原 著 III

濾胞性リンパ腫における Follicular dendritic cell (FDC) の分布と機能に関する免疫組織学的検討

奈良林 至, 前田 邦彦, 松田 幹夫, 今井 大

山形大学医学部病理学第二講座

(平成2年4月2日受付)
(平成2年4月26日受理)

Immunohistological study in the distribution and function of follicular dendritic cell (FDC) in follicular lymphoma

Masaru Narabayashi, Kunihiko Maeda, Mikio Matsuda, Yutaka Imai

Second Department of Pathology, Yamagata University School of Medicine

Follicular dendritic cell (FDC) is an unique cell type locating in normal or reactive lymph follicle and forming a reticular framework by their dendritic cytoplasmic processes. FDC has a special ability to capture and retain antigens in the form of immune complexes on their surface and it is believed that it may play important roles in immune response. Recent papers have indicated that FDCs are also present in the neoplastic follicles of follicular lymphomas. Their features, however, are still unclear. In the present study, the immunohistochemical and electron microscopic examinations of FDCs in the neoplastic follicles of 11 cases of follicular lymphoma were performed to elucidate their functional significance in this kind of neoplasia. These results were also compared with FDCs in the reactive (non-neoplastic) follicles and the stromal cells in diffuse follicular center cell lymphomas including the cases which were diagnosed as follicular lymphoma previously or pseudo-nodular lymphoblastic lymphoma.

The findings obtained from this study are summarised as following: 1) FDCs in follicular lymphoma revealed almost the same ultrastructural features and antigenic phenotypes as those in reactive follicle, 2) some of them appeared to have the immune complex trapping ability, 3) DRC-1+stromal cells were present focally or vestigially in diffuse lymphoma but no distinct immune complex trapping ability was defined on these cells, even in the case developing from follicular lymphoma, and 4) no DRC-1+ cells were detected in the pseudonodular lymphoblastic lymphoma. These findings suggested that the presence of FDC or related cells might be related to B-cell growth and functional FDC might be changing the form and functional properties during the progression from follicular lymphoma to diffuse lymphoma.

Key words: follicular dendritic cell (FDC), follicular lymphoma, diffuse lymphoma, immunohistochemistry, electron microscopy

諸 言

濾胞性リンパ腫は、Bリンパ球に由来する悪性腫瘍の一つと考えられており¹⁾、その腫瘍細胞が濾胞状構造を呈する独特の組織像や、他の悪性リンパ腫に比して経過が長く、予後が比較的良好なこと等が特徴とされている²⁾³⁾。この濾胞性リンパ腫に見られる“腫瘍性濾胞”は腫瘍細胞の集塊であり、濾胞を形成するという点からは、正常あるいは反応性リンパ組織のリンパ濾胞を模倣している⁴⁾ものとも考えられ、それがこの腫瘍の発生源をリンパ濾胞、特に胚中心細胞に求める一つの根拠になっている。更に、リンパ濾胞に局在するとされる follicular dendritic cell(FDC)がこの腫瘍性濾胞にも存在することがこれまでに若干示されてきた^{5)~7)}。

今回、著者らは11例の濾胞性リンパ腫について、特にこのFDCの形態、分布等に注目して免疫組織学的及び電顕的に観察し、反応性リンパ濾胞におけるFDCとの差異を比較検討した。また、濾胞性リンパ腫の一部はびまん性リンパ腫に移行することが知られており⁸⁾⁹⁾、びまん性リンパ腫、特に形態学的にいわゆる follicular center cell lymphoma とされる例についても同様の検討をした。これらの結果、濾胞性リンパ腫の腫瘍性濾胞内に介在するFDCの性状を明らかにするとともに、リンパ腫の進展に伴うこれらの細胞の動態について興味ある知見を得たので報告する。

材料と方法

1. 検索材料

検索に用いた濾胞性リンパ腫11例は、山形大学医学部附属病院、あるいは山形県内の関連病院で生検により試料が得られたものである。内訳は、LSG分類¹⁰⁾によると中細胞型3例、混合型6例、大細胞型2例であった。これら11例中7例については新鮮試料も入手できたので、以下に示す凍結切片による免疫組織学的及び電顕的観察も行った。これら濾胞性リンパ腫と比較検討するために、新鮮試料が入手できた反応性過形成リンパ節10例、形態学的にいわゆる follicular center cell lymphoma とされるびまん性リンパ腫10例、及び結節性構造を持ちながらT細胞性性格が明かなリンパ芽球性リンパ腫1例の生検リンパ節を同様に検索した。特に、びまん性リンパ腫のうちの1例は、過去のリンパ節生検で濾胞性リンパ腫・大細胞型と診断されており、濾胞性リンパ腫か

らびまん性リンパ腫への移行が確認できた症例であった。また2例については、組織内の一部に不明瞭ながら濾胞様ともみなしうる腫瘍細胞の不規則な集合が認められ、濾胞性リンパ腫からびまん性リンパ腫への移行例と考えられた(但し、明瞭な濾胞構造が確認できなかったため、びまん性リンパ腫として扱った)。なお、本検索におけるリンパ腫の分類は、LSG分類に従った。症例の詳細はTab.1に示した。

2. 検索方法

1) 通常光顕的観察

全ての症例において、その試料の主要部分は10倍希釈した formalin 液で十分に固定し、通常の方法に従ってパラフィン切片を作成し、Hematoxylin-Eosin(HE)染色、鍍銀(Ag)染色、Elastica-Masson染色、Periodic Acid-Schiff 染色を行い、組織学的観察及び分類を行った。

2) 免疫組織学的観察

生検で得られた新鮮試料の一部については、直ちに OCT-compound(AMES)に包埋、凍結し、6 μ のクライオスタット切片を作製して、以下の如く間接酵素抗体法を行った。

まず、十分に風乾した凍結切片を2% paraformaldehyde 含有の periodate-lysine-paraformaldehyde(PLP)固定液で室温10分間固定し、Isobeら¹¹⁾の方法に準じて0.005M過ヨウ素酸水溶液を用いた内因性 peroxidase の阻害を行った(室温20分)。リン酸緩衝液(PBS)で洗浄した後、抗体の非特異的反応を阻止するために、5%正常ヒツジあるいはブタ血清含有のPBSで30分 incubate し、その後一次抗体を4℃ overnight で反応させた。本研究に用いた一次抗体についてはTab.2に示した。反応後一次抗体をPSBで洗浄し、一次抗体が mouse monoclonal antibody の場合は、peroxidase 標識 F(ab')₂sheep anti-mouse immunoglobulin(1:30, Amersham Japan)を、一次抗体が rabbit polyclonal antibody の場合には、peroxidase 標識 swine anti-rabbit immunoglobulins(1:50, Dakopatts)をそれぞれ二次抗体として室温で2時間反応させた。その後PBSで充分洗浄し、Graham & Karnovsky¹²⁾による diaminobenzidine 反応を行って呈色させた上で1% methyl green 溶液により核染色し鏡検した。また、補体諸成分の染色に関しては、PLP 固定によってその抗原性が変化する可能性がある¹³⁾ことより、風乾後 acetone(5分)、chloroform(5分)の重固定を行って染色した。一方、各種免

Tab. 1 LIST OF CASES IN THIS STUDY

case	age(yr)	sex	histological classification	slg or surface marker
1 M.Y.	29	F	FL, large cell	IgM- κ
2 B. I.	63	M	FL, large cell	ND
3 N.N.	79	F	FL, medium cell	IgM- λ ?
4 S.O.	59	M	FL, medium cell	ND
5 G.O.	72	M	FL, medium cell	ND
6 K.Y.	40	F	FL, mixed	?
7 E.S.	76	F	FL, mixed	IgM- λ
8 F.F.	68	F	FL, mixed	IgG- κ ?
9 K.T.	46	F	FL, mixed	?
10 K.I.	62	M	FL, mixed	IgM- λ ?
11 S.Y.	70	M	FL, mixed	ND
12 R.S.	70	F	DL, medium cell*	IgM- λ ?
13 Y.O.	81	F	DL, medium cell	IgM- λ
14 S.S.	47	M	DL, medium cell*	IgM- κ
15 N.E.	75	F	DL, medium cell	IgM- λ ?
16 T.K.	65	M	DL, medium cell	IgA- κ ?
17 T.N.	55	M	DL, mixed	IgM- κ
18 Y.S.	51	M	DL, large cell	IgG- κ
19 M.W.	59	F	DL, large cell**	IgM- λ ?
20 H.H.	77	M	DL, large cell	IgM- κ ?
21 Y.K.	79	M	DL, large cell	IgM- κ
22 T.K.	24	M	lymphoblastic	Leul(+), OKT9(+), OKT10(+), OKT11(+)

FL: follicular lymphoma

DL: diffuse lymphoma

ND: not done

*including partial follicular pattern

**follicular lymphoma in previous biopsy

疫グロブリン, lysozyme, S100蛋白, ferritin, α_1 -antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin については, パラフィン切片にて Taylor¹⁴⁾の方法に準じた peroxidase-antiperoxidase (PAP)法を用いて染色を行った。この場合, 免疫グロブリンについては予めトリプシン処理 (0.1%, 37℃, 30分) を行った。なお, 反応にあたっては二次抗体のみの陰性コントロールを置き, 各抗体の染色性については, 常に最低1例の反応性過形成リンパ節標本を同時に染色し, これを基準とした。

3) 電顕的観察

新鮮試料の一部は1mm程度の細片とし, 1.25% glutaraldehyde にて 4℃ 4時間浸漬固定した。その後十分に洗浄し1% OsO₄ にて 4℃ 4時間後固定し, エタノール上昇系列で脱水, アラルダイトーエボンに包埋した。超薄切は超ミクロトーム LKB8800で行い, 酢酸ウラン, クエン酸鉛で二重染色を施した後, Zeiss EM109(加速電圧80kv), あるいは日立 HS-9 (加速電圧75kv) で観察した。

Tab.2 LIST OF ANTIBODIES USED IN THIS STUDY

antibodies	immunoreactivity	working dilution	source
CD1 (OKT6)	Thymocytes	1:5	O-D ¹
CD2 (OKT11)	Pan B-cells	1:30	O-D
CD4 (Leu3a)	Helper/inducer T-cells, Some histiocytes	1:50	B-D ²
CD5 (Leu1)	Pan T-cells, Some B-cells but not normal B-cells	1:50	B-D
CD8 (Leu2a)	Suppressor/cytotoxic T-cells	1:50	B-D
CD11b (CR3/OKM1)	Human C3bi receptor	1:50/1:25	B-D/O-D
CD11c (LeuM5)	Macrophages/histiocytes, Some B-cells	1:30	B-D
CD14 (LeuM3)	Macrophages/histiocytes	1:50	B-D
CD15 (LeuM1)	Myeloid/histiocytic cells, Hodgkin's cell, Some epithelial neo- plasms	1:30	B-D
CD20 (B1)	Pan B-cells	1:200	C-C ³
CD21 (CR2/B2)	Human C3d receptor	1:50/1:200	B-D/C-C
CD23 (H107)	Human Fc- ϵ receptor	1:100	Nichirei
CD35 (CR1)	Human C3b receptor	1:50	D ⁴
CD38 (OKT10)	Stem cells, Thymocytes, Null cells	1:30	O-D
CD57 (Leu7)	Natural killer cells, Some T-cells	1:200	B-D
CD71 (OKT9)	Transferrin receptor	1:30	O-D
DRC-1 (R4/23)	Follicular dendritic cells	1:30	D
HLA-DR (OKIa1)	HLA-DR	1:50	D O-D
Immunoglobulins:			
anti Human IgG		1:1000	D
anti Human IgA		1:800	D
anti Human IgM		1:800	D
anti Human IgD		1:400	D
anti Human IgE		1:400	D
anti Human κ		1:1000	D
anti Human λ		1:1000	D
anti Lysozyme		1:400	D
anti α_1 -antitrypsin		1:50	D
anti α_1 -antichymotrypsin		1:50	D
anti Ferritin		1:100	D
anti S100 protein		1:1000	Original
Complement components:			
anti Human C1q		1:400	D
anti Human C3d		1:400	D
anti Human C5		1:400	D

O-D¹ Ortho DiagnosticsB-D² Becton DickinsonC-C³ Coulter CloneD⁴ Dakopatts

結 果

1. 通常光顕の観察

HE染色等の標本による通常的光顕の観察では、反応性過形成のリンパ節の症例では、リンパ節実質内に円形ないし類円形の良く発達した胚中心を伴うリンパ濾胞（反応性濾胞）を多数認めた（Fig.1a）。この反応性濾胞の胚中心には、その剖面の方向性にもよるが、明調帯と暗調帯とから成る極性を認め、また、主に暗調帯に tingible body macrophage (TBM) を多数認めた。胚中心の周囲には、小リンパ球から成る被殻が明瞭に認められた。

濾胞性リンパ腫では、全ての症例にその生検リンパ節のほぼ全体に及ぶ大小様々な不規則な形の濾胞様構造（腫瘍性濾胞）が認められた（Fig.1b）。これらの腫瘍性濾胞は一部癒合傾向を示し、若干の小リンパ球がその周囲を囲んではいるものの、被殻・胚中心の区別、明調帯・暗調帯からなる極性等は不明瞭であった。また、一部の症例では、この腫瘍性濾胞内に散在性に TBM を認めた。濾胞を構成する腫瘍細胞は、症例によって大小の差はあるものの概してやや陥入のある核、1～数個の小さな核小体、乏しい胞体を有するリンパ球様細胞で、いわゆる follicular center cell の範疇に入る形態を示した。

びまん性リンパ腫の症例では、特定の濾胞構造は認められず、腫瘍細胞がびまん性に増生しており、僅かに間質として血管結合織を認めるにすぎなかった（Fig.1c）。但し、症例12と14においては、観察した標本の一部に不明瞭ながら濾胞様ともみなしうる腫瘍細胞のやや密度の異なる分布を認めた。しかし、このような濾胞様の構造はその辺縁が不明瞭であり、森ら¹⁵⁾の考え方に従ってびまん性リンパ腫として扱った。今回検索したびまん性リンパ腫は形態的にはいずれも follicular center cell lymphoma とされるもので LSG 分類では中細胞型 5 例、混合型 1 例、大細胞型 4 例と分類された（Tab.1）。

リンパ芽球性リンパ腫の症例では、組織学的に中等大のリンパ芽球が結節性増生を示し、この細胞の核は概ね不規則な陥入を有し、多数の核分裂像を示した。また、多数の TBM を混じり、starry sky 像を呈した。この結節性構造を濾胞性リンパ腫の腫瘍性濾胞と比較すると、周囲を小リンパ球が占めるのではなく、血管結合織によって分画される分葉状の構造である点が明確に異なっていた。（Fig.1d）。

2. 免疫組織化学的観察

1) DRC-1 (R4/23)

ヒト FDC に比較的特異的に反応するとされるモノクローナル抗体 DRC-1^{16)~18)} による染色では、反応性過形成リンパ節の反応性濾胞及び濾胞性リンパ腫の腫瘍性濾胞に一致して、明瞭な網状の陽性像を認めた。特に、反応性濾胞では、胚中心に一致した境界の比較の明瞭な陽性像を呈した（Fig.2a）。一方、腫瘍性濾胞では、濾胞が癒合し大きくなるにつれて一部不規則に崩れたり、その中心部が辺縁部に比してやや淡く染まるなどの傾向を示した（Fig.2b,2c）。しかし、その染色性については組織型による差異は認められなかった。びまん性リンパ腫は症例によってやや染色態度が異なり、その組織内の一部に巣状の陽性像を示す場合（Fig.2d）と、数個の陽性細胞からなる痕跡的な陽性像を示す場合が見られ、どちらの場合も組織辺縁の被膜に近い部位に陽性像を認める傾向があった。過去に濾胞性リンパ腫であった症例でも、DRC-1 陽性細胞はごく痕跡的に認められたにすぎなかった（Fig.2e）。一部濾胞様の構造を示す 2 症例においては、1 例はごく痕跡的、もう 1 例は巣状の DRC-1 陽性細胞の分布を認めた。リンパ腫の増生組織全体に DRC-1 陽性細胞が分布しているという症例は、検索した範囲では見られなかった。リンパ芽球性リンパ腫の症例では、結節性増生を示しているにもかかわらず、DRC-1 陽性細胞は殆ど認められなかった。

2) 補体レセプター

3 種類のヒト補体レセプター CD11b (CR3, C3bi receptor), CD21 (CR2, C3d receptor), 及び CD35 (CR1, C3b receptor) についてそれぞれの局在を検討した。

CD21, CD35 については、本研究に用いた希釈倍率では、その陽性像の分布は概ね上述の DRC-1 と一致した。すなわち、反応性リンパ節、濾胞性リンパ腫においては、その濾胞構造に一致して網状の陽性像を呈し、びまん性リンパ腫においても DRC-1 陽性像に一致して CD21, CD35 の陽性像を認めた（Fig.3a~c）。但し、CD35 については DRC-1 陽性の部分だけではなく、それを含むやや広い領域（特に、びまん性リンパ腫における被膜近傍）が陽性であった。一方、CD11b は今回の検索では DRC-1 と一致するような陽性像は認められず、反応性リンパ節の主として sinus 内に存在する macrophage へのみ陽性を示した。

3) CD23 (Fc-εR II)

Fig.1 (a)反応性過形成(RH)のリンパ節、明瞭な胚中心を伴ったリンパ濾胞の著しい増生を認める(HE, x30)。(b)濾胞性リンパ腫(FL)の弱拡大像(Case9: HE, x30)。大小様々の腫瘍性濾胞の形成を認める。(c)びまん性リンパ腫(DL)の組織像。大小様々の腫瘍細胞がびまん性に増生している(Case17: HE x150)。(d)T細胞性リンパ芽球性リンパ腫(LL)。血管結合組織により区分されて、結節様構造を呈している(Case22: Ag, x20)。

CD23, すなわち IgE に対する low affinity Fc receptor に対応するモノクローナル抗体 H107¹⁹⁾を用いて、その局在を検討した。その結果、反応性リンパ節、濾胞性リンパ腫、びまん性リンパ腫いずれも上述の DRC-1 陽性像と概ね同様の染色態度を示した。但し、反応性リンパ節の濾胞構成細胞や濾胞性リンパ腫の一部の腫瘍細胞表面にも、弱いながら陽性像を認めた。

4) 免疫グロブリン

免疫グロブリンについては凍結切片とパラフィン切片の両方を用い、前者は酵素抗体間接法、後者はトリプシン処理したあと P A P 法を用いて染色した。

凍結切片を用いた場合、B リンパ球の表面免疫グロブリン (sIg) の同定が可能であり、反応性リンパ濾胞では、構成する大部分の胚中心細胞表面に IgM の陽性像を認めた。IgD は被殻を構成する小リンパ球表面に明瞭に認められた。更に、IgG, IgM, IgA においてはこのような sIg の染色態度とは異なる、一部顆粒状の不均一な網状陽性像が胚中心細胞間に見られた。特に、一部の症例では IgE がこのような染色態度を示した。

濾胞性リンパ腫においては、検索しえた 7 例中 4 例の腫瘍細胞表面にモノクローナルな IgM が認められた (Tab.1)。2 例については background との区別が困難で、免疫組織学的に sIg を同定できなかった。また、僅かではあるが、一部の腫瘍性濾胞内に反応性濾胞と同様 sIg とは異なる IgM, IgE の不均一でやや反応の強い網状の陽性像が認められた (Fig.4a,4b)。

びまん性リンパ腫では大部分の症例で腫瘍細胞表面に IgM が認められ、また一部の症例で IgG, IgA が認められたが、いずれの場合も強い不規則な陽性像ではなかった。

パラフィン切片を用いて免疫グロブリンを染色する場合、sIg ではなく、主として胞体内免疫グロブリン (cIg) が検出される。今回も、反応性リンパ節髄質の形質細胞が各種免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM, 稀に IgE) について明瞭に染色された。同時に反応性リンパ濾胞、特に胚中心内にも cIg 陽性の細胞が少数認められるとともに、IgM, IgG, IgA, IgE の網状陽性像が細胞間に認められた。濾胞性リンパ腫のパラフィン切片でも、一部の腫瘍性濾胞内に IgM 及び IgE の細胞間網状陽性像が認められた (Fig.5a,5b)。

5) 補体成分

今回の検索では、補体成分 C1q, C3d, C5 についてその局在を検討した。反応性リンパ節では、いずれも胚中心、特に明調帯に一致して明瞭な網状の陽性像をみとめた。(Fig.6a)。更に、一部の血管結合織にも陽性像が認められた。一方、濾胞性リンパ腫においてもその腫瘍性濾胞の一部に、これらの補体成分、特に C3d, C5 がやや粗な網状陽性像として認められた (Fig.6b)。びまん性リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫では、間質の血管結合織を除いて明瞭な陽性像は認められなかった。

6) B細胞系マーカー及び HLA-DR

反応性リンパ節においては、CD20 は主としてリンパ濾胞を構成する大部分のリンパ球の表面に陽性を示した。HLA-DR は主として胚中心を構成する細胞の大部分に陽性を示し、副皮質、sinus 内、あるいは髄質の一部の細胞にも陽性を示した。但し、FDC については周囲の胚中心細胞の陽性像との区別が必ずしも容易ではなかった。一方、濾胞性リンパ腫では CD20, HLA-DR 共に大部分の腫瘍細胞の表面に陽性であった。しかし、その陽性像は比較的均一なもので前述した DRC-1 や補体レセプターなどに認められた粗な網状陽性像とは異なっていた。びまん性リンパ腫では、びまん性に増生する腫瘍細胞全体に CD20 陽性像を認めたが、background と区別できない場合もあった。リンパ芽球性リンパ腫では、腫瘍組織内に島状に残存する B リンパ球のみが CD20, HLA-DR に陽性を示し、腫瘍細胞には陰性であった。

7) Myeloid/macrophage 系マーカー

今回の検索では、いわゆる myeloid/macrophage 系細胞と反応するポリクローナルあるいはモノクローナル抗体 (CD11b, CD11c, CD14, CD15, lysozyme, α_1 -antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin, ferritin) による検索を行った。結果は、CD11c が反応性リンパ濾胞及び腫瘍性濾胞内に非常に弱い陽性像を呈した以外、他のマーカーは反応性リンパ節の sinus 内、髄質、あるいはリンパ腫組織内に散在する macrophage に反応したのみで、FDC との反応は認められなかった。

8) T細胞系及び NK 細胞マーカー

反応性リンパ節においては、CD5陽性細胞は大部分副皮質に存在したが、胚中心内にも散在性に認められた。これらの多くは CD4 陽性で helper/inducer type の phenotype を示し、胚中心明調帯の辺

Fig.2 DRC-1に対する反応性

(a) RH, 胚中心に一致して, 網状陽性像を認める。(b) FL, Case3. 腫瘍性濾胞に一致して, 網状陽性像を求める。(c) FL, Case6. 腫瘍性濾胞に一致した網状陽性像を示すが, 本例ではやや不規則で崩れかけている。(d) DL, Case15. 被膜近傍に巣状の陽性像を認める。(e) DL, Case19. 過去に濾胞性リンパ腫であった症例。散在性に陽性像を認める。(いずれも間接法; a~c, x25/d, e, x50)

縁部に局在する傾向が認められた。CD8 陽性細胞は主として濾胞間に散在していた。濾胞性リンパ腫では, 大部分のT細胞は濾胞間に存在する傾向があったが, 腫瘍性濾胞内にも散在性に CD5 陽性細胞が認められ, その多くはやはり CD4 陽性であった。なお, 反応性濾胞, 腫瘍性濾胞ともに前述の DRC-1 と一致するような陽性像は, これらT細胞系マーカーには認められなかった。びまん性リンパ腫においては, 腫瘍細胞に混じて散在性の CD5 陽性細胞及びその集簇が見られたが, 特にその分布に極性は認められなかった。リンパ芽球性リンパ腫においては, 腫瘍細胞は CD2, CD5, CD38, CD71 に陽性を示したが, CD1, CD4, CD8, には陰性であった。

CD57 陽性細胞は, 反応性リンパ濾胞においては胚中心に散在し, CD4陽性細胞と同様に明調帯の辺縁部に局在する傾向を示した。また腫瘍性濾胞内にも CD57 陽性細胞は散在性に認められたが, 濾胞内の FDC, あるいはその類似細胞に明かな陽性像は認められなかった。

9) S100 蛋白

反応性リンパ節ではいずれの症例においても, 副皮質に散在する interdigitating reticulum cell

(IDC)の胞体及び核に陽性像を認めた。一部の症例では, 胚中心内の樹枝状細胞の胞体や核に明瞭な陽性像を認めた。しかし, このような胚中心内の陽性像を全く見ない症例もあった。濾胞性リンパ腫においてはいずれの症例においても, 腫瘍性濾胞内に陽性を示す細胞は殆ど認められなかった。びまん性リンパ腫, リンパ芽球性リンパ腫においては, 腫瘍組織内に不規則な形の陽性細胞がごく少数認められた。

3. 電顕的観察

反応性リンパ節のリンパ濾胞, 特に胚中心内を電顕的に観察すると, 胚中心細胞や TBM に混じて典型的な形態を示す FDC を認めた。すなわち, 核膜は一部陥凹により深く切れ込み, angular な形状で, euchromatic なクロマチンを示す核を有し (多核のものもある), その胞体はやや発達した粗面小胞体及び若干のミトコンドリアを含み, 周囲に非常に複雑な胞体突起の入り込みを示した。そして, その複雑な突起間には時折デスモゾーム様の接着装置が認められた (Fig.7)。

一方, 濾胞性リンパ腫の腫瘍性濾胞においても, 比較的単一な形態を呈する腫瘍細胞に混じて, 上記

Fig.3 CD35 (CR1) に対する反応性

概ね DRC-1 に対する陽性像と一致しているが、びまん性リンパ腫においてやや広い範囲に網状陽性像を認める。これらはそれぞれ Fig.2 との連続切片である。

(a) RH. (b) FL, Case3. (c) FL, Case6.
(d) DL, Case15. (e) DL, Case19 (いずれも間接法; a~c, x25/d, e, x50)

FDC とかなり類似した超微形態像を有する細胞がしばしば観察された。この細胞も時折深い陥凹を呈する angular な形状の euchromatic な核を有し、細胞膜は複雑に入り込んで突起状をなし、胞体内小器官の分布も FDC と極めて類似していた (Fig.8)。反応性濾胞の FDC とこの細胞を比較すると、その胞体突起に入り込みの複雑さにおいて、後者の方がやや粗である点が異なっていた。

びまん性リンパ腫及びリンパ芽球性リンパ腫では、このような FDC、あるいはそれに類似する形態を持った細胞は観察した限りでは認められず、増生する腫瘍細胞の間には主として紡錘形を呈する細網細胞様の細胞が存在した。この細胞は、一部陥凹を呈する euchromatic な核とやや発達した粗面小胞体、散在するミトコンドリア等、上記 FDC と類似した小器官分布を示したが、複雑に入り込んだ樹枝状の突起は認められず、いずれも線維に密着して存在していた (Fig.9)。

考 按

1. FDC の免疫組織学的性状

FDC (follicular dendritic cell) はリンパ濾胞に

局在する non-lymphoid cell のひとつで、その細胞表面に抗原抗体複合体の形で抗原を捕捉して長期間にわたってそれを保持し、リンパ組織の免疫反応に大きく関与していると考えられている^{6)18)20)~28)}。この FDC について、これまでに主として形態的な立場からの解析が進められてきており、今井²⁹⁾はその特徴として、①類円形ないしやや陥凹を示す明るい大型の核を有し、樹枝状の胞体突起を周囲の細胞間に伸ばして相互に非常に複雑な纏絡を呈している、②本細胞相互、あるいは本細胞とリンパ球の間にデスモゾーム様の接着構造をしばしば認める、③明かな貪食能を示さない、などを挙げている。

近年、各種モノクローナル抗体の開発により、FDC、特にヒト FDC に対する免疫組織化学的なアプローチが試みられ、その結果種々の膜抗原等の分布が明らかにされてきた。その主な結果を比較すると Tab.3 のようになる。これらの結果を見ると、FDC の膜表面には DRC-1, CD21, CD23, CD35 が豊富に存在している³⁰⁾こと、おそらく FDC 表面に捕捉されている免疫複合体に由来すると思われる IgD を除く免疫グロブリン各クラス、及び補体成分 (C1q, C3d, C5) が存在すること、更に、各種 T 細

Fig.4 凍結切片における免疫グロブリン染色像

(a) FL, Case 3, IgM が腫瘍細胞の表面およびその間に不規則な陽性像を認める。(b) FL, Case 6, IgE がやはり腫瘍細胞表面およびその間に不規則な陽性像を認める (いずれも間接法, x75)

Fig.5 パラフィン切片における免疫グロブリン染色像

(a) IgM (b) IgE いずれも腫瘍細胞表面および腫瘍細胞間に、一部不規則な濃染像を認める。(いずれも FL, Case 9 : PAP 法, x150)

Fig.6 補体部分 C3d に対する反応性

(a) RH 胚中心に一致して網状陽性像を認める。(b) FL, Case 3 腫瘍性濾胞に一致した網状陽性像を認める。(いずれも間接法, x150)

胞系抗原は陰性であることがわかる。

ところで, Gerdes ら²³⁾は myeloid/histiocyte 系細胞と共通する Tü9, anti-monocyte 1, anti-monocyte 2 等が FDC に表現されており, FDC は myeloid/histiocyte 系の細胞であるとしている。また, Parwaresch ら³¹⁾³²⁾も末梢血中の peroxidase 陽性白血球に存在する Ki-M4 抗原が FDC に共通していることを述べ, Reynes ら²⁶⁾は CD11b 陽性であるとして myeloid/histiocyte 由来説を支持している。更に, Carbone ら³³⁾³⁴⁾は FDC の一部が CD14 陽性であるとしている。しかし, 今回の著者らの検索では, CD11c については明確な染色態度が決定できなかったものの, 一連の myeloid/histiocyte 系マーカーにおいて DRC 1 と一致した陽性所見は認められず, 上述のような見解は確認できなかった。

FDC の S100 蛋白に対する染色性は, 陽性とする報告^{35)~40)}が多い。S100 蛋白には 3 種類のサブユニット α - α (S100ao), α - β (S100a), β - β (S100b) があることが知られており, その中の S100b に関して Tanaka³⁹⁾は FDC に陽性, Carbone ら^{35~37)}, 高橋

ら³⁸⁾も胚中心内の FDC 様の細胞に陽性であったとしている。また, Cocchia ら⁴¹⁾はラットリンパ組織内の FDC に陽性, 今井²⁹⁾はヒト以外の哺乳動物(ラット, マウス, ウシ, ヤギ, ブタ)のいずれにおいても, FDC は S100 陽性であったとしている。しかし, 今回の検索では必ずしも常に陽性ではなく, 症例によっては全く染まらないものも認められた。このような場合でも, 副皮質の IDC (interdigitating reticulum cell) や神経線維の一部は明瞭に陽性を示しており, 単に sensitivity の問題だけでは説明がつかない。あるいは, FDC の何らかの functional phase と関連している可能性も考えられ, S100 蛋白そのものの機能や発現と共に更に検討が必要であろう。

HLA-DR については, FDC に陽性とするもの⁴²⁾⁴³⁾, 陰性とするもの⁴⁴⁾両方の報告があり, いまだに論争されているようである。今回の著者らの染色では OKIa-1 (Ortho Diagnostics) 及び HLA-DR (Dakopatts) の両方の抗体を用いたが, 濾胞内に一致して淡い陽性像を認めたものの DRC-1 等の陽性

Fig.7 RHにおけるFDC (F)の電顕像

不規則な突起状に胞体を伸ばし、迷路様構造(L)が豊富に認められる。図は、核小体が明瞭な単核のFDCである。枝分かれした突起の先には、デスモゾーム(→)が認められる。挿入図はその強拡大像である。(酢酸ウラン、クエン酸鉛二重染色。x2500;挿入, x17000)

像に比べると明瞭ではなく、周囲の胚中心細胞の陽性像と区別がつかないこともあった。HLA-DRのようなclass II MHC (major histocompatibility complex)抗原は、特にT細胞への抗原提示機能に大きく関与しており、その有無は本細胞の機能を知る上で極めて重要であると思われ、今後の検討が期待される。

2. 反応性濾胞と腫瘍性濾胞におけるFDC

濾胞性リンパ腫の腫瘍性濾胞におけるFDCの存在については、文献的にこれまで若干の報告が見られる。Levineら⁵⁾は、電顕的な観察によって反応性濾胞におけるFDCと同様の形態のデスモゾームを有するFDCを腫瘍性濾胞内に見い出している。これらFDCについてはSaidら⁴⁵⁾は、腫瘍性濾胞内のFDCに見られるデスモゾームの数が反応性濾胞に見られるFDCに比してかなり少ないとしている。また、Rademakerら⁴⁶⁾は、反応性濾胞のFDCに比して胞体突起の幅が広く、核膜の陥入が目立たなくなると核の形は規則的になり、迷路様構造は粗にな

ってきている、などとしている。免疫組織学的には、Stein・Gordesら⁶⁾が、胚中心細胞由来のリンパ腫におけるFDCは、R4/23(DRC-1), T_ul, CD35に陽性、補体成分C3b, sIgは一部の症例にかすかに陽性、と述べている。また、Carboneら³³⁾³⁴⁾及びManconiら⁴⁷⁾は、B細胞性リンパ腫内のFDCのimmunophenotypeのheterogeneityを示唆している。

今回の著者らの検討でも、腫瘍性濾胞内には、反応性濾胞内のFDCとほぼ同様の免疫組織学的phenotypeを示すFDCが存在することが確認された。そして、一部の腫瘍性濾胞ではIgM, IgEの網状陽性像や補体諸成分の沈着が認められた。これは、このような細胞が免疫複合体捕捉能を有することを示すものと考えられ、機能的にもある程度分化したFDCの存在が示唆された。また、電顕的観察によってもFDCに類似した細胞の存在が認められた。しかし、腫瘍性濾胞では、DRC-1, CD35の陽性像が反応性濾胞ほど均一ではなく、特に、癒合傾向を示す大きな濾胞では中心部の染色性が減じており、免疫

Fig.8 FLにおけるFDC(F)の電顕像 このFDCは核小体が明瞭である。RHのFDCに比べると、やや迷路様構造が減少しているようであるが、複雑な胞体突起は明らかである(酢酸ウラン、クエン酸鉛二重染色。x30000)。

グロブリンに対しても反応性濾胞では多くの場合IgD以外の各種の沈着が高率にみられたが、腫瘍性濾胞の場合は、わずかな割合でIgMやIgEの沈着が見られたにすぎなかった。このことは、腫瘍組織内であるために免疫複合体への曝露が減少している可能性も否定はできないが、その形態的变化を考慮すると、腫瘍性濾胞に存在するFDCの機能が反応性濾胞におけるFDCの機能に比べて充分なものではないことを示すものと考えられる。

以上より、濾胞性リンパ腫の腫瘍性濾胞内にもFDCが介在することは確かであるが、その分布や機能は反応性濾胞内のFDCとは幾分異なっており、それが濾胞構造の乱れや免疫組織学的性質の変化として現れていると考えられる(Tab.4)。

著者らは、今回検索した全ての濾胞性リンパ腫の拡張腫大した腫瘍性濾胞に一致してFDCの存在を認めた。このことはFDC自身も腫瘍の増殖に応じて増加しているものと考えられ、その発生を考える上で極めて興味深い。Carboneら³⁷⁾は、胚中心細胞由来のリンパ腫、mantle zone由来のリンパ腫では、

腫瘍細胞の微小環境によるFDCの反応性の増加が見られるとしており、Okaら⁴⁸⁾は、mantle zone lymphomaから濾胞性リンパ腫に進展した1例を挙げ、FDCが濾胞性リンパ腫の腫瘍細胞によって新しく誘導されると述べている。今回の結果は、FDCが増加するという点でこの考え方を支持するものといえよう。一方、Moriら⁴⁹⁾は、特にsmall cleaved cellがこのFDCの増加を促すと考えているようであるが、今回我々は検索したいずれの組織型でもFDCの増生を認めており、small cleaved cellのみがFDCの増加を促進させるのかどうかについては、更に検討の余地があろう。

対照として用いた結節性構造を有するリンパ芽球性リンパ腫は、Ioachimらのいうpseudo nodular patternを呈するT cell lymphoma⁵⁰⁾と考えられるが、このような症例ではその結節性構造の中にFDCの介在は見られなかった。このことは、FDCの増加にはT細胞ではなくB細胞が主体的に影響することを示していると考えられる。

3. FDCとリンパ腫の進展

Fig.9 DLに認められた細網細胞様細胞(*)

一部陥凹を有する euchromatic な核, やや発達した粗面小胞体など, FDC に類似した細胞内小器官の分布を示すが, 胞体突起及び迷路様構造は認められない (酢酸ウラン, クエン酸鉛二重染色。x3000)。

濾胞性リンパ腫の一部がびまん性リンパ腫に移行する⁹⁾ことは Woda⁸⁾が報告しており, 渡辺³⁾も, 大細胞型になると濾胞構造がこわれてびまん化していく, としてその変化を支持している。今回の検索に用いた10例のびまん性リンパ腫のうち1例は, 以前の生検で濾胞性リンパ腫と診断されていたものであり, 他にも不完全ながら濾胞様とも見なしうる構造を認めたものが2例あったことは先に述べた。これらの症例は, いずれも濾胞性リンパ腫からびまん性リンパ腫への移行途中にある状態と考えられる。

文献的に, びまん性リンパ腫における DRC-1 陽性例は Mori ら⁴⁹⁾や Mikata ら⁵¹⁾⁵²⁾の報告がある。今回の著者らの検索では, 濾胞性リンパ腫からびまん性リンパ腫への移行例も含めて, リンパ腫組織内での DRC-1 陽性領域は, 巣状に認められる場合と痕跡的に認められる場合とに大別されたが, 腫瘍組織全体にわたる陽性像は認められなかった。これらの領域では, 免疫組織学的に免疫複合体の沈着を示す免疫グロブリンや補体成分の明瞭な陽性像は見ら

れなかったし, 超微形態学的にもびまん性リンパ腫組織内には反応性濾胞及び腫瘍性濾胞内において観察されたような FDC は存在せず, 粗面小胞体やミトコンドリアなどいくつかの細胞内小器官が FDC に似た分布を示す細網細胞様の細胞が, 線維に密着するように存在していたにすぎなかった。また, 検索した限りその細胞にデスモゾーム様の構造は殆ど認められず, FDC の特徴とされる樹枝状の胞体突起や迷路様構造なども見られなかった。したがって, たとえ濾胞中心細胞由来と考えられている, いわゆる follicular center cell lymphoma のようなものであっても, それがびまん性に増生した場合は FDC の増加は起こり得ないことを示しているといえる。すなわち, このことは, FDC の増加とその機能および形質の発現には B 細胞の無制限の増生ではなく, ある限られた範囲での増生が必要なのではないかと推論される。

FDC の発生, 分化については, まだ多くのことが解明されていないのが現状であるが, 前田²⁵⁾は, 発生

Tab.3 ANTIGEN PROFILE OF FDC

	Gerdes (1983)	Imai (1986)	Carbone (1988)	Author
FDC specific :				
DRC-1		++	++	++
R4/23	++			
Compl. components :				
C1q		++		+
C3b	+			
C3d		++		+
C5				+
Compl. receptors :				
CD35 (CR1)	++	++		++
CD21 (CR2)		++		++
CD11b (CR3)		-		-
B cell antigens :				
CD20 (B1)			++	+ ?
Tü1	+			
T cell antigens :				
CD5 (Leu1)	-			-
CD8 (Leu2a)	-			-
CD4 (Leu3a)	-			-
CD57 (Leu7)				-
Myeloid/histiocytic antigens :				
CD15 (LeuM1)				-
CD14 (LeuM3)			+	-
CD11c (LeuM5)				+ ?
Lysozyme	-			-
α_1 -anti-trypsin	+			-
α_1 -antichymo-trypsin	+			-
Ferritin				-
Ia-like antigens :				
HLA-DR				+ ?
Tü35	+ ?			
S100 protein :			+ / -	+ / -
Immunoglobulins :				
IgG	++	++		+
IgA	++	+		+
IgM	++	++		+
IgD	-	-		-
IgE		-		+
κ	+			
λ	+			
CD23 :				
(Fc- ϵ receptor)				++

++ : strong~moderate

+/- : positive or negative

- : negative

+ : weak, but distinct

+ ? : doubtly positive

blank : not examined

Tab.4 IMMUNOHISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FDC
IN REACTIVE LYMPH NODE AND FOLLICULAR
LYMPHOMA

	Reactive	Follicular lymphoma
FDC-specific:		
DRC-1	++	++~+
Compl. components:		
C1q	+	+
C3d	+	+
C5	+	+
Compl. receptors:		
CD35 (CR1)	++	++
CD21 (CR2)	++	++
CD11b (CR3)	-	-
B cell antigen:		
CD21 (B1)	+	+
T cell antigens:		
CD5 (Leu1)	-	-
CD8 (Leu2a)	-	-
CD4 (Leu3a)	-	-
Myelo/histiocytic antigens:		
CD15 (LeuM1)	-	-
CD14 (LeuM3)	-	-
CD11c (LeuM5)	+	+
Lysozyme	-	-
α_1 -antitrypsin	-	-
α_1 -antichymotrypsin	-	-
Ferritin	-	-
Ia-like antigen:		
HLA-DR	+	+
S100 protein:	+/-	-
CD23 (Fc- ϵ receptor):	++	++

Symbols were explained in Tab.3.

学的な観察により FDC の分化に B 細胞の介在を示唆している。今後、このような悪性リンパ腫における FDC の詳細な研究は、FDC の動態の解明に手がかりを与えるものとして重要である。また、濾胞性リンパ腫からびまん性リンパ腫に進展した例を含めて、既存の FDC のリンパ腫の進展にともなう運命、その分布パターンと臨床的予後との関係も興味深く、更に各症例の臨床的事項を加味した検討が必要であろう。

結 語

11例の濾胞性リンパ腫における FDC (follicular dendritic cell) の分布、免疫組織学的性状及び超微形態について、反応性リンパ節10例、びまん性リンパ腫 (follicular center cell lymphoma) 10例、及び結節性構造を呈する T 細胞リンパ芽球性リンパ腫 1 例と比較検討し、以下に示す結論を得た。

1) 濾胞性リンパ腫の腫瘍性濾胞内に存在する FDC

は、反応性濾胞において見られる FDC とほぼ同様の免疫組織学的形質を有し、不完全ながらも免疫複合体捕捉能を有することが示唆された。

- 2) 濾胞性リンパ腫からびまん性リンパ腫への進展による DRC-1 陽性を指標とした FDC の分布域の減少は、濾胞性リンパ腫に存在する FDC が腫瘍細胞の増生によって形態、性質ともに変化したためである可能性が示唆された。
- 3) びまん性リンパ腫の腫瘍組織内では、免疫複合体捕捉能を有する細胞は確認できず、電顕的にも反

応性濾胞あるいは腫瘍性濾胞に見られたような FDC は認められなかった。

- 4) T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫では、結節性構造を呈するにも関わらず、FDC の介在は認められなかった。

なお、本論文の内容の一部は、第27回日本網内系学会(1987, 神戸), 及び第24回国際網内系学会(1987, Hawaii) において発表した。

文 献

- 1) Jaffe ES, Shervach EM, Frank MM, Berard CW, Green I: Nodular lymphoma-Evidence for origin from follicular B lymphocytes. *N Engl J Med* 290: 813-819, 1974
- 2) 渡辺昌: 日本人の悪性リンパ腫. *日本臨床* 38: 2774-2787, 1980
- 3) 渡辺昌: リンパ節生検. 文光堂 東京 pp141-147, 1985
- 4) 渡辺昌: 悪性リンパ腫の超微形態像. *細胞* 9: 298-310, 1977
- 5) Levine GD, Dorfman RF: Nodular lymphoma: An ultrastructural study of its relationship to germinal centers and a correlation of light and electron microscopic findings. *Cancer* 35: 148-164, 1975
- 6) Stein H, Gerdes J, Mason DY: The normal and malignant germinal centre. *Clinics in Haematology* 11: 531-559, 1982
- 7) Peters JPI, Redemakers LHPM, Roelofs JMM, de Jong D, van Unnik JAM: Distribution of dendritic reticulum cells in follicular lymphoma and reactive hyperplasia. *Virchows Archiv B* 46: 215-228, 1984
- 8) Woda BA, Knowles II DM: Nodular lymphocytic lymphoma eventuating into diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer* 43: 303-307, 1979
- 9) 清水史郎, 紺田進: B cell malignancy. *日本臨床* 41: 2548-2554, 1983
- 10) 須知泰山, 若狭治毅, 三方淳男, 難波紘二, 菊池昌弘, 森茂郎, 毛利昇, 渡辺昌, 社本幹博, 田島和雄, 張ヶ谷健一, 桐野有爾, 高木敦三, 福永真治, 板垣哲朗, 松田幹夫: 非ホジキンリンパ腫病理組織診断の問題点-新分類の提案. *最新医学* 34: 2049-2062, 1979
- 11) Isobe Y, Chen ST, Nakane PK: Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium. I. Improvements in the peroxidase-labeled antibody method for application to study of human intestinal mucosa. *Acta Histochem Cytochem* 10: 161-171, 1977
- 12) Graham, JR. RC, Karnovsky MJ: The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: Ultrastructural cytochemistry by a new technique. *J Histochem Cytochem* 14: 291-302, 1966
- 13) 山川光徳: 甲状腺組織内リンパ濾胞の機能と構造に関する免疫組織化学的研究. *日網会誌* 25: 15-32, 1985
- 14) Taylor CR: Immunoperoxidase techniques. *Arch Pathol Lab Med* 102: 113-121, 1978
- 15) 森茂郎, 若狭治毅, 田島和雄, 菊池昌弘, 三方淳男, 毛利昇, 難波紘二, 渡辺昌, 須知泰山: 濾胞性リンパ腫の再検討. *日網会誌* 21: 161-169, 1981
- 16) Naiem M, Gerdes J, Abdulaziz Z, Sunderland CA, Allington MJ, Stein H, Mason DY: The value of immunohistological screening in the production of monoclonal antibodies. *J Immunol Meth* 50: 145-160, 1982
- 17) Naiem M, Gerdes J, Abdulaziz Z, Stein H, Mason DY: Production of a monoclonal antibody reactive with human dendritic reticulum cells and its use in the immunohis-

- tological analysis of lymphoid tissue. *J Clin Pathol* 36:167-175, 1983
- 18) Johnson GD, Hardie DL, Ling NR, MacLennan ICM: Human follicular dendritic cells (FDC): a study with monoclonal antibodies (MoAb): *Clin Exp Immunol* 64:205-213, 1986
 - 19) Noro N, Yoshioka A, Adachi M, Yasuda K, Masuda T, Yodoi J: Monoclonal antibody (H107) inhibiting IgE binding to FC- ϵ R (+) human lymphocytes: *J Immunol* 137:1258-1263, 1986
 - 20) Nossal GJV, Abbot A, Mitchell J, Lummus Z: Antigens in immunity. XV, Ultrastructural features of antigen capture in primary and secondary lymphoid follicles. *J Exptl Med* 127:277-289 (plate s43-50), 1968
 - 21) Imai Y, Terashima K, Matsuda M, Dobashi M, Maeda K, Kasajima T: Reticulum cell and dendritic reticulum cell-Origin and function. *Recent Adv Res* 21, 22:51-81, 1983
 - 22) Gerdes J, Stein H: Complement (C3) receptors on dendritic reticulum cells of normal and malignant lymphoid tissue. *Clin Exp Immunol* 48:348-352, 1982
 - 23) Gerdes J, Stein H, Mason DY, Ziegler A: Human dendritic reticulum cells of lymphoid follicles: Their antigenic profile and their identification as multinucleated giant cells. *Virchows Archiv B* 42:161-172, 1983
 - 24) 土橋陸夫, 寺嶋一夫, 今井大: リンパ小節内樹枝状細胞の起源と抗原捕捉機能に関する電顕的研究, *日網会誌*23: 249-259, 1983
 - 25) 前田邦彦: Follicular dendritic cell (FDC) の分化と機能に関する細胞学的研究, *日網会誌*26: 85-104, 1986
 - 26) Reynes M, Aubert JP, Cohen JHM, Audouin J, Tricottet V, Diebold J, Kazatchkine MD: Human follicular dendritic cells express CR1, CR2, and CR3 complement receptor antigens. *J Immunol* 135:2687-2694, 1985
 - 27) Imai Y, Yamakawa M, Masuda A, Sato T, Kasajima T: Function of the follicular dendritic cell in the germinal center of lymphoid follicles: *Histol Histopathol* 1: 341-353, 1986
 - 28) 笠島武, 増田昭博, 佐藤隆司, 山川光徳, 山田幸雄, 島田誠, 岡田典子, 今井大: リンパ濾胞胚中心内樹枝状細胞の免疫組織化学的検討, *病理と臨床*4: 1201-1212, 1986
 - 29) 今井大: 消化器と網内系, *消化器と免疫*17: 1-17, 1986
 - 30) 増田昭博, 笠島武, 山川光徳, 今井大: Fc ϵ リセプターのリンパ濾胞内分布の意義, *日網会誌*27: 73-83, 1987
 - 31) Parwaresch MR, Radzum HJ, Hansmann M-L, Peters K-P: Monoclonal antibody Ki-M4 specifically recognizes human dendritic reticulum cells (follicular dendritic cells) and their possible precursor in blood. *Blood* 62:585-590, 1983
 - 32) Parwaresch MR, Radzun HJ, Feller AC, Peters K-P, Hansmann M-L: Peroxidase-positive mononuclear leukocytes as possible precursors of human dendritic reticulum cells. *J Immunol* 131:2719-2725, 1983
 - 33) Carbone A, Poletti A, Manconi R, Gloghini A, Volpe R: Heterogeneous in situ immunophenotyping of follicular dendritic reticulum cells in malignant lymphomas of B-cell origin. *Cancer* 60:2919-2926, 1987
 - 34) Carbone A, Manconi R, Poletti A, Volpe R: Heterogeneous immunostaining patterns of follicular dendritic reticulum cells in human lymphoid tissue with selected antibodies reactive with different cell lineages. *Hum Pathol* 19:51-56, 1988
 - 35) Carbone A, Poletti A, Manconi R, Volpe R, Santi L: Demonstration of S-100 protein distribution in human lymphoid tissues by the avidin-biotin complex immunostaining method. *Hum Pathol* 16:1157-1164, 1985
 - 36) Carbone A, Manconi R, Poletti A, Volpe R, Santi L: S-100 protein immunostaining in cells of dendritic morphology within reactive germinal centers by ABC immunoperoxidase method. *Virchows Archiv A* 406:27-32, 1985
 - 37) Carbone A, Manconi R, Poletti A, Colombatti A, Tirelli U, Volpe R: S-100 protein, fibronectin, and laminin immunostaining in lymphomas of follicular center cell origin. *Cancer* 58:2169-2176, 1986
 - 38) Takahashi, K: Detection of S-100 protein β

- subunit immunoreactivity in dendritic cells in germinal centers of human lymph nodes. *Hum pathol* 17: 971, 1986
- 39) Tanaka Y: Immunocytochemical study of human lymphoid tissues with monoclonal antibodies against S-100 protein subunits. *Virchows Archiv A* 410: 125-132, 1986
 - 40) Vanstapel M-J, Gatter KC, de Wolf-Peters C, Mason DY, Desmet VD: New sites of human S-100 immunoreactivity detected with monoclonal antibodies. *Am J Clin Pathol* 85: 160-168, 1986
 - 41) Cocchia D, Tiberio G, Santarelli R, Michetti F: S-100 protein in "follicular dendritic" cells of rat lymphoid organs. *Cell Tissue Res* 230: 95-103, 1983
 - 42) Heinen E, Lilet-Leclercq C, Mason DY, Stein H, Boniver J, Radoux D, Kinet-Denoel C, Simar LJ: Isolation of follicular dendritic cells from human tonsils and adenoids. Immunocytochemical characterization. *Eur J Immunol* 14: 267-273, 1984
 - 43) Freemont AJ, Matthews S, Stoddart RW, Jones CJP: The distribution of cells of the monocytic-lineage in reactive lymph nodes and non-Hodgkin's lymphomata. Characterization using protein histochemistry, lectin binding and monoclonal antibodies. *J Pathol* 146: 139-150, 1985
 - 44) Mandel TE, Phipps RP, Abbot A, Tew JG: The follicular dendritic cell: Long term antigen retention during immunity. *Immunological Rev* 53: 29-59, 1980
 - 45) Said JW, Hargreaves HK, Pinkus GS: Non-Hodgkin's lymphomas: An ultrastructural study correlating morphology with immunologic cell type. *Cancer* 44: 504-528, 1979
 - 46) Rademakers LHPM, Peters JPJ, van Unnik JAM: Histiocytic and dendritic reticulum cells in follicular structures of follicular lymphoma and reactive hyperplasia. *Virchows Archiv B* 44: 85-98, 1983
 - 47) Manconi R, Poletti A, Volpe R, Sulfaro S, Carbone A: Dendritic reticulum cell pattern as a microenvironmental indicator for a distinct origin of lymphoma of follicular mantle cells. *British J Haematol* 68: 213-218, 1988
 - 48) Oka K, Mori N, Kojima M, Miyamoto T: A case report of mantle zone lymphoma progressing into follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol* 86: 220-224, 1986
 - 49) Mori N, Oka K, Kojima M: DRC antigen expression in B-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol* 89: 488-492, 1988
 - 50) Ioachim HL, Finkbeiner JA: Pseudonodular pattern of T-cell lymphoma. *Cancer* 45: 1370-1378, 1980
 - 51) 三方淳男, 鈴木裕: 悪性リンパ腫における間質反応の意義—免疫組織化学的解析—. *臨床免疫* 19(Suppl. 11): 176-182, 1987
 - 52) Mikata A, Suzuki H, Ohkawa H: Immunohistochemical studies on B cell lymphoma with special reference to T cell infiltration and its significance as a prognostic factor. *Acta Pathol Jpn*: 47-58, 1988