

Hematopoietic System

ノーバウンダリーズ ラウンド#32 2018.9.21 Rina Nabeta

Q1. Accessory thyroid tissue はその発生過程から、あるとすれば舌から横隔膜の間に発生することが多く、( 犬 / 猫 / 馬 / 牛 ) で一般的にみられ、複数発生することもある。正常の甲状腺組織と比較して、( ) がみられない。腫瘍化することもあり、( ) が好発部位である。甲状腺の脈管支配として、動脈は( ) から分岐する前甲状腺動脈、静脈は( ) へ合流する後甲状腺静脈、頭極のリンパ管の経由するリンパ節は( ) である。しかし、しばしばリンパ節を経由せずに静脈へ合流することから、甲状腺がんはリンパ節転移の前に肺転移をきたしうる。

Q2. TSH の刺激によって cAMP が産生されると、甲状腺細胞 Thyrocyte の基底膜側に( ) が発現し、ヨードイオン I<sup>-</sup>の取り込みが急速に行われる。その後、I<sup>-</sup>は I<sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup>トランスポーターである( ) によって濾胞へと受動輸送される。濾胞内へ取り込まれた I<sup>-</sup>は、甲状腺細胞の管腔側に発現している酵素である TPO : thyroperoxidase によって反応性ヨードへ変化し、( ) の( ) 残基に結合する。

Q3. FGF23 は、( ) から分泌されるタンパクであり、上皮小体主細胞と近位尿管の他に、脈絡叢や脈管組織などに作用する。電解質の中でも( Ca / IP ) の調節に関与し、腎臓での( 吸収 / 排泄 ) を促進し、腎臓での calcitriol の産生を( 促進 / 抑制 ) する。上皮小体では、主細胞における PTH の転写と分泌を( 促進 / 抑制 ) する。結果として、血漿中の対象電解質を( 増加 / 低下 ) させる働きをする。FGF23 の産生は、calcitriol と PTH によって( 促進 / 抑制 ) される。

Q4. ステロイドホルモンを分泌する内分泌細胞は、コレステロールエステルなどを含む大型の脂質胞を細胞質にもち、( 粗面小胞体 / 滑面小胞体 ) が発達し、分泌顆粒を( 有する / 有さない )。ペプチドホルモンを分泌する内分泌細胞は、小胞体に加えて( ) が発達し、分泌顆粒を( 有する / 有さない )。

Q5. 内分泌腺の増殖性病変として、結節性過形成、腺腫、腺癌がある。鑑別は困難なことがあるが、結節性過形成は( 単数 / 複数 ) であることが多く( ) を有さないこと、腺腫は( 単数 / 複数 ) であることが多く( )

を有し周囲組織を圧排するように増殖すること、腺癌は腺腫より大型であることが多く（ ）への浸潤や腫瘍栓の形成などを示すことが、特徴としてあげられる。

Q6. 下垂体は発生上、腺性下垂体と神経性下垂体に分けられる。腺性下垂体では、視床下部で産生された放出ホルモンなどが（ ）を經由して下垂体の標的細胞へ作用する。下垂体の分泌細胞は染色性によって3つに分けられる。( 酸好性細胞 / 塩基好性細胞 / 色素嫌性細胞 ) は somatotroph と luteotroph、( 酸好性細胞 / 塩基好性細胞 / 色素嫌性細胞 ) は gonadotroph、tyrotroph、corticotroph などを含む分泌顆粒を有する。神経性下垂体では、下垂体で産生されたホルモンが軸索輸送によって下垂体後葉へ運ばれ、分泌される。代表的な2つのホルモンの内、( ADH / オキシトシン ) は傍室核で、( ADH / オキシトシン ) は視交叉上核で産生される。

Q7. Chromogranin A は神経内分泌細胞に特徴的であり、機能は完全にはわかっていないが、上皮小体主細胞において合成分泌され、( ) とともに貯蔵・分泌され、このホルモンの分泌をオートクライン的に制御すると考えられている。

Q8. 医原性ホルモン過剰症として、医原性クッシングなどが代表的である。その他、猫は胆汁排泄の律速段階である( ) の能力が低いため、T3/T4 投与は T4 の胆汁排泄能を超えるないように注意すべきである。また、犬では( ) の投与が乳腺組織での( ) 発現を促進することで、間接的にホルモン過剰となり、臨床症状を呈しうる。

Q9. カルシトニンには、血漿中の( Ca / IP ) 上昇によって分泌を促進される。骨の再吸収による Ca 調節という点では PTH とは( 拮抗的 / 相乗的) に働くが、腎尿管での IP 調節という点では PTH と( 拮抗的 / 相乗的) に作用する。結果として、血漿中の Ca を( 増加 / 低下 ) させ、IP を( 増加 / 低下 ) させる方向に作用する。

Q10. 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の発生機序としては、腫瘍の骨転移、骨に発生する造血器腫瘍の影響の他、( ) の関与があげられる。これは( 骨細胞 / 骨芽細胞 ) の受容体に作用し、骨の再吸収を促進、腎臓の( 近位 / 遠位 ) 尿管での Ca 再吸収を促進することで、高カルシウム血症を呈する。犬で高カルシウム血症をよく伴う腫瘍として T-cell リンパ腫とアポクリン腺癌があげられるが、( T-cell リンパ腫 / アポクリン腺癌 ) では該当ホルモンの上昇はそこまで顕著ではなく、その他サイトカインなどの影響も考えられている。

Pathology of DOMESTIC ANIMALS 6<sup>th</sup> ed, Vol.3 Ch.2 P. 269-336

Hematopoietic System

ノーバウンダリーズ ラウンド#32 2018.9.21 Rina Nabeta

A1. 犬、C細胞、心基底部、総頸動脈、内頸静脈、内側咽頭後リンパ節

A2. Sodium iodide symporter (NIS)、pendrin、Thyroglobulin、チロシン

A3. 骨細胞と骨芽細胞、IP、排泄、抑制、抑制、定価、促進

A4. 滑面小胞体、有さない、ゴルジ装置、有する

A5. 複数、被膜、単数、被膜

A6. 下垂体門脈系、酸好性細胞、塩基好性細胞、オキシトシン、ADH

A7. PTH

A8. グルクロン酸抱合、progestin、成長ホルモン

A9. Ca、拮抗的、相乗的、低下、低下

A10. PTH-rP、骨芽細胞、遠位、T-cell リンパ腫

Round #32 Pathology of domestic animals 6th ed, Vol.3, Chapter 3 “Endocrine Glands” p.269-310.

Q1. 上皮小体ホルモン (PTH) について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

- ①PTH の受容体は骨芽細胞と破骨細胞に存在する。
- ②RANKL は TNF スーパーファミリーに属するタンパクで、骨芽細胞に存在する。
- ③RANKL の受容体である RANK は破骨細胞に存在し、RANKL が結合すると破骨細胞は機能が増大し、アポトーシスしなくなって寿命が延びる。
- ④RANKL の発現は、PTH、カルシトジオール、TNF、IL-1、IL-6 等の因子によって増大する。
- ⑤オステオプロテグリン (OPG) は RANKL のおとり受容体であり、破骨細胞の形成は OPG と RANKL の比率によって決定される。

Q2. 上皮小体の腫瘍について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

- ①巨核の腫瘍細胞が見られても、それは必ずしも悪性を示すものではない。
- ②上皮小体腺腫の中に脂肪細胞や肥満細胞が見られることがある。
- ③上皮小体腺癌は近隣組織への浸潤や、稀に転移を伴う。腫瘍細胞が濾胞を形成することがある。
- ④動物の上皮小体腫瘍は、長期間に及ぶ腎性あるいは栄養性の二次性上皮小体機能亢進症の続発症である。
- ⑤主細胞の腺腫は通常 1 個の上皮小体の著明な腫大をもたらす、他の上皮小体は萎縮する。

Q3. 「慢性腎疾患に伴う上皮小体機能亢進症」の病態を説明した以下の文章の括弧を埋めよ。

糸球体ろ過率の低下→ ( ) が排出されず体内に貯留→骨芽細胞と骨細胞より ( ) 産生が増大→腎臓の 1- $\alpha$ -hydroxylase 活性が減退。腎疾患によってこの酵素を作る腎尿細管の数も減少→活性化ビタミン D (カルシトジオール) 産生が減少→上皮小体主細胞の過形成と PTH 産生の増大

Q4. 乳熱 (milk fever) とも呼ばれる牛の分娩麻痺は、重度の低カルシウム血症によって起こる。妊娠中の牛はカルシウムのホメオスタシスの維持を PTH による骨吸収よりも ( ) (からの吸収) に頼っているため、これを予防することを意識して分娩前に高カルシウム食を与えると、かえって分娩期に PTH 分泌抑制状態に陥ってしまい、乳熱が起こる。

Q5. 兎に抗がん剤である ( ) を投与すると、上皮小体の主細胞が選択的に傷害され、急性低カルシウム血症やテタニーが起こる。

Q6. 甲状腺の C 細胞が産生するカルシトニンについて述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

- ①膵島に沈着するアミリンと相同性がある。
- ②哺乳類に投与した時、鮭のカルシトニンは他の動物のカルシトニンよりも効果が高い。
- ③カルシトニンは血中のカルシウム濃度が高いと分泌され、血清カルシウムを低下させる。
- ④カルシトニンは骨においては PTH と真逆の作用を示すが、腎臓においては尿細管のリンの再吸収を PTH と共同で抑制する。
- ⑤カルシトニンの生理学的重要性は PTH に匹敵する。

Q7. Fibroblast growth factor-23 (FGF23) について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

- ①破骨細胞によって産生される。
- ②いわゆる内分泌 FGF1 に属し、受容体である FGFR1 を活性化するには補因子が必要である。
- ③補因子である Klotho は膜通過蛋白である。この Klotho や FGF23 の突然変異による疾患（家族性高リン血症性腫瘍状石灰化症）が人で報告されている。
- ④FGF23 は上皮小体主細胞や近位尿細管の他、脈絡叢や血管内皮にも作用する。
- ⑤FGF23 によって近位尿細管におけるリンの排出が増加し、上皮小体主細胞における PTH の mRNA 発現と分泌が抑制される。

Q8. 「非上皮小体性腫瘍に関連した高カルシウム血症」について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

- ①PTH 関連タンパク (PTHrP) は、成熟動物の多くの正常組織において産生されている（角化重層扁平上皮、分泌中の乳腺、副腎皮質・髄質をはじめとする内分泌器官等）。
- ②PTHrP を産生するリンパ腫は B 細胞性が多い。
- ③犬の肛門嚢アポクリン腺癌は PTHrP を産生し高カルシウム血症を起こす腫瘍として有名だが、罹患犬の約 90%において腎組織に石灰沈着が認められる。
- ④人と動物（鳥類と爬虫類を除く）の PTHrP はアミノ酸配列の相同性が高いため、人の免疫学的検査法が動物の検体にも使える。
- ⑤PTHrP は骨組織の骨芽細胞に働いて間接的に破骨細胞の骨吸収を活性化させ、血中のカルシウム濃度を上昇させる。

Q9. 鞍上部胚細胞腫瘍（頭蓋咽頭腫） suprasellar germ cell tumor (craniopharyngioma) について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選び。

- ①腫瘍の物理的侵襲によって汎下垂体機能低下症と侏儒（しゅじゅ）症（dwarfism）の原因となる。
- ②正中のトルコ鞍の上部に位置する。
- ③病変中にいくつかの明白な細胞タイプが存在しており、セミノーマ／未分化胚細胞腫であったり、奇形腫を思わせる分泌腺や扁平上皮の成分であったりする。
- ④免疫染色で $\alpha$ フェトプロテインに陰性である。
- ⑤犬では本腫瘍は良性とみなされている。

Q10. 馬の下垂体中間部腺腫 pars intermedia adenoma が引き起こす下垂体中間部機能不全 pituitary pars intermedia dysfunction ; PPID について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選び。

- ①多飲多尿、蹄葉炎、食欲亢進、筋肉虚弱、嗜眠等の臨床徴候が見られるが、最も印象的なのは多毛症である。
- ②前駆体であるプロオピオメラノコルチンは、下垂体前葉では ACTH や $\beta$ リポトロピンに、中間部では $\alpha$ MSH（ $\alpha$ メラノサイト刺激ホルモン）や CLIP に、と、部位によって異なるプロセッシングを受ける。
- ③中間部からのペプチド分泌は血清コルチゾールの影響を受ける。
- ④PPID を馬のクッシング病と称するのは誤りである。
- ⑤腫瘍化した中間部は、正常組織と同様のペプチドを多量に産生するため、 $\alpha$ MSH の測定は PPID の診断に有用である。ただし、秋には自然に分泌が増えるため、注意が必要である。

2018.9.22 Mitsui

- A1. ① 破骨細胞には存在しない。
- A2. ④
- A3. リン、fibroblast growth factor-23 (FGF23)
- A4. 腸管
- A5. L-アスパラギナーゼ
- A6. ⑤ カルシトニンが無くてもカルシウムバランスや骨密度にほとんど影響はない。このため、哺乳類においてカルシトニンは「緊急ホルモン」として一時的な高カルシウム状態（例：食後）等に対処するために存在すると考えられている。
- A7. ① 破骨細胞ではなく、骨細胞や骨芽細胞で産生される。
- A8. ② T細胞性が多い。
- A9. ④ 陽性
- A10. ③ 血清コルチゾールではなく、ドーパミンによって制御されている。