmonary Calcification in C3H Mice

Midori YOSHIDA, Kazumi UCHIDA, Masami SHIGEMURA,
Hiroshi FUJIWARA and Nobuo KUSANO

*Yakult Central Institute for Microbiology 1976 Yaho,
Kunitachi-shi, Tokyo 186, Japan*

(Received 14 November 1984 / Accepted 5 July 1985)

C3H mice including aged retired breeding females, aged virginal females, young virginal females and young males were examined for the incidence and severity of pulmonary calcification. Pulmonary calcification appeared in aged females, but not in young mice of either sex, and the lesions in aged breeders were more severe and frequent than in aged virgins. These results indicate that spontaneous pulmonary calcification is observed in aged females of the C3H strain. The findings of increased incidence and severity of pulmonary lesions in aged breeders suggest that pregnancy, delivery and lactation are important enhancing factors. Calcified lesions were also observed in kidney, heart, brain, ovary, choroid plexus, cornea and artery in the animals examined.

C3H 系 マウスにおける肺の石灰沈着

吉田 緑・内田 和美・重村まさみ

藤原 弘・草野 信男

ヤクルト本社中央研究所

乳腺腫瘍好発系として知られる C3H 系老齢経産マウスを組織学的に検索したところ、高率に肺の石灰沈着を認めた。マウスにおける臓器の石灰沈着は心、腎等において報告されているが [1, 2, 3, 6], 本病変の肺における記載はわずかに Eaton ら [1] の報告があるにすぎない。今回著者らは C3H 系マウスの肺にみられた石灰沈着の発生頻度を観察し、病変の病理学的特徴を検索した。また他臓器の石灰沈着の有無についても検索したので併せ報告する。

動物は老齢経産 C3H/HeN マウス、老齢未経産 C3H/HeN マウス、若齢未経産 C3H/HeN マウス、若齢雄 C3H/HeJ マウスの計 125 例を用いた。経産マウスは 40 週齢時に 4 産後の動物として購入した。これらの動物

は通常環境下で飼育し、餌、水ともに自由摂取させた。餌は長期飼育用の MF 飼料（オリエンタル酵母）および MM-3 飼料（船橋農場）、繁殖用の F-1 飼料（船橋農場）を用いた。なお F-1 飼料は一部の老齢未経産マウスにのみ用いた。動物は殺処分あるいは死亡後剖検し、臓器は 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色（H-E 染色）、コッサ染色、過ヨウ素酸シッフ反応（PAS 反応）、エラスチカ・ワンギーソン染色を施した。老齢経産、老齢未経産、若齢雄マウスの一部の動物では、OCPC 法 [5] により血清中の Ca 値を測定した。

肉眼的に大部分の老齢マウスでは乳腺腫瘍の発生（81%）を認めたが、いずれの臓器にも石灰沈着は認められ

Table 1. Incidence of pulmonary calcification in aged C3H mice

Age (weeks)	Aged breeder	Aged virgin
40 -	a)9/10 ^{b)} (90) ^{c)}	1/ 5 (20)
50 -	30/33 (91)	3/ 9 (33)
60 -	19/21 (90)	4/ 9 (44)
70 -	6/ 8 (75)	
Total	64/72 (89)	8/23 (35)

a) : No. of mice with calcification

b) : No. of mice examined

c) : Percent (%)

Fig. 1. Lung from aged virgin, mild calcification of alveolar wall, showing deposit resembling a "psammoma body". (H-E. $\times 600$)

なかった。

組織学的に肺の石灰沈着は老齡経産・未経産マウスで認められたが (Table 1), 若齡マウスでは認められなかった。本病変は経産マウスで64/72例 (89%), 未経産マウスで8/23例 (35%) 出現した。未経産マウスにくらべ経産マウスの発生頻度は明らかに高く, 病変の程度も高度であった。しかし, 40週齡以後の出現率には加齡による変化は認められなかった。また餌による出現率の差もみられなかった。病変は肺の全葉に分布してみられ, 肺胞壁に層状の滴状物, いわゆる砂瘤として観察されることが多かったが, 病変の程度が高度な例では肺胞壁にそ

って線状に配列して観察された (Fig. 1)。これらの部位は, コッサ染色, PAS 反応で陽性を示した。従って沈着物質は石灰で構成されていると考えられた (Fig. 2)。沈着部位の肺胞壁には, エオジン好性の無定形物質の肥厚像がみられたが, エラスチカ・ワンギーソン染色による肺胞中隔の病理像では弾性線維に著変は認められなかった。

また肺の石灰沈着と乳腺腫瘍の発生との間に関連性は認められなかった。

今回検索した動物において, 腎・甲状腺・上皮小体・骨に臓器への石灰沈着を起こすような所見は認められな

Fig. 2. Lung from aged breeder, severe calcification (arrows), showing calcium deposits linearly along alveolar wall. (von Kossa. $\times 200$)

Table 2. Organs of mice with calcified lesions

	Aged breeder (n=72)	Aged virgin (n=23)	Young virgin (n=20)	Young male (n=10)
Age (weeks)	58.5 $\pm$ 8.0	52.7 $\pm$ 12.4	8.5 $\pm$ 1.5	10.4 $\pm$ 1.0
Organ/site				
Lung/alveolar wall	64 (89) ^{a)}	8 (35)	0	0
Heart/myocardium	39 (54)	7 (30)	0	0
Kidney/artery, tubule	22 (31)	3 (13)	1 (5)	0
Cornea/stroma	19 (26)	1 (4)	1 (10) ^{b)}	1 (10)
Ovary/follicle	16 (22)	2 (9)	2 (10) ^{b)}	
Choroid plexus/capillary	6 (8)	2 (9)	0	0
Brain/capillary	2 (3)	11 (48)	0	0
Artery/tunica media	1 (1)	0	0	0

a) : Percent (%), b) : n=10

かった。

肺以外に石灰沈着の観察された臓器は、心・腎・角膜・卵巣・脈絡膜・脳または動脈であり、これらの臓器の主な沈着部位を Table 2 に示した。肺以外の諸臓器の石灰沈着と肺の石灰沈着の関連性は明らかではなかった。

血清中の Ca 値は老齢マウスでは $10.97 \pm 2.39 \text{ mg/dl}$ であったのに対し、若齢雄マウスのそれは $9.04 \pm 0.62 \text{ mg/dl}$ であり、老齢マウスの方が若干高い値を示した。しかし経産・未経産間で血清中の Ca 値には差がなく、

また個々の動物の Ca 値と石灰沈着にも相関性はなかった。

Eaton らは C3H 系マウスの自然発生性の石灰沈着について観察し、肺の石灰沈着は経産マウスで 0.2% 認められたと報告している [1]。しかし著者らの検索では本病変は老齢経産マウスで 89% と高率に観察されたのみならず、老齢未経産マウスにも 35% の動物に認められた。これらの結果より本系統老齢雌マウスには自然発生性の肺石灰沈着が高率に出現することが明らかになった。

また、本病変の成因については不明であるが、老齢未

経産マウスにくらべ老齡経産マウスの方が本病変の発生頻度が高く、しかも病変も高度であったことから本病変の進展には妊娠・出産・授乳が重要な役割をもつと考えられる。文献的に経産ラットあるいはマウスで腎・心・動脈等の石灰沈着が高率に発生するといわれているが肺については報告されていない[7,8]。実験的にはC3H系マウスをコリン欠乏の低蛋白飼料で長期飼育した場合、肺を含む全身諸臓器に石灰沈着を起こすという報告がある[4]。このように肺の石灰沈着には、妊娠・出産・授乳・栄養等、種々の条件が関連していることが推察された。

要 約

C3H系老齡経産マウス、老齡未經産マウス、若齡雌マウスおよび若齡雄マウスについて肺の石灰沈着を病理学的に検索した。この変化は老齡経産および老齡未經産マウスに観察されたが、若齡マウスには認められなかった。病変の発生頻度および程度は経産マウスで高かった。

これらの結果より肺の石灰沈着は、C3H系老齡雌マウスに自然発生性に認められる病変であり、本病変の進展には妊娠・出産・授乳が重要な役割をもつと考えられた。また肺以外の臓器では、腎・心・卵巣・脳・角膜・脈絡膜または動脈にも石灰沈着が認められた。

文 献

- [1] Eaton, G. J. *et al* (1978). *Am. J. Pathol.*, **90**, 173-186.
- [2] Frith, C. H., Haley, T. J., and Seymore, B. W. (1975). *Lab. Anim. Sci.*, **25**, 787.
- [3] Green, E. U. (1942). *Cancer Res.*, **2**, 210-217.
- [4] Highman, B., and Dratt, F. S. (1951). *Arch. Pathol.*, **52**, 221-229.
- [5] Morin, L. G. (1974). *Am. J. Clin. Pathol.*, **61**, 114-117.
- [6] Nabors, C. E., and Ball, C. R. (1969). *Anat. Rec.*, **164**, 153-162.
- [7] Reynord, S. (1962). *Brit. J. Exp. Pathol.*, **43**, 387-391.
- [8] Ring, R. W., and Wagner, J. E. (1972). *Lab. Anim. Sci.*, **22**, 344-352.