

博士学位論文

学位論文内容の要旨および審査結果の要旨

氏 名 油井 武

学位の種類 博士（獣医学）

学位授与の条件 酪農学園大学学位規程第3条第3項に該当

学位論文の題目 イヌ、ネコおよびフェレットにおける稀少腫瘍の病理組織学的並びに免疫組織化学的研究:その組織診断と腫瘍細胞の分化について

審査委員

主査教授 谷山 弘行（獣医病理学）

副査教授 廉澤 剛（獣医臨床腫瘍学）

副査教授 中出 哲也（画像診断学）

論文審査の要旨および結果

1 論文審査の要旨および結果

審査は、1)体裁を整え、新規性があり、明確に十分な根拠があるか、2)科学および獣医学の発展に寄与する内容であるかの2点を重点に行われた。

論文の概要について

本論文は、形態学ならびに機能的解明が不十分であると考えられる動物に発生する3種の稀少腫瘍について、病理組織学的検索に免疫組織化学的検索および組織化学的検索を行い、かつ腫瘍細胞の発生学的知見をもとにその機能的分化にも注目し、比較腫瘍病理学的にそれぞれの腫瘍細胞ならびに腫瘍組織の特性を詳細に検討したものである。

研究の背景と目的

ヒトの腫瘍診断においては、免疫組織化学的手法の導入によって腫瘍細胞ならびに形態学的特性に加え、その機能分析までもが可能となって久しい。その結果、腫瘍の診断および病理学的分類の信頼性は飛躍的に向上してきており、現在のヒトの世界保健機構 (World Health Organization: WHO) の腫瘍分類に強く反映されている。獣医学においても動物腫瘍に対する免疫組織化学的手法の導入によって、特に発生の多い腫瘍においては、新たな情報が飛躍的に得られる様になったが、発生の少ない腫瘍については未だ十分な検索は行われていない。本論文で採用された希少腫瘍は、第1章、イヌとネコの肝臓に原発した神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET)、第2章、イヌの胆管癌 (cholangiocarcinoma: CC)、第3章、フェレットの脊索腫の3種の腫瘍である。それぞれの腫瘍の分類とそれを構成する腫瘍細胞の免疫組織化学的ならびに組織化学的所見をもとに腫瘍の特性を明らかにし、その分類の根拠ならびに機能的分化について考察する事を目的としたものである。

研究の成果

第1章 この腫瘍は、組織学的にヒトの肝臓原発の高分化のNETに相似し、組織化学的に前腸由来の肝臓原発の高分化のNETであると診断している。さらに、腫瘍組織を様々なアミンやペプチドホルモン抗体を用いて免疫組織化学的検索したところ、ヒトの肝臓原発のNETと一致するものと考察している。さらに、ヒトのNETの診断にソマトスタチン受容体 (somatostatin receptor: SSTR) 抗体が活用されており、本章の症例にもSSTR抗体に対して高い親和性を持つことが確かめられ、NETの診断にSSTR抗体を用いた免疫組織化学的診断の有効性を確認している。本章の検索の結果、臨床的および病理学的検索によって、イヌとネコの肝臓原発のNETと診断している。これまで動物におけるNETは消化器官等に発生したNETの転移病巣であると考えられて来たが、本研究によって動物においても肝臓原発のNETが発生する事が始めて証明された。

第2章 胆管癌 (cholangiocarcinoma: CC) の腫瘍細胞の神経内分泌機能分化に関する検索を

実施している。イヌ 6 症例の肝臓の腫瘍を、組織学的および免疫組織化学的に CC と診断した。さらに、腫瘍細胞の神経内分泌成分の検出と分化との関連を組織化学的および免疫組織化学的に検索し、その結果、CC6 症例のうち、4 症例の腫瘍細胞に神経内分泌成分が検出されたとしている。さらに、この腫瘍細胞には、クロモグラニン A (chromogranin A: CGA) 抗原、神経特異エノラーゼ (neuron-specific enolase: NSE) 抗原およびシナプトフィジン (synaptophysin: SYN) 抗原などが検出され。その組織病変は、CC 病変との境界域に遷移性に神経内分泌成分を含む腫瘍細胞塊状あるいは弧在性に存在していた。さらに、組織化学的にグリメリウス染色により、免疫組織化学的に神経内分泌成分が検出された腫瘍細胞塊と一致して好銀性の内分泌顆粒が多数検出された。この結果は、この CC4 症例の腫瘍がヒトの mix adenoneuroendocrine carcinoma の特性を有した ampicrine 腫瘍に相当し、CC の腫瘍細胞が神経内分泌成分を含む細胞に分化・増殖した結果、CC と神経内分泌腫瘍の複合腫瘍を形成したものと考察している。胆管癌における上皮性腫瘍細胞の一部が神経内分泌細胞に分化して行く可能を始めて証明した研究である。

第 3 章 粘液を多量に産生することを特徴とする腫瘍である脊索腫について、組織学的、組織化学的および免疫組織化学的検索を施し、腫瘍細胞の大小の泡沫状の空胞内に上皮系および間葉系の両特性を有した粘液を保有する細胞である事を明らかにした。さらに、脊索に特異的に反応する Brachyury 抗原の検索では、本抗原が腫瘍細胞の核に特異的に検出され、動物における脊索腫の診断を確定させている。この他、サイトケラチン AE1/AE3 (cytokeratin AE1/AE3: CK AE1/AE3)、ビメンチン、S-100 蛋白、NSE、上皮膜抗原 (epithelial membrane antigen: EMA) の検出も行われ脊索腫の診断に活用している。これらの検索によって試供症例は、ヒトの classic chordoma と一致し、良性の脊索腫と診断している。動物の脊索腫の組織化学的粘液組成は明らかにされていない。本研究では、組織化学的ならびに免疫組織化学的に腫瘍細胞の粘液成分を検出し、腫瘍細胞には、中性ムコ多糖類、糖蛋白およびグリコーゲンが豊富に含まれた上皮性粘液の特性を有しているとしている。さらに、酸性糖蛋白や酸性ムコ多糖類が検出され、酸性ムコ多糖類のうち、コンドロイチン、ヒアルロン酸、ムコイチン、ヘパリン、ケラタンおよびデルマトランが含まれることを示唆している。間質においても、腫瘍細胞と同一の粘液成分が含まれたことから、腫瘍細胞由来の粘液であると考察している。本章における脊索腫は、ヒトの腺上皮細胞と腺癌に発現する MUC5AC 抗原を特異的に発現しており、ヒトの腺上皮細胞や腺癌と同様の MUC5AC を産生している可能性を示唆している。しかし、腫瘍細胞は、E-カドヘリン抗原をはじめ MUC1 抗原、MUC2 抗原およびは検出されなかった事から、完全な上皮細胞への分化には至らない腫瘍細胞の特性を明らかにしている。脊索腫は発生学的に胎生期の脊索から発生する腫瘍で多分化能を有する。本研究は本脊索腫が間葉系と上皮系の 2 面性を持った腫瘍細胞からなり、分泌する粘液の組成も上皮細胞の産出する粘液と間葉系細胞の産出する粘液の 2 つ種類から成り立つ事を証明したものである。

研究の評価

本研究論文は規定の体裁を整え、各章の研究ではそれぞれ、十分の科学的根拠を元にした新規性を有しており、獣医学とくに腫瘍病理学のみならず臨床腫瘍学分野にも大きく貢献するものと考えられる。

以上のことから、学位申請者 油井 武 氏は博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有すると審査委員一同は認めた。

2 最終試験の結果

審査委員3名が最終試験を行った結果、合格と認める。

2015年 9月10日

審査委員

主査	教授	谷山	弘行
副査	教授	廉澤	剛
副査	教授	中出	哲也