

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

本研究は、イヌの正常甲状腺組織、甲状腺濾胞上皮細胞癌ならびに甲状腺 C 細胞癌における実質細胞分化と間質組成の関連性を明らかにする目的で病理組織学的および免疫組織化学的検討を行ったものである。正常甲状腺において細胞外基質 (ECMs) の分布が実質細胞の分化に関連する可能性を示唆し、甲状腺濾胞上皮細胞癌では組織学的分化度と細胞外基質の成分である Collagen IV の発現低下との相関を認めている。甲状腺 C 細胞癌では α -SMA 陽性間質細胞の分布と形態と、それに伴う微小血管分布の差が腫瘍細胞活性と相関することを示唆した。これらのことからイヌの甲状腺原発腫瘍の間質における ECMs の構成成分の違いや分布の差が腫瘍実質細胞の分化と相関していることを示唆し、これらを評価することが新たな組織分類法を構築する一助となる可能性を述べた論文である。

研究の背景と目的

腫瘍は、実質（腫瘍細胞）と間質（支持組織）からなるが、その分類は実質細胞の形態像を基本としている。また、腫瘍は悪性と良性に分けられるが、生物学的性状と形態学的分類が必ずしも一致するとは限らない。イヌの甲状腺原発腫瘍の WHO 分類は、実質細胞の形態像並びに組織像から濾胞上皮細胞腫瘍 (FC) と C 細胞腫瘍に大別し、それぞれ良性腫瘍と悪性腫瘍に区分している。しかし、本腫瘍の組織学的分類と生物学的性状の不一致性については検討がなされていない。近年、腫瘍間質の重要性が再認識され始め、間質が腫瘍実質細胞の分化（機能）や移動を調節することが知られるようになった。本研究ではイヌの甲状腺原発腫瘍において、腫瘍間質に主眼を置いた新たな組織学的分類への貢献を目的とし、腫瘍間質と腫瘍実質の関連性について病理組織学的ならびに免疫組織化学的研究を目的としたものである。

研究の成果

第 I 章ではイヌの正常甲状腺組織における ECMs の特徴を把握する目的で ECMs の構成成分ならびにその分布と、実質細胞の分化度および細胞増殖活性との関連性を検討した。イヌの正常甲状腺組織には成熟した甲状腺濾胞間に、C 細胞と未熟な濾胞上皮細胞ならびに未分化細胞が混在する充実性細胞集塊が高頻度に認められた。基底膜は成熟濾胞上皮細胞ならびに C 細胞基底側に認められたが、充実細胞集塊では未熟な濾胞上皮細胞の細胞間に網目状に基底膜が存在し、laminin が多く含まれていることが明らかになった。このことから、イヌの甲状腺濾胞上皮細胞の分化には基底膜、特に laminin が関与していることが示唆されたが、C 細胞に対する関連性はその細胞学的分化度の不明確さから明らかにされなかった。この知見から、甲状腺濾胞上皮細胞由来の悪性腫瘍であるイヌの甲状腺 FC では ECMs が腫瘍細胞の分化度に関連することが予想された。

第Ⅱ章では ECMs とイヌの甲状腺 FC における実質細胞の分化度，中間径フィラメントならびに細胞接着，腫瘍細胞増殖活性ならびにグルコース取り込み能を担う glucose transporter 1 (GLUT-1) の発現動態との関連性を検討した．イヌの FC の組織形態は，高分化型の濾胞型ならびに充実型，低分化型および未分化型に分類され，その組織学的悪性度には ECMs の一種である Collagen IV の発現の低下が関与する可能性が示唆された．このことから，イヌの甲状腺 FC の分化度ならびに組織学的悪性度における ECMs 組成との関連性が示唆された．

第Ⅲ章では C 細胞由来の悪性腫瘍であるイヌの甲状腺 CC は，腫瘍間質の分布の違いから，網状 (R) 型，胞巣 (N) 型ならびに索状 (T) 型に分類され，その間質型の組み合わせにより，各症例は R/N パターン，simple N パターンならびに T/N パターンに分類された．その分類と実質細胞の分化度，中間径フィラメントならびに細胞接着，腫瘍細胞増殖活性ならびにグルコース取り込み能を担う GLUT-1 の発現動態との関連性を検討した結果，イヌの甲状腺 CC では ECMs の分布の違いは微小血管の分布と一致しており，さらにそれらは腫瘍間質細胞の形態学的特徴と相関していることが示唆された．また，腫瘍間質バリエーションによる分類は腫瘍増殖活性や GLUT-1 の発現を反映していることが明らかとなった．このことから本章で提案したイヌの甲状腺 CC における組織分類法の有用性が示唆された．

本研究の成果は，イヌの甲状腺原発腫瘍の間質における ECMs の構成成分の違いや分布の差が腫瘍実質細胞の活性をも表現している事を明らかにし，その評価を従来の腫瘍細胞の形態像に主眼をおいた分類に加える事で，腫瘍の生物学的性状との不一致を解消する新たな組織分類法の構築に一助となる知見を得た事である．

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，河村芳朗氏は博士（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。

2016年 2月17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