特 別 講 演

マクロファージ

マクロファージの腫瘍と増殖症について
—病理学からの一考察—

高橋 潔*

Summary

マクロファージとその前駆細胞由来の腫瘍ならびに増殖症を①単球系（単球白血病，骨髓単球性白血病など），②マクロファージ・組織球系（組織球肉腫，histiocytic medullary reticulosis ないし悪性組織球症など），③Langerhans 細胞・interdigitating cell 系（Langerhans 細胞肉腫，interdigitating cell sarcoma，histiocytosis X など）とに分け，これらの疾患を逐一概述した。さらにこれらの腫瘍ないし増殖症をマクロファージの脱分化とみなす観点から著者らの行っているマクロファージの個体発生に関する研究成績をもとに考察を加えた。最後に，悪性線維性組織球腫（MFH）について著者らがラットに作製した MFH の実験成績を提示し，検討を加えた。

はじめに

近年マクロファージに関する研究が飛躍的に進歩し，その細胞性状が明らかにされ，ことに van Furth ら (1972)¹⁾ の単核性食細胞系 (mononuclear phagocyte system, MPS) の提唱以来マクロファージは骨髓起源の単球系細胞に由来するという考えが一般に容認されるに至っている²⁾。これに対し，最近では Langerhans 細胞や interdigitating cell は T リンパ球との機能的関連上特殊に分化したマクロファージの subpopulation として位置づけられ，マクロファージにおける subpopulation とともにその heterogeneity の問題が大きくクローズアップしてきている³⁾。これに呼応して今日ではマクロファージの subpopulations に由来する腫瘍や増殖症の存在が明らかにされつつある^{4)~6)}。

本講演ではこれらマクロファージの subpopulations と対応させながらマクロファージ由来の腫瘍ならびに増殖症について概述し，その前駆細胞由来の腫瘍についても問題点に触れながら概要を明らかにする。次いで，これらの腫瘍ならびに増殖症についてわれわれが行っているマクロファージの研究成績をもとに個体発生学的立場から考察を加える。最後に帰属ならびに本態が未解決の悪性線維性組織球腫についてわれわれが試みている実験成績を紹介し，若干の考察を加えたい。

* Kiyoshi TAKAHASHI: 熊本大学病理学第二講座

1. マクロファージとその前駆細胞の腫瘍ならびに増殖症

表 1 はマクロファージとその前駆細胞の腫瘍ならびに原因不明の増殖症を単球系細胞、マクロファージ・組織球系、Langerhans 細胞・interdigitating cell 系の 3 群に分けて、それぞれに属する腫瘍ならびに原因不明の増殖症を示したものである。これらの増殖症の中に腫瘍性増殖との判別が困難なものや反応性増殖とみなされるものも包括され、後者には感染性原因や代謝異常が推定されるものもある。

1) 単球系腫瘍（単球性白血病）

まずマクロファージの前駆細胞として容認されている単球系細胞の腫瘍について述べる。これはほとんど白血病の形を取り、単球性白血病として知られているが、まれに白血病の形を取らず、腫瘍形成をきたす単球性肉腫も存在する。周知のごとく、単球性白血病には単球系白血病細胞からなる単球白血病 (monocytic leukemia) と、これに骨髄性白血病細胞の出現を伴う骨髄単球性白血病 (myelomonocytic leukemia) とがあり、急性型は FAB 分類⁷⁾ によって M_5 と M_4 とに分けられ、 M_5 はさらに未分化型 (M_{5a}) と分化型 (M_{5b}) とに区別される。さらに骨髄単球性白血病には亜急性型や慢性型が存在する^{7)~9)}。

今日単球性白血病の診断には数多くのモノクローナル抗体が開発され、利用されている。しかし、その多くは単球のみならずそのほかの細胞種を認識し、ことに顆粒球系との判別が困難なものが多く、必ずしも診断上有用な手段とはなっていない。むしろ酵素組織化学的に α -naphthyl butyrate esterase (ANBE) 染色と α -naphthol ASD-chloroacetate esterase 染色による識別が現在でも用いられている。しかし、ANBE 染色にしても赤芽球やリンパ球にも陽性像が出現する。そのほか Fc レセプター、C3 レセプター、表面免疫グロブリンなどの表面マーカー、免疫貪食能、異物貪食能、ガラス付着能、遊走能、殺菌能、リゾチーム分泌能、コロニー形成能などの機能的追求も行われている⁹⁾。

超微形態学的に M_{5a} は芽球様白血病細胞からなり、核はおおむね類円形、ときに陥凹のみ

表 1. マクロファージとその前駆細胞の腫瘍ならびに増殖性疾患

a. 単球系		familial erythrophagocytic reticulosis
単球白血病	急性型 (M_5)	virus-associated hemophagocytic syndrome
	低分化型 (M_{5a})	multicentric reticulohistiocytosis
	分化型 (M_{5b})	reticulohistiocytoma
	(慢性型)	
骨髄単球性白血病	急性型 (M_4)	c. Langerhans 細胞・interdigitating cell 系
	亜急性型	Langerhans 細胞肉腫
	慢性型	interdigitating cell sarcoma
単球性肉腫		histiocytosis X
		Letterer-Siwe 病
b. マクロファージ・組織球系		Hand-Schüller-Christian 病
組織球肉腫		骨の好酸球性肉芽腫
	histiocytic medullary reticulosis	congenital self-healing reticulohistiocytosis
悪性組織球症		sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy
familial hemophagocytic reticulosis		

られるものもあり、明瞭な核小体を有し、原形質に乏しい。ペルオキシダーゼ (PO) 反応は陰性のもののほか、顆粒にのみ陽性、さらに核周、粗面小胞体、Golgi 装置に陽性のものもみられ、van Furth ら (1975) は核胞体比が 1 以上のものを単芽球と定義している¹⁰⁾。しかし、これは early promonocyte との鑑別上問題がある。芽球様細胞の顆粒は初め酸ホスファターゼ反応のみ陽性で、やがて PO 活性が出現する。M_{5b} では前単球、単球に相当する白血病細胞が出現し、概して正常人骨髓の単球系細胞より分葉傾向が顕著で、これは個体発生上卵黄囊造血期から肝造血期前半の未熟単球系細胞にみられる現象に符合する。したがって、単球白血病はこういった時期の細胞性格を反映しているものと思われる。ときには核の分葉が強く、一見 Sézary 細胞を彷彿させる。一般に 骨髓内の白血病細胞は末梢血中のそれよりも未熟のものが多。EA ロゼット形成試験や免疫食食、ラテックス食食は M_{5a} より M_{5b} の白血病細胞に顕著であるが、正常単球よりは微弱である。

骨髓単球性白血病では単球系白血病細胞と骨髓球系白血病細胞との 2 系統が混在してみられることもあれば、白血病細胞が単球系の性格と骨髓球系細胞の性格を同時に保有する細胞がみられ、このことから単球系と骨髓球系とは共通の前駆細胞に由来することが考察される。われわれもこれを LP3-conditioned medium や L-cell 由来のコロニー刺激因子で実験的にマウスで確認している¹¹⁾。しかし、両細胞系がどの段階から分かれてくるかについての見解に関しては統一を欠き、単芽球の実在性についての吟味と合わせて今後の重要な課題である。

2) マクロファージ・組織球の腫瘍ならびに増殖症

このカテゴリーには組織球肉腫、悪性組織球症、histiocytic medullary reticulosis, familial hemophagocytic reticulosis, familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis, virus-associated hemophagocytic syndrome とその類縁疾患などがあげられ、これらの腫瘍ならびに増殖症では増殖細胞に少なからず食食像が認められる点で共通している。これらの腫瘍ないし増殖症では疾患や症例によって差異がみられるが、リゾチーム、non-specific carcinoembryogenic antigen (NCA), α_1 -antichymotrypsin, α_1 -antitrypsin, S-100 蛋白 (α サブユニット), PHM 2, PHM 3, FMC 32, Leu-M 3, Mo 2, HLA-DR, C3bR, CR 1 などが陽性で、OKM 1, Ki-M 1, Ki-M 6 によっても同定可能である。

組織球肉腫はかつて赤崎(1953)¹²⁾によって細網肉腫の分化型において組織球型として位置づけられたもので、小島(1976)¹³⁾は組織球肉腫 (histiocytic sarcoma) と名づけ、組織球由来の悪性肉腫とみなし、独立疾患として位置づけた。Lukes & Collins (1974)¹⁴⁾ の true histiocytic lymphoma もこれに相当する。腫瘍はリンパ節、骨髓、胃腸管壁に好発し、類円形の腫瘍細胞が単調に増殖し、核胞体比は大きく、核小体を認め、核は淡明であるが、症例によっては多形性の著しいものもあり、巨細胞と混じることもある。著者はこれを monomorphic, pleomorphic の 2 型に分けた。時折原形質内には食食像がみられ、赤血球食食も観察される。超微形態上細胞は未熟で、個体発生上卵黄囊に初発する原始マクロファージに類似性を求めることができる。

Histiocytic medullary reticulosis は Scott & Robb-Smith (1939)¹⁵⁾によって提唱された組織球の増殖性疾患で、造血器系を系統的に冒し、赤血球を主とする血球や核片の食食が顕著な成熟組織球とその前駆細胞である未熟組織球 (prohistiocyte), ならびに Reed-Sternberg 巨細胞や骨髓巨核球類似の多核性巨細胞をまじえた特異な組織像を呈し、一見 Hodgkin 病を彷彿

させる。これに対し、その後提唱された Rappaport ら (1965, 1972)¹⁶⁾¹⁷⁾ の malignant histiocytosis の概念によると、腫瘍細胞はマクロファージないし組織球の細胞性状を示し、貪食能、異型性、単離状増殖を示し、形質細胞の混在がみられ、被膜への浸潤をきたさないものと定義され、histiocytic medullary reticulosis の組織学的特徴は失われるところとなった。その結果、その後本症には雑多な症例が包括され、本症の疾患の独立性に疑義がもたれるに至ったのである¹⁷⁾。これらの症例のうち明らかに反応性増殖とみなされるものは本症から除外する必要がある。

Robb-Smith(1978)¹⁹⁾の主張するごとく、疾患の独立性の点からは病理組織学的に histiocytic medullary reticulosis の規定に従って診断すべきであろう。しかし、その基準に符合しない症例の存在することも事実であって、こういった症例は悪性組織球症として位置づけられる(小島 1976)¹⁸⁾。渡辺ら(1983)²⁰⁾はその中に貪食が顕著でなく、リゾチーム、NCA、 α_1 -antichymotrypsin 染色陰性で、S-100 蛋白陽性の症例が存在することを主張している。著者はこれらの症例を後述する Langerhans 細胞・interdigitating cell 系の増殖症として取り扱うことにしたい。

上述したごとく、病理組織学的基準に差こそあれ、histiocytic medullary reticulosis と悪性組織球症とはともに未熟組織球から貪食の顕著な成熟組織球までマクロファージ由来の増殖細胞からなる点で、組織球肉腫とは異なる。悪性組織球症の中には組織球肉腫へ進展した症例があり、本症の増殖細胞は腫瘍性性格に近い状態とみなされる。

Familial hemophagocytic reticulosis と familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis は常染色体劣性遺伝の形式を取り幼少児に発症、造血器系を主体に血球貪食の顕著な成熟組織球ないしマクロファージが系統的に増殖する家族性疾患である。両者の本態についての異同に関しては今日なお議論があるが、後者はリンパ球浸潤を伴う点で前者と異なる²¹⁾。後者に類似したマクロファージないし組織球の増殖とリンパ球の浸潤からなる疾患には常染色体劣性遺伝を取り、幼少児に発症する Chédiak-Higashi 病がある。いずれも致死的経過を辿る予後不良の疾患である²¹⁾。

これに対し、血球貪食の著しい組織球が造血器系に増生し、主に成人に発症、非家族性で、しかも良性かつ一過性の経過を辿る疾患が最近明らかにされ、virus-associated hemophagocytic syndrome とよばれている。これには EV ウイルス感染のほかに風疹によるものがあり、ウイルス感染以外にも結核症、細菌感染、真菌症、ブルセラ症、レイシュマニア症、Q熱などの感染症にも随伴することが明らかにされ、さらに腫瘍や薬物中毒にもみられる。著者はこういった原因が明確でない6剖検例を検討した。マクロファージないし組織球の増殖は反応性のもので、全身系統的に発現し、肝病変が著しい。

Multicentric reticulohistiocytosis は関節やその周囲ならびに皮膚を冒す系統的な組織球の増殖症で、成人に発症、慢性に経過し、磨りガラス状の原形質を有する多核巨細胞と紡錘形細胞の増殖によって特徴づけられる。増殖細胞は貪食像に乏しいが、S-100 蛋白染色陰性、リゾチーム染色陽性である。電顕的に多量の高電子密度の脂質顆粒が観察され、これらは組織化学的にコレステロール、リン脂質などの中性脂質とみなされる。類縁疾患に良性の経過を辿る reticulohistiocytoma あるいは reticulohistiocytosis とよばれる孤立性限局性組織球増殖症がある。しかし、これらは腫瘍性増殖というよりはむしろ組織球の反応性増殖とみなされ、multicentric reticulohistiocytosis は脂質代謝異常との関連が重視される⁵⁾。

そのほか familial reticuloendotheliosis with eosinophilia (Omen 病) や X-linked recessive

lymphoproliferative disorder (Duncan 病) などがあり、免疫不全に随伴したマクロファージないし組織球の全身性反応性増殖症で、後者には血球貪食像が著しい。

3) Langerhans 細胞・interdigitating cell 系の腫瘍ならびに増殖症

このカテゴリーに属する腫瘍ならびに増殖症には Langerhans 細胞肉腫, interdigitating cell sarcoma, histiocytosis X (Letterer-Siwe 病, Hand-Schüller-Christian 病, 骨好酸球性肉芽腫), congenital self-healing reticulohistiocytosis, 一部の悪性組織球症, sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy などあげられる。これらの疾患に共通した細胞性格は一般に貪食能に乏しく, S-100 蛋白, ことにその β サブユニットが陽性で, OKT 6, HLA-DR, T 200 (Ly 5), Leu-3a, Leu-6, OKT 4, My-7, Ki-M 1 などによっても同定され, これらのマーカーによって前述したマクロファージ・組織球系の腫瘍ないし増殖症と鑑別が可能である。

Langerhans 細胞肉腫 (Langerhans cell sarcoma) は成人に発症し, 皮膚やリンパ節などに腫瘍を形成し, 経過中転移を起こすまれな悪性腫瘍である。腫瘍細胞は切れ込みの著しい核を有し, euchromatic で, 核小体が明瞭である。原形質は S-100 蛋白陽性で, 電顕的に Birbeck 顆粒類似の構造が検出される⁵⁾²²⁾。こういった症例は従来組織球肉腫として報告されてきたが, Langerhans 細胞肉腫として位置づけられるべきものであり, 症例の集積による検索が待たれる。

Interdigitating cell sarcoma は最近 Feltkamp ら(1981)²³⁾, van Heerde ら(1983)²⁴⁾, Lennert ら (1984)²⁵⁾ によって悪性リンパ腫の中に見出され, interdigitating reticulum cell sarcoma とよばれている。本邦では名大病理の中村ら (1987)²⁶⁾によって第1例が報告され, 著者は報告者のご好意で本例を検索する機会を許された。Interdigitating cell は Langerhans 細胞と同族の細胞とみなされ, 細網細胞とは別種の細胞であってマクロファージの一種と考えられる。このことから reticulum を取り, interdigitating cell sarcoma とよぶべきであろう。腫瘍細胞は Langerhans 細胞肉腫のそれに類似するが, Birbeck 顆粒が検出されず, 細胞膜の interdigitation が顕著で, 原形質内に tubulovesicular system の発達傾向がみられる。OKT 6, HLA-DR と陽性, 細胞膜上に ATP ase 活性が証明されている。

すでに述べたごとく, 悪性組織球症には種々雑多な症例が包括されているが, その中に非貪食性で, S-100 蛋白, HLA-DR, T 6 などが陽性の増殖細胞からなり, T 細胞性格を示す症例がある。渡辺ら (1983)²⁰⁾ はこういった症例を T-zone histiocyte 由来の悪性組織球症と主張している。これらが Langerhans 細胞の性格を保持しているか, あるいは interdigitating cell 由来のものか, 成人型 Letterer-Siwe 病の異同と合わせて, さらに詳細な検討が必要である。しかし, これらは histiocytic medullary reticulosis や悪性組織球症から分離して Langerhans 細胞・interdigitating cell 系の増殖症として位置づけるのが穏当であろう。

Histiocytosis X は Lichtenstein (1933)²⁷⁾ によって提示された Letterer-Siwe 病, Hand-Schüller-Christian 病, 骨好酸球性肉芽腫の疾患を包括した概念で, 彼はこれらの疾患を単一疾患の異なった病相とみなした。この概念はその後幾多の論争を巻き起こしてきたが, いずれも骨を冒す点で共通しており, これらの疾患における増殖細胞の細胞性状が多く点で Langerhans 細胞・interdigitating cell と類似し, これらのことから今日では histiocytosis X は Langerhans 細胞由来の増殖症として容認されている²¹⁾。しかし, これらの疾患の間には相違点もみられ, Letterer-Siwe 病はほとんど乳幼児に発症し, 造血器や皮膚を主に冒し, 急性の経過を辿る。これに対し, Hand-Schüller-Christian 病は若年者や成人に発症し, 慢性の経過を辿り,

主として臓器組織の間質結合組織や一般結合組織を冒す²¹⁾。骨好酸球性肉芽腫には単発型と多発型とがあり、前者はまれに自然治癒することもあるのに対し、後者は Hand-Schüller-Christian 病類似の病像へと進展することもある²¹⁾。

病理学的には Letterer-Siwe 病の増殖細胞は増殖が顕著で、ときに結節性増殖を示すことがあり、乳幼児型では全経過を通じて細胞性状に変化がみられず、単一な細胞増殖に終始する。もっとも成人型では巨細胞の出現がみられる。著者は本症の32剖検例を検索し、巨細胞型、円形細胞型、貪食型、ヘモジデリン沈着型、黄色腫細胞型を区別したが、こういった組織型は経過中にみられるまれな現象である²⁸⁾。Letterer-Siwe 病には先天性発症を示すものがあり、先天性 Letterer-Siwe 病とよばれる。先天的に発症するもので、自然治癒をきたす congenital self-healing reticulohistiocytosis の増殖細胞はS-100 蛋白陽性、電顕上 Langerhans 細胞顆粒が証明され、先天性 Letterer-Siwe 病の亜型とみなされる。

これに対し、Hand-Schüller-Christian 病の初期病変にみられる細胞増殖は Letterer-Siwe 病に比べて温和で、細胞学的には Letterer-Siwe 病の増殖細胞と類似する。しかし、原形質内には脂質顆粒が多量存在し、これは組織化学的に脂肪酸に富む中性脂質である。やがて病巣には線維芽細胞が増殖し、初期増殖細胞は置換され、コレステロールエステルを多量蓄積した黄色腫細胞の出現を伴って典型的な黄色肉芽腫性病巣を形成する²⁸⁾。骨好酸球性肉芽腫の病巣にみられる増殖細胞にも脂質顆粒が存在する。しかし、多くの場合、黄色肉芽腫性病変はみられない。

このように histiocytosis X に包括される3疾患では増殖細胞の細胞性状についてはおおむね Langerhans 細胞ないしその類縁細胞由来とみなされるが、その増殖状態にはかなりの差異がみられ、これを単に腫瘍性増殖とはみなすことには問題があろう。こういった細胞増殖の発生機序は今日なお明確ではないが、Letterer-Siwe 病では胸腺に低形成がみられ、先天的要因によるT細胞の形成不全と Langerhans 細胞の異常増殖との関連が注目される²¹⁾。

1982 年 Flynn ら²⁹⁾によって提唱された regressing atypical histiocytosis は臨床的に良性の経過を辿るが、再発を繰り返し、皮膚に腫瘍を形成する。本邦では高沢ら(1987)³⁰⁾によって報告され、著者は報告者のご好意で、本例の検索を許された。組織学的に真皮から皮下にかけて結節状増殖を示し、増殖細胞は核異型が高度で、単核性細胞に加え、多核巨細胞をまじえ、好中球を主とする炎症細胞浸潤を伴う。増殖細胞は貪食像に乏しく、増殖細胞の異型性から腫瘍性増殖と反応性増殖の中間的なものと考えられているが、われわれの検索ではリゾチム染色、S-100 蛋白染色のいずれも陰性で、本症の本態についてはさらに詳細な検討が必要である。

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy は Rosai & Dorfman (1969)³¹⁾によって命名された疾患で、頸部リンパ節の塊状髄様腫脹によって特徴づけられ、感染性炎症性病像を示し、増悪寛解を繰り返す、良性の経過を辿る。しかし、死亡することもある。病理学的に頸部リンパ節に特徴的病変がみられ、さらにその他の臓器組織に病変のみられることもある。リンパ節ではリンパ洞の拡張と著しいマクロファージの増殖がみられ、増殖細胞の形態は類上皮細胞、多核性巨細胞、泡沫細胞など多様である。多核性巨細胞にはリンパ球の emperipolesis がみられ、泡沫細胞にはコレステロールエステルを主体とする中性脂質が蓄積し、これら増殖細胞には電顕的に細胞膜の interdigitation が著しく、免疫組織化学的に S-100 蛋白陽性である。本症には EB ウイルス抗体値の上昇のみられることが多く、感染性炎症性要因による反応性増殖とみなされる³²⁾。

2. マクロファージの個体発生からの検討

以上マクロファージとその前駆細胞に由来する腫瘍ならびに原因不明の増殖症について概説したが、これらの腫瘍ならびに増殖症を単球・マクロファージ系由来のものとして一元的に解釈しようという考えが支配的であり、その代表的なものとして Cline & Golde (1973)³³⁾ の分類があげられる。最近では単球・マクロファージ系の腫瘍と Langerhans 細胞・interdigitating cell 系のものとに分けて取り扱われる傾向にある。しかし、これらの分類もまた van Furth ら (1972)¹⁾ の提唱した MPS に由来するという考えに準拠したものが多い。

MPS の概念によると、炎症巣に出現する滲出マクロファージのみならず生体の各所組織内に常在するすべてのマクロファージは骨髓内の前駆細胞に由来し、単芽球が1回分裂して前単球になり、これは1回分裂して単球になり、やがて骨髓から末梢血中に出て、組織に移住し、そこでマクロファージになるといわれる¹⁾²⁾。単球に成熟した後は分裂能を失い、したがってマクロファージはもはや分裂することのない MPS の終末細胞であって、その生存期間は長くて約2週間程度といわれている³⁴⁾。

確かに骨髓内に起源した前駆細胞から前単球、単球を経てマクロファージになる過程は著者らも LP3-conditioned medium を用いての骨髓細胞培養実験で確認しており、滲出マクロファージはこういった分化、成熟過程を辿って発現すると考えられる。しかし、MPS の概念は主として骨髓造血における研究成績に基づいたものであり、胎生期におけるマクロファージの発生、分化過程を踏まえたものではない。マクロファージの腫瘍を論ずる場合、マクロファージの脱分化という観点から、どうしてもマクロファージの個体発生における分化過程を明確にしておく必要がある。しかし、今日この方面の研究はきわめて少なく、ほとんど解明されていないのが現状である。

著者はこの研究に約10年前から着手し、現在この研究は進行中であるので、今日まで得られた成績をもとに要点を述べる^{5)10)35)~37)}。マクロファージは骨髓造血の開始される以前から存在し、これは卵黄囊造血期にさかのぼる。卵黄囊には中胚葉に由来する未分化間葉細胞が出現し、これはやがて原始血管内皮と間葉細胞へと分化し、ちょうどそのころ造血幹細胞が発生する³⁷⁾³⁸⁾。原始血管内皮は血管内皮細胞へ分化し、血管腔を形成し、その中で原始赤芽球が発生、次いで栓芽球や原始マクロファージが発生する。しかし、この時期単球系や骨髓球系と同定されうる細胞は観察されない。しかし、著者らは CFU-GM の存在することを LP3-conditioned medium や L-cell を用いてのコロニー形成試験によって確認している。原始マクロファージはマウスでは胎生9日ごろ発生し、免疫電顕上抗マウスマクロファージモノクローナル抗体 F4/80 で細胞膜表面に陽性像が微弱ながら検出される³⁸⁾。原形質内にはポリリボゾームに富み、ライソゾームの発達はみられない。核原形質比は大きく、細胞表面にわずかのフィロポディアをみるのみである。同様の原始マクロファージはヒト卵黄囊血管内にも見出すことができる³⁸⁾。PO 反応は陰性で、やがて分化、成熟して胎生マクロファージになり、卵黄囊血管外の間葉層内へと遊出し、また卵黄静脈を介して血行性に胎児組織へと移住する。胎児組織に移住した胎生マクロファージはやがて在住マクロファージへと成熟し、臓器組織によっては PO 活性が胎生マクロファージの核周や粗面小胞体に出現し、在住マクロファージに変態する³⁶⁾。肝原基で発生、分化する Kupffer 細胞がその代表的なものである³⁹⁾⁴⁰⁾。このように胎生

期におけるマクロファージの発生、分化、成熟過程は MPS とは異なり、単球系細胞を経由することなく、造血幹細胞から原始マクロファージ、さらに胎生マクロファージと分化、成熟するものである。著者はこの分化過程を直接分化 (direct differentiation) とよぶことにする。これに対し、MPS を経て発生する滲出マクロファージの分化過程を間接分化 (indirect differentiation) とよぶ。

個体発生上単球系細胞の出現は肝造血期中葉ごろからみられる。肝造血期前半でも MPS は存在するが、その発達は不完全かつ未熟である。この時期の単球系細胞は核の分葉傾向が強く、PO 顆粒も数少なく、MPS の未熟性を物語るものである。ともあれ、こういった間接分化は前単球、単球ならびにそれに由来する滲出マクロファージに特有の PO 顆粒の発生上不可欠であって、これを欠く在住マクロファージよりも強力な殺菌能を獲得することになる。滲出マクロファージはやがて PO 顆粒を失って PO 陰性マクロファージになり、van Furth ら(1985)によると約 2 週生存してその多くは死滅するという³⁴⁾。

これに対し、直接分化によって発生した胎生マクロファージは生後も在住マクロファージとなって生存すると考えられ、その生存期間は今日明確ではないが、Bakker, Daems ら (1981)³⁾によると少なくとも 4 カ月は生存するという。在住マクロファージが分裂能を有することはすでに内藤 (1976)⁴¹⁾ によって Kupffer 細胞についての肝部分切除による肝再生実験やクロレラン投与実験で明らかにされている。著者らは骨髄を選択的に障害する放射性同位元素 ⁸⁹Sr を用いて末梢血中にほとんど完全欠如に近い単球減少を持続させ、Kupffer 細胞の数や ³H-サイミジンの核内標識率を調べたところ対照群に比べて増加し、これが少なくとも 2 カ月以上持続している⁴²⁾。このことから在住マクロファージは MPS とは無関係に生存する細胞群とみなされる。在住マクロファージとは Daems (1971)⁴³⁾ によってよばれた組織マクロファージで、これは清野 (1919)⁴⁴⁾ の命名になる組織球にはかならない (小島 1976)⁴⁵⁾。

近年 Langerhans 細胞は T 細胞との機能的関連において特殊な分化を遂げたマクロファージとみなされ、表皮のみならず真皮やリンパ節、胸腺、気管支粘膜などの組織内にも常在する。本細胞はリンパ節副皮質に常在する interdigitating cell や真皮から輸入リンパ管内にみられる veiled cell とともに一群の細胞系を形成する細胞とみなされ、Langerhans 細胞・interdigitating cell lineage⁵⁾ あるいは渡辺ら (1984)⁴⁶⁾ によって T-zone histocyte と呼ばれている。

この subpopulation もまた骨髄の MPS に由来するという見解が支配的である。著者らは個体発生学的研究から骨髄造血の開始されるかなり以前の胎生期にすでに存在し、これは胸腺原基の発生とともに出現することを確認した。ラットでは胎生 14 日ごろから胸腺原基が形成され、この時期には肝造血が開始されているが、それ以前から卵黄嚢に発生した胎生マクロファージが胸腺原基内に移住し、そこで Ia 抗原を獲得し、Ia 陽性マクロファージとなる³⁷⁾⁴⁷⁾。これらはやがて interdigitating cell から Langerhans 細胞に分化、成熟すると考えられる。この研究は現在進行中で、MPS との関連も十分検討する必要がある、さらに多角的な検索を試みる予定である。

ともあれ、マクロファージには単球・滲出マクロファージ系、胎生マクロファージ・在住マクロファージ系、Langerhans 細胞・interdigitating cell 系の 3 つの subpopulations が存在すると考えられ、こういった観点からマクロファージの腫瘍が分類され、逐一整理されていく必要がある。ことに単球に由来する滲出マクロファージ由来の腫瘍と在住マクロファージ由来の腫瘍をどう識別するかは今後の重要な課題である。

3. 悪性線維性組織球腫の実験的検討

近年注目を集めている悪性線維性組織球腫は古くから知られていたが、Weiss & Enzinger (1978)⁴⁸⁾ が malignant fibrous histiocytoma (MFH) と命名して以来一般に知られ、わが国では軟部悪性腫瘍の中でもっとも発生頻度が高い。本腫瘍の病理組織学的特徴には、①腫瘍細胞が主として線維芽細胞あるいは組織球に類似の形態を示し、②これら細胞の多形性に加えて、時折奇怪な巨細胞をまじえ、③storiform pattern を示す。④組織球様細胞には赤血球、ヘモジデリン、脂肪顆粒、細胞破片などの食食像がみられ、⑤泡沫細胞を伴う黄色肉芽腫病変、⑥炎症細胞浸潤など多彩な像を示し、⑦腫瘍細胞に異型性や⑧細胞分裂像もみられる。本腫瘍は軟部組織に好発するが、骨や肺にも発生し、しばしば再発し、あるいは転移を形成する。

このように本腫瘍の主要構成細胞は線維芽細胞と組織球（マクロファージ）様細胞からなり、さらに電顕的に未分化な腫瘍細胞が観察されている。Ozzello, Stout ら(1963)⁴⁹⁾ はかつて本腫瘍の本態に関して組織球が膠原線維形成能を有するようになった facultative fibroblast の腫瘍と考え、組織球と線維芽細胞を同一の細胞の異なった変態像とみなす一元論的立場から組織球、すなわちマクロファージの腫瘍として位置づけた。その後 Fu ら(1975)⁵⁰⁾ は未熟な形態の腫瘍細胞を観察し、これを未分化間葉細胞とみなし、これが線維芽細胞と組織球への2方向へ分化する過程での腫瘍化と主張した。しかし、最近 Roholl (1985)⁵¹⁾ は本腫瘍における組織球様細胞の腫瘍性性格に疑いをもち、むしろ間葉細胞から線維芽細胞への分化段階の腫瘍と主張している。このように本腫瘍の本態に関しては今日なお見解の一致をみていない。

著者らはラットに MFH を作製し、その中に出現するマクロファージの性状を中心に検討した。Wistar 系ラット（7週齢）10匹の膝関節内に2% 9-10-dimethyl-1-2-benzanthracene (DMBA) パラフィン溶液 0.1 ml を3日連続投与し、4週間隔で3回施行した。腫瘍は投与後5ヵ月ごろから膝関節周囲に発生、組織学的にヒトの MFH の像に符合し、しばしば肺やその他の臓器に転移を起こした。この腫瘍を他の同種ラットに移植し、また継代培養し、single cell cloning を行うとともに、クローン化した細胞を同種ラットあるいはヌードマウスへ移植実験を行い、腫瘍細胞の性状とマクロファージとの関連を検討した⁵²⁾⁵³⁾。マクロファージの同定には竹屋らが最近開発した抗ラットマクロファージモノクローナル抗体 TRPM-1, TRPM-2, TRPM-3 を用いて解析した。TRPM-1, TRPM-2 は汎マクロファージモノクローナル抗体で、ほとんどすべてのマクロファージと反応する。そのほか、TRPM-1 は胎児間葉細胞、好中球、肥満細胞とも反応し、TRPM-2 は好中球とも反応する。これに対し、TRPM-3 はある限られた種類のマクロファージと反応するモノクローナル抗体である。

ラットに発生した MFH を上記のモノクローナル抗体を用いて免疫組織化学的に avidin-biotin complex (ABC) 法で染色すると、マクロファージの存在が確認され、さらに TRPM-1 では間葉細胞も陽性像を呈する。しかし、TRPM-3 を用いての免疫電顕では TRPM-3 陽性像がマクロファージの細胞膜上に検出され、これに対し線維芽細胞の性状を示す腫瘍細胞や粗面小胞体の発達が著しく、線維芽細胞由来とみなされる多核性巨細胞には TRPM-3 は陰性であった。

腫瘍細胞を継代培養し、53代に至っている。継代培養すると、腫瘍細胞の中には TRPM-2, TRPM-3 に反応する細胞が減少し、培養3代目、培養後2週ごろまでに消失する。しかし、

紡錘形や多角形の腫瘍細胞が増殖し、TRPM-1 は陽性で、これの陽性像は間葉細胞の性格を反映したものである。電顕的に腫瘍細胞の原形質内には粗面小胞体の発達が見られ、線維芽細胞に類似する。その中には多角形で、原形質内に小型ながら貪食顆粒が比較的多く見られ、細胞表面には微絨毛や短い小さな偽足様突起を有するものがあり、一見マクロファージを彷彿させる。しかし、抗ラットマクロファージモノクローナル抗体 TRPM-2, TRPM-3 は陰性で、EA ロゼット形成試験でもロゼット形成は見られず、免疫貪食も示さない。このような単離状の腫瘍細胞はラット胎仔皮下の線維芽細胞を継代培養し、これにトリプシン処理して円形化させた線維芽細胞の超微形態³⁵⁾と酷似してくる。Stout ら (1963)⁴⁹⁾ が培養で光顕的に観察した facultative fibroblast への変態を示した組織球様腫瘍細胞とはこういった細胞と思われる。

継代培養した腫瘍細胞の1つを取り、単一細胞クローニングを行い、これをヌードマウスの皮下に移植すると、同部に腫瘤が形成され、この腫瘤の組織像は元の MFH の像に酷似する。紡錘形腫瘍細胞の間に単離状類円形の細胞が見られる。これを二次抗体としてビオチン化した TRPM-3 を用いて免疫組織学的に染色すると、ラットマクロファージ由来の細胞は証明されない。しかし、抗マウスマクロファージモノクローナル抗体 F4/80 で染色すると、宿主であるヌードマウス由来のマクロファージの顕著な浸潤によってことが判明した。単細胞クローニングを行った腫瘍細胞を同種ラットの皮下に移植して2週間で形成された腫瘤の組織像は DMBA の投与によって最初に発生した腫瘍と同一であった。

以上述べた著者らの実験から MFH の組織像には線維芽細胞由来の肉腫にマクロファージが浸潤し、MFH の組織像を呈するに至ることを物語るものである。これをそのままヒトの MFH の発生機序に関連づけることは問題があろう。しかし、MFHの中には炎症性線維性組織球腫 (inflammatory fibrous histiocytoma) とよばれる炎症細胞浸潤の著しい病型が知られ、こういった病型では腫瘍細胞からマクロファージを引きつけるなんらかの chemoattractant を産生している可能性も考慮される⁵⁴⁾。MFH の本態を解明するにあたりもっとも重要な課題は組織球ないしマクロファージの性格を示す細胞性状の究明にあり、その腫瘍性性格の検討を加える一方、本腫瘍がなんらかの物質を産生し、腫瘍内にマクロファージの増加を促すといった可能性をも含めての多角的な検索が必要である。

おわりに

以上、著者はマクロファージとその前駆細胞の腫瘍について原因不明の増殖症をも含めて述べた。このうち単球性白血病、組織球肉腫、Langerhans 細胞肉腫、interdigitating cell sarcoma などはマクロファージあるいはその前駆細胞の腫瘍性増殖である。そのほか、histiocytic medullary reticulosis や悪性組織球症、histiocytosis X のように腫瘍性増殖と反応性増殖の中間段階に相当し、familial hemophagocytic reticulosis, familial erythrophagocytic reticulosis, virus-associated hemophagocytic syndrome, multicentric reticulohistiocytosis, sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy は反応性増殖状態とみなされる。もっとも histiocytic medullary reticulosis, 悪性組織球症, histiocytosis X, regressing atypical histiocytosis などについては腫瘍性増殖とみなす学者もいる。しかし、悪性組織球症の中にはやがて組織球肉腫に進展する症例があり、また histiocytosis X の増殖状態については確かに破壊性増殖を示すが、Hand-Schüller-Christian 病の病変にみるごとく初期増殖細胞がやがて線維芽細胞の増殖、さらに黄色

肉芽腫性病巣に置換される事実や骨好酸球性肉芽腫の中には自然治癒する症例の存在することから腫瘍性増殖とはみなしがたく, regressing atypical histiocytosis もこういった腫瘍性増殖と反応性増殖の中間段階と考えられる。このような増殖状態は小島 (1958, 1964)⁵⁵⁾ のいうカタブラシー性増殖に符合するものである。

著者はこれらの疾患を①単球系, ②マクロファージ・組織球系, ③Langerhans 細胞・interdigitating cell lineage に分けて概説した。これらマクロファージならびにその前駆細胞の腫瘍あるいは増殖症はリンパ系腫瘍に比べて発生頻度が低く, 悪性リンパ腫の中でもっとも研究の遅れた分野であるが, 近年マクロファージに関する基礎的研究が急速に進み, マクロファージに subpopulations の存在が明らかにされ, それに伴いマクロファージの腫瘍ならびに増殖症について全貌が明らかにされつつある。著者は個体発生学的立場からマクロファージを①単球・滲出マクロファージ系, ②胎生マクロファージ・組織球 (在住マクロファージ) 系, ③Langerhans 細胞・interdigitating cell 系の3つの subpopulations に区別して述べた。しかし, これらの知見をもとにマクロファージ・組織球系の腫瘍ならびに増殖症について単球由来のマクロファージ (滲出マクロファージ) のものと組織球, すなわち在住マクロファージのものをどう識別するかは今後の課題であり, 単芽球の実在性の検討と合わせて未分化型単球白血病の本態の究明, さらに悪性線維性組織球腫の病理学的位置づけなどの問題も解決していかなければならない。今後こういった問題を逐一解決しておくことは病理学の責務であり, 症例を1例1例収集し, 多角的かつ詳細に検討する地道な努力が払われなければならない。

稿を終わるにあたり, 本研究に貴重な材料をご提供いただいた全国の大学ならびに病院の先生各位に心から感謝の意を表する。

文 献

- 1) van Furth, R., Cohn, Z.A., Hirsch, J.G., Humphrey, J.H., Spector, W.G., Langevoort, H.L.: The mononuclear phagocyte system; a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. Bull. Wld. Hlth. Org., 46: 845-852, 1972.
- 2) van Furth, R.: Cells of the mononuclear phagocyte system. In Mononuclear Phagocytes. Functional Aspects. Part I. van Furth, R.(Ed.), Martinus Nijhoff Publishers. Hague-Boston-Longon. pp. 1-40, 1980.
- 3) de Bakker, J.M., Daems, W. Th.: The heterogeneity of mouse peritoneal macrophages. In Heterogeneity of Mononuclear Phagocytes. Foster, O. and Landy, M. (Eds.), Academic Press, London, pp. 11-13, 1981.
- 4) Glick, A.D., Bennett, B., Collins, R.D.: Neoplasm of the mononuclear phagocyte system: Criteria for diagnosis. Invest. Cell Pathol., 3: 259-279, 1980.
- 5) 高橋 潔, 内藤 眞: マクロファージの病理—その腫瘍性増殖を中心として—, マクロファージの分化と機能「第2回浜松免疫セミナー」メジカルリサーチセンター, pp. 181-249, 1982.
- 6) 高橋 潔, 内藤 眞, 高橋 博: 組織球性腫瘍ならびに増殖症の電顕病理学的解析. 細胞, 13: 319-326, 1981.
- 7) Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D. A.G., Gralnick, H.R., Sultan, C.: Proposals for the classification of the acute leukemia. Brit. J. Haematol., 33: 451-458, 1976.
- 8) Shaw, M.T.: Monocytic leukemia. Human Pathol., 11: 215-227, 1979.
- 9) 高橋 潔, 内藤 眞: 単球性白血病—超微形態と機能的特性を中心として—, 細胞, 7: 210-215, 1985.
- 10) Goud, T.J.L., Schotte, C. and van Furth, R.: Identification and characterization of the

- monoblast in mononuclear phagocyte colonies grown *in vitro*. J. Exp. Med., 142: 1180-1199, 1975.
- 11) 高橋 潔, 山村文衛, 内藤 眞: マクロファージの個体発生. 細胞, 20: 39-44, 1988.
 - 12) 赤崎兼義: 細網内皮系統とその腫瘍. 日病会誌, 41: 1-26, 1952.
 - 13) Kojima, M.: Tumor growth of the reticuloendothelial system. Acta Pathol. Jpn., 26: 273-294, 1976.
 - 14) Lukes, J.R., Collins, R.D.: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer, 34: 1388-1503, 1974.
 - 15) Scott, R.B., Robb-Smith, A.H.T.: Histiocytic medullary reticulosis. Lancet, 2: 194-198, 1939.
 - 16) Rappaport, H.: Malignant histiocytosis. In Tumors of the Hematopoietic System. Section III. Fascicle 8, Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology, pp. 49-63, 1966.
 - 17) Byne, G., Rappaport, H.: Malignant histiocytosis. Gann Monogr. Cancer Res., 15: 145-162, 1973.
 - 18) 小島 瑞, 高橋 潔: 網内系腫瘍の病理—新しい観点からの考察—. 日本臨床, 39: 2613-2624, 1981.
 - 19) Robb-Smith, A.H.T., Taylor, C.R.: Lymph node biopsy. A diagnostic atlas. Miller Heyden Ltd., London, pp. 137-140, 1981.
 - 20) Watanabe, S., Shimosato, Y., Nakajima, T.: Proliferative disorders of histiocytes. In Malignant Lymphomas. A Pathology Annual of Monograph. Sommers, S.C. and Rosen, P.H. (Eds.), Appleton-Cetury-Crofts-Norwalk, Connecticut, pp. 65-108, 1983.
 - 21) 小島 瑞, 高橋 潔: 先天性網内系疾患. 文光堂, 東京, pp. 561-776, 1974.
 - 22) 松田幹夫, 藤森克彦, 笠島 武, 今井 大: Langerhans 細胞顆粒を有する単核細胞の腫瘍性増殖を認める一例. 日網会誌, 20: 92, 1980.
 - 23) Feltkamp, C.A., van Heerde, P., Feltkamp-Vroom, T.M., Koudstaal, J.: A malignant tumor arising from interdigitating cells; Light microscopical, ultrastructural, immuno- and enzyme-histochemical characteristics. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 393: 183-192, 1981.
 - 24) van Heerde, P., Feltkamp, C.A., Feltkamp-Vroom, T.M., Koudstaal, J.: Sarcoma arising from interdigitating cells. Cytology and cytochemistry. Acta Cytol., 27: 306-312, 1983.
 - 25) Lennert, K., Feller, A.C., Radzun, H.J.: Malignant histiocytosis, histiocytic sarcoma and related disorders. Rec. Adv. RES Res., 24: 1-16, 1984.
 - 26) 中村栄男, 伊藤雅文, 中川温子, 中山敦雄, 長浜真人, 浅井淳平: Lymph node interdigitating reticulum cell sarcoma の1症例. 日病会誌, 76: 186, 1987.
 - 27) Lichtenstein, L.: Histiocytosis X: Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Hand-Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. Arch. Pathol., 56: 84-102, 1953.
 - 28) 高橋 潔: Histiocytosis Xの病理—ことに Letterer-Siwe 病と Hand-Schüller-Christian 病について—. 厚生省特定疾患肉芽腫性肺疾患調査研究班研究業績, pp. 241-260, 1982.
 - 29) Flynn, K.J., Dehner, L.P., Gajl-Peczalska, K.J., Dahl, M.V., Ramsay, N., Wang, N.: Regressing atypical histiocytosis: A cutaneous proliferation of atypical histiocytes with unexpectedly indolent biologic behavior. Cancer, 49: 959-970, 1982.
 - 30) 高沢 博, 千見寺ひろみ: Regressing atypical histiocytosis (Flynn) の1例. 日病会誌, 76: 345, 1987.
 - 31) Rosai, J., Dorfman, R.F.: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathologic entity. Arch. Pathol., 87: 63-70, 1969.
 - 32) Tanaka, T., Asano, S., Takahashi, K., Miyoshi, I., Tanaka, M., Hayashi, T., Saito, R., Muguruma, M.: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in a Japanese adult with unusually elevated EBV antibody titers. Acta Pathol. Jpn., 30: 121-135, 1980.
 - 33) Cline, M.J., Golde, D.W.: A review and reevaluation of the histiocytic disorders. Amer. J. Med., 55: 49-60, 1973.

- 34) van Furth, R., Diesselhoff-den Dulk, M.M.C., Sluiter, W., van Dissel, J.T.: New perspectives on the kinetics of mononuclear phagocytes. In *Mononuclear Phagocytes, Physiology and Function*. van Furth, R. (Ed.), Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, pp. 201-210, 1985.
- 35) Takahashi, K., Sakuma, H., Naito, M., Yaginuma, Y., Takahashi, H., Asano, S., Hojo, H., Kojima, M.: Cytological characters, transformation, and ontogenesis of dermal histiocytes and fibroblasts of rats. *Acta Pathol. Jpn.*, **30**: 743-766, 1980.
- 36) Takahashi, K., Takahashi, H., Naito, M., Sato, T., Kojima, M.: Ultrastructural and functional development of macrophages in the dermal tissue of rat fetuses. *Cell Tiss. Res.*, **232**: 985-997, 1983.
- 37) 高橋 潔: 単核性食細胞系の問題点. *病理と臨床*, **4**: 226-230, 1986.
- 38) 山村文衛: 卵黄囊マクロファージの発生と分化に関する細胞学的研究. *日網会誌*, **27**: 1-23, 1987.
- 39) Naito, M., Takahashi, K., Takahashi, H., Kojima, M.: Ontogenetic development of Kupffer cells. In *Sinusoidal Liver Cells*. Knook, D.L. and Wisse, E. (Eds.), Elsevier Biochemical Press, Amsterdam, pp. 155-164, 1982.
- 40) Naito, M., Yamamura, F., Takeya, M., Takahashi, K.: Ultrastructural analysis of Kupffer cell progenitors. In *Cells of the Hepatic Sinusoid*, Vol. 1, Kirn, A., Knook, D.L. and Wisse, E. (Eds.), Kupffer Cell Foundation, Netherlands, pp. 13-20, 1986.
- 41) 内藤 眞: Kupffer 細胞の形態と起源. *日網会誌*, **16**: 25-42, 1976.
- 42) 山田正彦, 内藤 眞, 高橋 潔: ^{89}Sr 投与マウスにおける Kupffer 細胞の増殖能に関する研究. *日網会誌*, **27**: 103, 1987.
- 43) Daems, W.Th., Brederoo, P.: The fine structure and peroxidase activity of resident and exudate macrophages. In *the Reticuloendothelial System and Immune Phenomena*. DiLuzio, N.R.D. and Flemming, K. (Eds.), Adv. Exp. Med. Biol., Plenum Press, New York, **15**: 19-23, 1971.
- 44) 清野謙次: 生体染色の研究. 第2版, 南光堂, pp.136-257, 1919.
- 45) Kojima, M.: Macrophages, reticuloendothelial system and mononuclear phagocyte system. *Rec. Adv. RES Res.*, **16**: 1-25, 1976.
- 46) Watanabe, S., Sato, Y., Shimozato, Y., Tsunematsu, Y.: Non-phagocytizing cells in RES: T-zone histiocytes. *Rec. Adv. RES Res.*, **27**: 57-66, 1984.
- 47) 高橋 潔: 生体におけるマクロファージの機能的役割—病理形態学からのアプローチ—. *日皮会誌*, **96**: 1312-1318, 1986.
- 48) Weiss, S.W., Enzinger, F.M.: Malignant fibrous histiocytoma. Analysis of 200 cases. *Cancer*, **2250-2266**, 1978.
- 49) Ozzello, L., Siout, A.P., Murray, M.R.: Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. *Cancer*, **16**: 331-343, 1963.
- 50) Fu, Y.S., Gabbian, G., Kaye, G.I., Lattes, R.: Malignant soft tissue tumors of probably histiocytic origin (malignant fibrous histiocytomas); general consideration and electron microscopic and tissue culture studies. *Cancer*, **35**: 176-198, 1975.
- 51) Roholl, P.J.M., Kleijne, J., van Basten, C.D.H., van der Putte, S.C. J., Unnik, J.A.M.: A study to analyze the origin of tumor cells in malignant fibrous histiocytomas. A multi-parametric characterization. *Cancer*, **56**: 2809-2815, 1985.
- 52) 竹屋元裕, 加藤悌二, 泉 伸治, 山田正彦, 高橋 潔: 実験ラット MFH の免疫組織化学的ならびに電顕的解析. *日病会誌*, **76**: 335, 1987.
- 53) 加藤悌二, 北川敏夫, 竹屋元裕, 高橋 潔: ラット悪性線維性組織球腫の単クローン抗体による検索—同系ラットおよびヌードマウス移植腫瘍を中心に—. 第46回日本癌学会総会記事, p. 229, 1987.
- 54) 木村義博, 内藤 眞, 高橋 潔, 内田英雄, 荒木淑郎, 吉村禎造, 戸坂雅一: 著しい白血球浸潤を伴った炎症性線維性組織球腫の一例. *日網会誌*, **25**: 189-200, 1985.
- 55) 小島 瑞: 狭義の細網内皮症. *最新医学*, **19**: 1767-1773, 1964.