多嚢胞腎症のキンギョにみられた内分泌像

本 間 義 治

(1963 年 1 月 11 日受理)

NOTES ON THE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN THE GOLDFISH,
WITH DESCRIPTION OF SOME OF THE ENDOCRINE GLANDS

Yoshiharu HONMA*

The swimming behavior, external feature of bodies, and the condition of internal organs of two specimens of goldfish (so-called Wakin) under the polycystic kidney disease were observed macroscopically. The kidneys, livers, pituitaries, pharyngeal and heterotopic thyroid follicles, adrenal cortical tissues and ovaries of them were also examined histologically. The results obtained are as follows:

1. The wall of trunk of the fish swells markedly like a ball; one of the two fish had been swimming or floating upside down. The scales extended rose in consequence of the dropsy. The digestive organs and ovary are pushed aside ventrally as a result of striking expansion of the kidney.

2. Some masses of cyanophiles crowded in the islands were recognized in the meso-adenohypophysis. In a specimen which has abundant AF-, and CH-positive granules in its preopticonuclei a few amount of the storage of neurosecretory materials was encountered in then eurohypophysis. The follicles of pharyngeal thyroid gland showed remarkable hypofunctioning figure, and the same was detected in the heterotopic thyroid follicles scattered in the head kidney. The adrenal cortical tissue, however, appeared rather normal state.

3. The marked decrease in the volume of ovary was found. The development of ovarian eggs scarcely reached the stage of yolk vesicle formation, although many of pre-ovulation eggs are in the process of formation of corpora lutea. A marked hyperplasia of the granulosa cells is produced around the theca externa of some of the atretic eggs, and indicated like an early phase of epithelioma (granulosa cell tumor). On the other hand, small quantity of cells retained in their normal situation ingest the yolk as a matter of course. Noticeably, any ovulation scars (or empty follicles) could not encountered in the ovary.

4. The liver cells showed the figures like those of the so-called ghost cells; it is difficult to stain the cytoplasm with dyes, and there are no chromatin substances besides one nucleolus. The kidney consisted of many cysts in various sizes, each of which is filled with serous fluid. Between each cystic wall remarkable hyperplasia of connective tissue is detected, although some masses of nephrons in normal appearance are retained here and there.

5. Possible significance of the histological figures of endocrine glands observed was discussed.

魚類における多嚢胞腎症については、すでにいくつかの報告があり (PLEHN, コイ²⁾; SCHLUMBERGER, キンギョ³⁾; STOLK, グッピー, ソード・テイル, ソード・テイル×プラチーの雑種⁵⁾, *Hyphessobrycon*⁶⁾, 琉金⁷⁾, *Moenkhausia*⁸⁾), 腎臓の病理組織学的検索はほとんどあまところなく行なわれている。しかし, 本症の成因について SCHLUMBERGER³⁾ はヒト同じく先天性の異常と考え, 一方 STOLK⁵⁾ は個体発生のさいにおける腎構成諸要素原基の異常生長によるものだろうと推定し, 一致していない。STOLK⁷⁾ は本症に罹

* 新潟大学理学部生物学教室 (Dept. Biol., Fac. Sci., Niigata Univ., Niigata, Japan.)

患した琉金について、他の重要臓器の形状にも簡単に触れ、卵巣卵や黄体についても記述しているが、鱗囊に組織液がたまって立鱗がおこっていたことも報告している。

本邦でも俗に“しりぶと”と呼ばれる周知の魚病があり、これに立鱗を伴っている場合もみられ、多分腎臓の疾患に由来するのだろうと紹介されてきた。魚が多嚢胞腎症に罹患している場合、他の臓器ごとに内分泌器官がどのような影響を受けたり、どのような機能を営んでいるかについてはほとんどわかっていない。

著者は、最近キンギョに発生した本病魚を2例入手した。そして、従来知られている症状以外に特に内分泌腺を主眼としてしらべたところ、興味深い事実がわかったのでここに記載したい。

立鱗病について御教示いただいた東京水産大学の稲葉伝三郎教授、標本を恵贈された新潟大学理学部生物学教室の仲由久氏ならびに新潟県企画局長の遠藤吾朗氏に謝意を表する。

材料および方法

供試魚は、1961年11月21日に固定した体長154.0mmの雌ワキンと、1961年3月26日に固定した体長148.0mmの雌ワキンである。前者(A)は、約3年ほど前から腹部が膨満し始めたものであり(Pl. I, Fig. 1 a, b), 後者(B)は2年魚を購入し5年程飼育した個体で、しりぶとになり始めたのは1年前からという。Aは最初10%ホルマリン液に投じ、摘出した臓器のみBOUIN氏液で再固定したもの; Bは最初からBOUIN液浸したものである。まず外形を観察した後、下垂体、甲状腺、頭腎、卵巣、肝臓、腎臓をとり出し、8~12 μ のパラフィン切片を作り、DELAFIELD氏ヘマトキシリン・エオシン、HEIDENHAIN氏ヘマトキシリン・ライトグリーン、PAS, AF, CHP, およびazan 三重染色によって鏡検した。

観 察 結 果

遊泳状態 Aでは、浮遊機構に不均衡が生じたため膨満した腹部を上にし、右側背部が下になった少し斜めの状態すなわち反転したまま浮かび泳いでいた。時折水底に横たわる時も、この姿勢のままであった。一方、Bは正位をとっていた。

外部形態 A・B共、体胴腹部は著しく膨大化し、球状に近い。Aでは、背側の数鱗列を除く他の鱗はことごとく拡大*の傾向にあり、特に腹部側面から腹部正中線付近のもので著しかった。しかも、左体側の背腎臓付近のものは起立し、いわゆる立鱗になっていた。また右腹側においては、ひどい鱗浮腫がみられ、鱗上にも淡褐色膠状物が存在し、一部はいぼ状隆起を形成している(Pl. I, Fig. 1 a)。立鱗症状については、Bでもほぼ同様である。総排泄腔とその付近も拡張した状態にあり、腹壁がきわめて薄くなったため、血管の走行状態が透視できる。Aでは、右側の角膜に白濁がみられた(Pl. I, Fig. 1 b)。

内部形態 腎臓は嚢胞中に漿液が貯留しているため著しく膨満し、ブリブリした様相を呈し、ほとんど腹腔全体を占めている。色調は淡黄褐色に近く、後半は幾分濃い。したがって、消化器、卵巣、鰾などは腹壁の方へ圧迫され、肝臓は極端に萎縮し不規則な葉状体となっていた。また消化管内は、空虚に近い。卵巣も極薄の葉状体となって腎腹面をおおっているが、發育の進んだ卵巣卵はみられず、Aでは退化崩壊過程にあるものが目立った。

組織像 下垂体については、外形ならびに組織像に特筆すべき異常は見当らない。すなわち、腺葉のもっとも背方に位置した隆起葉(前腺性下垂体)は、主として小形で不規則形の酸好性細胞からなり老成魚のためか随所にlacunaeが発達している。下垂体の中央を占める主葉(中腺性下垂体)は、主として酸好性細胞群と塩基(青色)好性細胞島からなり、両者は互いに錯綜合っている。これらの細胞は多面体で円状の隙が一隅にあり、細胞質は顆粒に富んでいるが、空胞もみられる(Pl. I, Fig. 2)。下垂体の腹方に存在し、全体の1/2を占める中間葉(後腺性下垂体)は、ほとんど弱酸好性細胞からなる。この細胞の核は明るく細

* 鱗の状態については、追って詳細を別報の予定である。

Plate I

Fig. 1a. General appearance of the goldfish under the polycystic kidney disease showing swollen abdomen and dropsical and enlarged scales. Left side view. $\times 1/3$

Fig. 1b. Same of the fish with dropsical scales and turbid right eye. Right side and somewhat dorsal view. $\times 1/3$

Fig. 2. Polygonal basophiles (cyanophiles) and acidophiles in the mesadenohypophysis: corner placement of nuclei and vacuoles in the cytoplasm are visible. (azan stain) $\times 450$

Fig. 3. The cells of the preoptic nuclei with rich neurosecretory granules. (AF stain) $\times 450$

Fig. 4. A part of the pharyngeal thyroid follicles under remarkable hypofunction. (Delafield's Hematoxylin-eosin stain) $\times 180$

Fig. 5. Heterotopic thyroid follicles in the lymphoid tissue of head kidney showing remarkable hypofunction. (D.'s H-E stain) $\times 180$

Fig. 6. A mass of adrenal cortical tissue in the head kidney. (D.'s H-E stain) $\times 70$

Fig. 7. Section of the liver under morbid condition. (D.'s H-E stain) $\times 70$

Plate II

Fig. 8. Early phase of degenerated oocytes corresponding to the yolk vesicle stage (primary yolk stage). (D.'s H-E stain) $\times 150$

Fig. 9. Preovulation corporal utera showing active invaded granulosa cells and liquefied yolk. (Heidenhain's hematoxylin-light green stain) $\times 150$

Fig. 10. Hyperplastic granulosa cells around each corpus luteum indicating the early phase of epithelioma (granulosa cell tumor.) (D.'s H-E stain) $\times 150$

Fig. 11. Section of the polycystic kidney showing thin wall of the cysts in various sizes. (D.'s H-E stain) $\times 250$

Fig. 12. Thick wall of the cysts filled with hyperplastic connective tissue. Higher magnification. (azan stain) $\times 500$

Fig. 13. Thick wall of the cysts contained fibrous cells and dilated capillaries. Higher magnification. (azan stain) $\times 250$

Fig. 14. A mass of nephrons or tubules retained in the posterior part of the polycystic kidney. (azan stain) $\times 100$

Fig. 15. A dilated tubule and thick cystic wall with fibrous connective tissue. (azan stain) $\times 250$

胞質は等質にみえる。なお、神経葉(神経性下垂体)の中には AF ならびに CH 陽性の神経分泌物が検出されるが、その量は A 標本の方が少なかった。したがって A 標本では、軸索の中を陽性の顆粒が念珠状に連なっており、視束前核の細胞は著しく陽性顆粒に富んでいた (Pl. I, Fig. 3)。咽頭域甲状腺小胞(小胞)は、はなはだ大きく真円、卵形、橢円形などいろいろな形状を示している。ところが上皮細胞は極めて薄く、マイクロメータによる計測が不可能であり、ヘマトキシリンで濃染される核はあたかも桿菌のようにみえ円周方向にならんでいた。したがって、上皮細胞の輪廓は全く不明であり、細胞質も僅少のため細部にわたる観察はできない。PAS 陽性のコロイドは、エオシン、オレンジ G、H 氏ヘマトキシリンなどで好染され、小胞腔内に充満しており、また著しく円滑等質なので、全体としては極端な機能低下像を現わしていた (Pl. I, Fig. 4)。

頭腎域甲状腺小胞について述べると、ここに転移している小胞の形状は咽頭域のそれと同様であるが、大きさは前者より小さい、コロイドは咽頭域のものより一層好染され、腔内に充満し、完全に円滑等質にみえる。上皮や上皮細胞内の状態は咽頭域のものと等しく、結局これらも著しい機能低下像を示していた (Pl. I, Fig. 5)。

なお、頭腎内に散在している小胞は 1 切片で数個から 32 個数えられ、時には副腎皮質組織と隣接している。副腎皮質組織は、立方状一、柱状一、ピラミッド型一、多面体細胞など形状の不定な細胞が索状に連なったものの塊である。多くの場合核は細胞の一隅に局在し、その形は一定せず、また核内に仁やクロマチンが明瞭に認められる。しかし、本組織が肥大・肥増殖している様相はうかがえず、細胞分裂像もみられない (Pl. I, Fig. 6)。

なお、固定の関係で副腎髄質細胞は検索できなかった。卵巢は極端に退化萎縮してしまつて、常状ないし葉状体となつている。そして、正常の卵巢卵はもつとも発育が進んだものでも卵黄胞期にすぎず、一方もつとも若いものでも周辺仁期に達しており、染色仁期のものはみられない (Pl. II, Fig. 8)。

B では、顆粒の肥厚を待たず卵黄胞期で退行過程に入つたものが多数あり、結局黄体形成の C (7) 相まで追跡できた。この場合、まず卵細胞質に成層現象が生じ、核が収縮ないし凝集した結果、卵細胞質層との間に空隙が生じたり、卵膜と卵細胞質との間が離れたりしてくずれて行く。卵黄胞が形成されていない周辺仁後期の卵においても、核形が著しくいびつとなり、核周辺の泡状の細胞質層とさらにそれを取り巻く円滑等質の細胞質層との 2 層に分れてくずれて行く。一方 A では残存している正常卵はごく少数にすぎず、大半は顆粒層細胞が発達した後に閉鎖し、黄体形成の過程を進んでいる (Pl. II, Fig. 9)。

したがって、C 相の黄体では顆粒層細胞が盛んに卵内に侵入し、卵黄を侵食しているのがみられる。ところが、顆粒層細胞が莢膜を越えてその周辺に初期上皮腫状の異常増殖をしている卵がかなりある(顆粒層細胞腫)。この場合、顆粒層細胞は著しく肥大し、一隅に小さい核をもっており、細胞質は色素非好性であたかも脂肪組織のようなふるい状 (cribriform) の様相を呈している (Pl. II, Fig. 10)。

いずれにしても卵巢内には排卵痕が全く認められないので、卵巢卵は卵黄球の形成をまたないで退行過程に入つたらしい。肝細胞にみられたもつとも特徴的なことは、まるい明るい核の中央に 1 個の仁と思われる染色粒があるほかには、顆粒らしいものが存在しないことである。細胞質も染色性に乏しいのできわだつた顆粒は認められないが、全体がやや泡状を呈する。したがって、退化崩壊の前兆と目されるいわゆる ghost cell にきわめて良く似ていた (Pl. I, Fig. 7)。

腎は大小種種の囊胞からできており、囊胞壁の厚さもいろいろである。厚いものでは腎管上皮に由来する細胞がほとんど見当らず、線維細胞や線維芽細胞を含んだ弾性壁と、壁と壁との間に異常増殖した結合織とより成る (Pl. II, Figs. 11, 12, 13)。薄いものでは線維細胞を含んだ弾性壁のみより成り、諸処に裂け目がみられた。囊胞内にはエオシンで染まるヒアリン物質が存在しており、また壁に接して走る毛細管はふくれている。しかし、腎後方のやや充実した部域には比較的正常な腎細尿管と幾分囊胞化の過程にあるそれとがみられる (Pl. II, Figs. 14, 15)。

論 議

ヒトにおいては、先天性の組織奇形と目される囊胞が腎や肝に発生することが稀でなく、報告された諸例の多くの場合に遺伝的要因が存在しているという (SCHLUMBERGER³⁾ など)。また、囊胞腎症の患者に囊胞肝などを伴う例も稀でない。しかし、従来報告された魚類の囊胞腎症の標本では他の臓器の異常について考

慮されておらず、わずかに STOLK⁶⁾ が *Moenkhausia* でこれらが萎縮していると述べているにとどまる。したがって、今回著者が主として内分泌器の症状を観察した意義は深いものと思われる。本症に罹患したキンギョの形態特に立鱗、腎組織像およびその他の臓器の形状については、SCHLUMBERGER や STOLK が記述しているところとほとんど異ならないので、ここで改めて議論しないこととする。しかし、供試魚の遺伝的系統が不明なので、これが SCHLUMBERGER のように先天的のものか、それとも STOLK が考察しているように個体発生上の異常にもとづくものなのかは追求しなかったし、ウイルス感染をはじめとするその他の病因によるものなのかについても探らなかった。嚢胞腎であっても大小の嚢胞の間に、ある程度正常の細尿管が残っており、ヒトでも魚でも腎の機能は完全に失われないという。しかも魚では、正常でも廃棄化物の 85% が鰓から排出され、多嚢胞腎の場合にはこれを 90% にまで高めることができるので azotemia (窒素血症) に罹患する恐れはないらしい³⁾。したがって、直ちに命にかかわるような事態にならないものと思われ、今回報告した例でも本症が肉眼で気付かれるようになってからそれぞれ 1~3 年生存していた。さて、このような病状のキンギョにみられた内分泌像を、本症との関連のもとに説明するのはむずかしい。しかし、咽頭域および頭腎域の甲状腺小胞の機能が病的に著しい低下状態にあったことは、本魚の代謝が多分非常に衰えていたからと推して、想像は困難でない、一方、生体内防禦装置の 1 つである副腎皮質にはさほどひどいストレスがかかっているようにみえなかった。つぎに卵巣卵には卵黄胞が出現していたが、それ以上には発育しないで退行過程に入っていた。しかも、一部の退行卵には初期上皮腫様の顆粒層の異常増殖(顆粒層細胞腫)が生じており、興味深い。このことは、光週期を統御して飼育した越冬アユの卵巣に、ひどいリンパ肉腫が発生していた事実(本間¹⁾)と合わせ考えると、つぎのようなことを示唆しているように思える。すなわち、正常の産卵期に排卵できないと下垂体-卵巣系の内分泌機構が攪乱され、卵は閉鎖し退行過程に入り、結局卵巣腫を生ずるにいたる場合があるらしい。ところで、上述した越冬アユや転移甲状腺腫瘍をもつたブラチー (SCHREIBMAN and CHARIPPER)⁴⁾ の場合には下垂体の形態にも異常を伴っていたが、今回観察したキンギョではそれが認められなかった。また卵巣卵の発育段階から推して、このキンギョの下垂体に生殖腺刺激細胞と目される青色好性細胞がかなり存在していたことは、当然であろう。しかし、光週期を統御した越冬アユや甲状腺腫のブラチーでみられた去勢細胞を主とする青色好性の細胞の顆粒喪失、肥厚、退化など(本間¹⁾, SCHREIBMAN and CHARIPPER⁴⁾) は、多嚢胞腎のキンギョではうかがえなかった。肝細胞のことに核に生じた病的像もはなはだ興味深い、多分代謝の衰えた状態を現わしているであろう。いずれにせよ、今回の観察に関する限り、上述以外のことについては差控えたい。

要 約

多嚢胞腎症のキンギョ 2 尾について、遊泳状態、外・内部形態を観察し、さらに腎、肝、下垂体、咽頭域ならびに頭腎域甲状腺小胞、副腎皮質および卵巣卵の組織像を鏡検して、つぎのような結果を得た。

1. 魚体の胴部は球状に近いほど著しくふくれ、これらのうち 1 尾は膨満した腹部を上になおした状態で泳いでいた。鱗は拡張したり浮腫状を呈し、立鱗病が生じていた。腎嚢胞内に漿液が貯溜して著しく膨化したため、他の臓器(胃、腸、肝、卵巣など)は極端に圧迫され萎縮している。

2. 中腺性下垂体には青色(塩基)好性細胞島がみられ、また視束前核の細胞が著しく顆粒に富んでいた個体では、神経性下垂体における神経分泌物の貯蔵が少なかった。咽頭域甲状腺小胞も頭腎域の転移甲状腺小胞も、共にひどい機能低下状態にあつたが、一方副腎皮質組織にはあまり異常が認められない。

3. 卵巣は全体が極端に萎縮退化し、葉状体となつている。卵巣卵は卵黄胞期以上には発達しないで退行過程に入り、黄体の形成が行われていた。顆粒層細胞は卵黄を侵食するだけでなく、莢膜の外周に初期上皮腫状(顆粒層細胞腫)に異常増殖している。なお、排卵痕は全く存在しない。

4. 肝細胞は、細胞質が染まりがたいうえに、核内に仁以外の染色質がみられず、ghost cell に似た像を呈していた。腎は大小多数の嚢胞から成り、胞内には漿液がたまっている。各嚢壁の間には結合組織が異常増殖していたが、一方正常の細尿管も若干残っている。

5. 得られた内分泌像の意義について、若干考察を試みた。

文 献

- 1) HONMA, Y.: *Zoologica*, N.Y., 48, (1963) (in press).
- 2) PLEHN, M.: *Praktikum der Fischkrankheiten*. Stuttgart (1924).
- 3) SCHLUMBERGER, H. G.: *Arch. Pathol.*, 50, 400 (1950).
- 4) SCHREIBMAN, M. P., and H. A. CHARIPPER: *Anat. Rec.*, 142, 326 (1962).
- 5) STOLK, A.: *Proc. Roy. Netherlands Acad. Sci.*, Amsterdam, Ser. C, 57, 659 (1954).
- 6) ———: *ibid.*, 58, 63 (1955).
- 7) ———: *ibid.*, 58, 70 (1955).
- 8) ———: *ibid.*, 59, 506 (1956).
- 9) 江藤久美: 科学, 32, 606 (1962).

あ と が き

本稿脱稿後に、江藤(1962⁹⁾)の小篇が発表された。それによると、腎臓の完全摘出はじきにワキンの眼球突出、立鱗、鱗浮腫をまねくが、1~2週間経ると次第に回復する。しかも手術を受けた魚の30~40%はかなりの期間生きのびるという。そこで、水分、老廃物などの排泄作用が、代償的に鰓その他を通して行なわれるのではないかと考察している。腎不全に伴う症状に共通なものがあるようで興味深い。