

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 永谷 真理子

ラットにおける自然発生性神経上皮性腫瘍の発生頻度はヒトや他の動物種と同様に稀であるが、その中では星状膠細胞腫の発生率が高いと言われている。ヒトや他の動物種では、星状膠細胞腫の腫瘍細胞は Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) 陽性であることから、GFAP が同腫瘍のマーカーとして広く用いられている。ところが、ラットでは、自然発生性星状膠細胞腫の腫瘍細胞は GFAP 陰性であることが通説となっている。また、ラットには原発性脳腫瘍の 1 つとして、組織球、小膠細胞あるいはリンパ球由来とされている悪性細網症がある。悪性細網症と星状膠細胞腫はその組織像が極めて類似していることから、類症鑑別が極めて重要である。しかし、腫瘍性星状膠細胞が GFAP 陰性とされているラットでは、星状膠細胞の適切なマーカーがないため、上記二つの腫瘍の鑑別は困難である。化学物質の癌原性試験では癌原性を評価する際、同一起源の腫瘍は合算して統計処理されるため、自然発生性腫瘍を腫瘍細胞の起源に基づいて診断する必要がある。本研究では、ラットの自然発生性神経上皮性腫瘍と悪性細網症について、とくに悪性星状膠細胞腫と悪性細網症の鑑別を目的として、病理組織形態学的検索および免疫組織化学的検索を実施した。

第 1 章では、癌原性試験の対照群として、または背景データ用試験に用いられた F344 および SD ラットに発生した脳腫瘍について、**International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND)** の診断基準に従って診断しその発生率と発生週齢をしらべた。さらに悪性細網症と起源が同じと考えられている組織球肉腫について、リンパ造血器系組織における発生率もしらべた。その結果、1) 悪性星状膠細胞腫の発生率が最も高いこと、2) 悪性星状膠細胞腫は、F344 ラットより SD ラットの方が、また雌より雄の方が発生率が高く、このような系統差や性差はリンパ造血器系組織の組織球肉腫のそれと類似すること、および 3) 悪性稀突起膠細胞腫の方が悪性星状膠細胞腫より早期に発生することが明らかとなった。

第 2 章では、悪性星状膠細胞腫と悪性細網症の鑑別に先立ち、悪性星状膠細胞腫を含む神経上皮性腫瘍について、各腫瘍の病理組織形態学的特徴の把握を試みた。腫瘍細胞を形態学的に分類し、加えてこれらの腫瘍細胞の由来を検索するために、悪性星状膠細胞腫、悪性稀突起膠細胞腫および悪性混合神経膠腫について、GFAP、Nestin、Olig2、Iba1、CD68、RM-4 および Vimentin の発現を免疫組織化学的にしらべた。その結果、1) 悪性星状膠細胞腫の組織形態学的特徴は、壊

死巣周囲の柵状配列、神経細胞周囲の衛星現象および好酸性顆粒細胞の出現、および内皮増生を伴う血管増生の欠如であること、2) 悪性稀突起膠細胞腫および髄芽腫の組織形態学的特徴はヒトやイヌのそれらと同様であること、3) 悪性星状膠細胞腫の腫瘍細胞は Iba1、CD68 および RM-4 に陽性で、組織球あるいはミクログリア由来の可能性があること、4) 悪性稀突起膠細胞腫および悪性混合神経膠腫の腫瘍細胞は Olig2、GFAP あるいは Nestin に陽性で、由来は稀突起膠細胞あるいは星状膠細胞であること、および 5) 腫瘍性星状膠細胞はヒトやイヌと同様に GFAP 陽性であることが明らかとなった。

第3章では、ラットの悪性星状膠細胞腫と悪性細網症の鑑別のために、これらの腫瘍を細分類し病理組織形態学的特徴を比較、検討した。さらに、これらの腫瘍の由来をしらべるために、GFAP、Nestin、Olig2、Iba1、CD68、RM-4、CD3、CD45RA および Vimentin について免疫組織化学的検索を行った。その結果、1) 悪性星状膠細胞腫と悪性細網症の間に本質的な組織学的相違はないこと、2) 悪性星状膠細胞腫と悪性細網症は、いずれも GFAP と Olig2 陰性、Iba1、CD68 と RM-4 陽性であることから、悪性星状膠細胞腫の大部分と悪性細網症は組織球あるいはミクログリア由来の腫瘍であることが推察された。

本研究の一連の結果から、ラットにおいてこれまで星状膠細胞腫と診断されていた腫瘍の大部分は、組織球あるいはミクログリア由来の腫瘍であり、ラットにおいて真の星状膠細胞腫は極めて稀であることが明らかとなった。

これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。