

学位授与番号	甲第 1725 号
学位授与年月日	平成 17 年 12 月 31 日
氏 名	村田 淳
学位論文題目	Osteoblast lineage properties in giant cell tumors of bone (骨巨細胞腫における骨芽細胞系分化マーカーの発現パターン)
論文審査委員	主 査 教 授 中沼 安二 副 査 教 授 大井 章史 山本 悦秀

内容の要旨及び審査の結果の要旨

骨巨細胞腫の発生起源は不明であるが、腫瘍中に含まれる多核巨細胞の形成機序については、一定の見解が定着しつつある。以前は、腫瘍細胞の融合により多核巨細胞が形成されるとされていたが、現在では腫瘍細胞により破骨細胞が副次的に誘導・産生されると考えられている。単核の間質細胞様の腫瘍細胞は RANKL(the ligand for receptor activator of NF- κ B)を産生し腫瘍内に多数の破骨細胞及びその前駆細胞を誘導するが、この RANKL を介した破骨細胞形成は通常生体内における破骨細胞形成過程と同一と考えられている。正常骨組織中では RANKL 発現は骨芽細胞や骨髄ストローマ細胞によって担われており、これら細胞と骨巨細胞腫の発生起源との関連が推察される。本研究では、骨巨細胞腫において骨芽細胞系分化マーカーの発現の有無およびそのパターンを調べ、主な間葉系分化系列である骨芽細胞系列および脂肪細胞系列への分化能の有無を分化誘導実験で検討した。

その結果 I 型コラーゲン(COL1)、骨シアロ蛋白(BSP)、オステオカルシン(OC)、RANKL、Core-binding factor al(Cbfa1)遺伝子は 10 例中 8~10 例に発現を認めたが、ALP 陽性は 3 例のみであった。OC は遺伝子レベルの発現に反して、蛋白発現を認めなかった。STRO-1 は全例陰性であった。培養細胞では COL1、BSP、OC、Cbfa1 は陽性で凍結組織と一致したが、RANKL は 2 例とも陰性であり、STRO-1 抗原は培養細胞では陽性所見を示した。

以上、全例で骨芽細胞系に特徴的な分化マーカーの遺伝子発現を認め、分化誘導実験でも骨誘導試験で石灰質の沈着を確認したが脂肪誘導試験で脂肪形成を認めず、骨巨細胞腫の骨芽細胞系的な一面を強く示した。分化マーカー発現パターンから、骨基質蛋白合成期で石灰化が始まる前までの段階に相応し、mature osteoprogenitor から preosteoblast に特徴的な発現パターンと考えられた。骨巨細胞腫の発生起源については間葉系幹細胞由来との仮説が多いが、もう少し分化の進んだ細胞から派生した腫瘍と推察した。

以上、本研究は骨巨細胞腫の発生起源を分子病理学的観点から明らかにしたものであり、整形外科科学に寄与する労作であり、学位に値する研究と評価された。