

(様式4)

学位論文の内容の要旨

() 印

(学位論文のタイトル)

Immunophenotypic features of immaturity of neural elements in ovarian teratoma.

(卵巢奇形腫の神経要素の未熟性に関する免疫組織化学的検討)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

1) 研究背景と目的

奇形腫とは3胚葉成分からなる胚細胞性腫瘍であり、卵巢に好発する。病理学的には、構成成分がすべて成熟した細胞・組織からなる場合を成熟奇形腫とし、未熟な成分を含む場合に未熟奇形腫としている。未熟な成分としては神経管構造の出現が多く、未熟奇形腫の診断指標として重視されている。また、神経管構造は特徴的な形態を示すことが多いため、奇形腫の神経成分の評価は慣習的にHE標本による組織像のみで行われており、神経管構造を欠いていれば成熟奇形腫と診断することが一般的となっている。一方、成熟奇形腫で認められる神経成分は成熟した脳組織に類似していることが多く、神経細胞や神経膠細胞などへの分化を示している。しかしながら、その構造としては無秩序であり、厳密に成熟した脳組織を形成しているとは言い難い。そういった無秩序な構造を未熟組織とみなせば、「神経成分を有する成熟奇形腫はすべて未熟奇形腫である」という極端な考えも成り立つ可能性があるが、文献を渉猟したところ、こうした観点で検討された研究はほとんどなされていない。そこで我々は卵巢奇形腫に出現する神経組織に焦点を絞り、実際にどのような未熟性が観察されるのかを免疫組織化学的に検討した。

2) 研究方法

1999年から2013年までの間に、群馬大学医学部附属病院で外科的に切除された卵巢原発奇形腫368症例のうち、神経成分を十分に有する成熟奇形腫37症例、未熟奇形腫7症例を使用し、10種類の免疫組織学的検索(glial fibrillary acidic protein (GFAP), nestin, GFAP- δ , Olig2, myelin basic protein (MBP), NeuN, Schwann/2E, synaptophysin, MIB-1, LIN28A)と、蛍光二重免疫染色(nestin + GFAP- δ)を実施した。

3) 結果と考察

大部分の成熟奇形腫において、星細胞への分化が示唆される細胞はGFAPに加えて、nestinとGFAP- δ を共発現していた。中枢神経系の幹細胞に発現しているnestinと、特に側脳室前方上衣下層に存在する幹細胞に発現しているGFAP- δ がともに陽性であることから、星細胞への分化が示唆される細胞は、成熟脳組織の星細胞とは異なり、やや未熟な分化段階にあると考えられた。

Olig2陽性細胞は種々の程度に存在していたが、その分布に規則性はなかった。

神経細胞への分化が示唆される細胞はNeuN陽性で、その分布にほぼ一致してsynaptophysin陽性となったが、灰白質と白質の境界が不明瞭で、NeuN陽性細胞はむしろMBP陽性の領域に多く分布していた。加えて、有髄性Schwann細胞を認識するSchwann/2Eに陽性となる細胞が、中枢神経系に分化した領域にも存在していた。灰白質と白質の境界が不明瞭で、神経細胞への分化が示唆

される細胞の分布が不規則であること、また、中枢神経系に末梢神経系が無秩序に混在していることから、神経組織の構造異常が示唆された。

成熟奇形腫、未熟奇形腫にかかわらず、中枢神経系へと分化した領域のMIB-1 Labeling Indexはすべて1%以下であり、増殖能に差異はなかった。

神経管構造に特異性が高いと報告されているLIN28Aについては、1症例の未熟奇形腫のみに陽性であったが、nestinについては全7症例の未熟奇形腫の神経管構造に陽性となった。組織学的に神経管構造との鑑別が困難な管腔構造に遭遇した場合には、nestinおよびLIN28Aが有力な鑑別手段になりうることを示唆された。

星細胞腫、神経芽細胞腫、膠芽腫、中枢性神経細胞腫、乏突起膠腫といった神経上皮性腫瘍がまれに成熟奇形腫から発生することがある。その発生機序は不明であるが、成熟奇形腫中にも未熟な免疫表現型を呈する神経成分が今回の研究で同定され、こうした細胞が発生母地となっている可能性が示された。

現在、神経前駆細胞に関する研究は、発生神経生物学分野における主要なテーマであるが、ヒトを対象にした研究を実施する場合、発生期のヒトの脳を扱う機会は非常に限られており、また、倫理的障壁も高い。一方、卵巣奇形腫は比較的頻度の高い腫瘍であり、その中に神経成分を伴っていることも多い。加えて、外科的治療の目的で切除された組織であるため、研究に使用する場合でも倫理的な問題が少ないと考えられる。卵巣奇形腫に出現する神経成分が必ずしも完全に正常脳の発生過程を反映していなくても、発生期の脳の代替組織として利用できる可能性がある。また、成熟奇形腫の未熟性を解析することによって、新たな知見を得られると期待される。

成熟奇形腫に現れる神経成分には、免疫表現型に未熟性が存在しており、従来の成熟奇形腫に対する解釈や定義に多少の修正を要することが示唆された。