

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

高山 佳泰 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Immunophenotypic features of immaturity of neural elements in ovarian teratoma.

（卵巣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）

Virchows Archiv 468: 337-343, 2016

Yoshiyasu Takayama, Nozomi Matsumura, Sumihito Nobusawa, Hayato Ikota, Takashi Minegishi, Hideaki Yokoo.

#### 論文の要旨及び判定理由

奇形腫とは3胚葉成分からなる胚細胞性腫瘍であり、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、その特徴的な形態像から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いが、その構造としては無秩序であり、厳密に成熟した脳組織とは言い難い。

実際にどのような未熟性が卵巣奇形腫に出現する神経組織に観察されるのかを評価するために、外科的に切除された卵巣原発奇形腫のうち、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- $\delta$ , Olig2, myelin basic protein (MBP), NeuN, Schwann/2E, synaptophysin, MIB-1, LIN28A)と、蛍光二重免疫染色(nestin + GFAP- $\delta$ )を実施した。

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、中枢神経系の幹細胞に発現しているnestinと、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- $\delta$ を共発現していた。この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、その分布にはほぼ一致して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。これらのことから、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が示唆された。

本研究は、成熟奇形腫に現れる神経成分について免疫表現型の未熟性を示しており、従来の成

熟奇形腫に対する解釈や定義に対して再考を促すものであり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査年月日 平成 28 年 10 月 3 日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 泌尿器科学分野担任	鈴木 和浩	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） リハビリテーション医学分野担任	和田 直樹	印

参考論文

1. Malignant meningioma with adenocarcinoma-like metaplasia: Demonstration of intestinal phenotype.  
(腸型腺癌様の化生を伴った悪性髄膜腫の一例)  
Neuropathology 35: 158-164, 2015  
Takayama Y, Nobusawa S, Ochiai I, Watanabe H, Ishigame H, Ikota H, Hirato J, Nakayama J, Yokoo H.