

氏名	李 侑 珍
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	学 術
学位授与の番号	博 甲 第 2 4 7 5 号
学位授与の日付	平 成 1 5 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	歯学研究科歯学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	Angioarchitecture of primary oral malignant melanomas (口腔悪性黒色腫における血管疑態、Vascular channelの解析)
論文審査委員	教授 菅原 利夫 教授 松村 智弘 教授 永井 教之

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【研究目的】

悪性腫瘍の浸潤増殖と転移には腫瘍胞巣内に進展した新生血管が重要な役割を果たすと考えられている。1999年Maniotisらは皮膚の悪性黒色腫において、腫瘍血管と連続する血管内皮細胞を有しない腫瘍細胞による血管腔様構造の存在を示唆しVascular channelとして報告した。その後、GriffioenとMolemaらにより浸潤性卵嚢癌などの腫瘍でVascular channelの存在が報告され、Vascular channelが癌の浸潤増殖と移行に重要な役割を果たす可能性が示唆されている。

しかしながら、口腔悪性黒色腫でのVascular channelについては不明な点も多く、また、近年明らかにされてきた悪性腫瘍の血管新生メカニズムが腫瘍の浸潤増殖に重要であるとの報告と矛盾する点も多い。そこで本研究では口腔悪性黒色腫を用い、Vascular channelの存在について免疫組織化学的検索および電子顕微鏡的観察を行うとともに、その形態と性状について詳細に検討した。

【材料および方法】

本研究には岡山大学歯学部付属病院病理検査室にて扱った、ヒト口腔原発悪性黒色腫8例の中もとも最近の2例を用いた。口腔悪性黒色腫の組織は常法に従い、10%中性緩衝ホルマリン溶液にて固定後、パラフィン包埋した。組織ブロックから4 μ mの連続切片を作製した。HE, Periodic Acid Schiff (PAS) 染色を施し組織学的観察を行った。免疫組織化学的検索には血管内皮細胞のマーカーとして、抗CD34抗体(NU-44A1、Nichrei社)、抗CD105抗体(Sn6h、DAKO社)を1次抗体として用いた。また、基底膜の観察のため、Laminin(DAKO社)を用いた。透過型電顕による観察には10%中性緩衝ホルマリン固定材料を2%グルタルアルデヒド、2%パラホルムアルデヒド混合液で固定、1%OsO₄液により再固定した。エポン包埋、二重染色を施してH800型透過型電子顕微鏡により観察した。

【結果】

1. 口腔悪性黒色腫では組織学的に充実性の腫瘍胞巣を形成し腫瘍胞巣内には多数の不規則な血管様構造が観察された。PAS染色では腫瘍胞巣内にPAS陽性を示す構造が観察された。

2. 血管内皮細胞のマーカーとしてCD34を用いた結果、口腔悪性黒色腫では腫瘍内の血管内皮細胞に陽性を認めた。さらに新生血管マーカーとしてCD105を用いた結果、多くの部位で腫瘍内血管内皮細胞は陽性を示した。一部の腫瘍細胞においてもCD105陽性像が観察された。LamininではPAS染色陽性網様構造と一致する基底膜様物質が血管中心性に放射状に網様構造を形成しているのが観察された。これらの網様構造はCD34、CD105では陰性を示した。

3. 超微形態学的には腫瘍胞巣内に血管内皮細胞を有する赤血球を入れた血管構造を認める共に基底膜を伴う腫瘍細胞からなる管腔構造が観察された、これらの内皮細胞の存在しない管腔構造の一部では赤血球を入れているものも認められた。

【考察】

本研究において、悪性黒色腫における腫瘍血管は組織学的に不規則な形態を示し、多数の赤血球を入れた管腔構造が観察された。腫瘍実質における血管内皮細胞は、免疫組織化学的に血管内皮細胞のマーカーである、CD34陽性を示し、さらに腫瘍実質中央部における血管内皮細胞は新生血管のマーカーとされるCD105にも陽性を示した。このことから、腫瘍中央部における血管は腫瘍により誘導された新生血管と考えられた。さらに、一部の腫瘍細胞においてもCD105陽性像が観察された。Maniotisは培養悪性黒色腫細胞と用いて転移能を有する細胞と非転移能の細胞を比較検討し前者に於いて網様構造を認めると共に、胎生期血管関連の遺伝子が発現していることを明らかにしている。このことは悪性黒色腫の腫瘍細胞が、血管内皮細胞に類似した性格を有する可能性を示唆している。すなわち、腫瘍細胞により血管疑態様構造が形成され、腫瘍血流の維持転移に関与していることが考えられた。従来、悪性黒色腫は転移能が高く、又、胞巣内に赤血球を含めていることが多い。又、大きな胞巣を作れ増殖している割には血管の存在が少なく、しかし内にもかかわらず中心部の壊死部分が少ない。その解析については従来不明であったが、腫瘍細胞による血管疑態が存在していることにより、悪性黒色腫の胞巣の栄養供給が容易に出来ると思われ、又、腫瘍細胞自身が管腔を構成していることから転移が容易に生じると考えられる。

【まとめ】

口腔悪性黒色腫では、腫瘍新生血管と連続する腫瘍細胞に囲繞されたvascular channelが形成され、腫瘍血流の維持、転移に関与していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

口腔悪性腫瘍の浸潤増殖と転移には腫瘍胞巣内に進展した新生血管が重要な役割を果たすことが知られている。さらに近年では血管新生以外のメカニズムの関与も示唆されている。すなわち、腫瘍内に血管以外の腫瘍細胞による血液供給構造 (Vascular channel) があり、腫瘍の増殖と転移に関与することを示唆されているが、未だその詳細は明らかではない。

本研究は転移を生じた口腔悪性黒色腫2例を用いて新たな血液供給構造であるVascular channelについて免疫組織化学的および微細構造的に検討したものである。免疫組織化学的検討によって胞巣周辺部には腫瘍血管があるが、実質中央部においては新生血管が少ないことが示され、基底膜構造を伴う腫瘍細胞からなるVascular channelを認めた。

悪性黒色腫の腫瘍実質内に腫瘍細胞自身によって誘導されたVascular channelが存在し、その存在によって腫瘍胞巣への栄養供給が容易となり、また、腫瘍細胞自身が管腔を構成していることから転移が容易に生じることを明らかにした。

これらの結果は従来不明であった悪性黒色腫での易転移性とVascular channelとの関連を示したので極めて意義がある。従って、本論文は博士(学術)の学位の授与に値するものと判定した。