



ヒト腺様嚢胞癌のヌードマウス舌への移植による頸部移転、肺転移実験モデルの確立

西松, 成器

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1999-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲1948

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1001948>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	にし まつ なる き 西 松 成 器	(兵庫県)
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	
学位記番号	博い第1191号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与の日付	平成11年3月31日	
学位論文題目	ヒト腺様嚢胞癌のヌードマウス舌への移植による頸部転移、肺転移 実験モデルの確立	
審 査 委 員	主査 教授 古 森 孝 英	
	教授 天 津 睦 郎	教授 伊 東 宏

論 文 内 容 の 要 旨

緒言

転移は癌の最も特徴的な生物学的活性のひとつであり、多様なステップを経て成立する複雑な現象である。近年、転移の機序を解明する目的でさまざまな実験モデルが開発されるようになり、当講座でも口腔扁平上皮癌のリンパ節転移モデルを確立しすでに報告した。

一方、腺様嚢胞癌（以下 ACC）は非常に緩慢な増殖を示しつつも高頻度で肺転移を生じるのが特徴であるが、これまで ACC の転移モデルに関する報告はなかった。そこで著者は、ヒト ACC 組織をヌードマウス舌へ移植、リンパ節転移や肺転移について組織学的に検索したので報告する。

材料および研究方法

移植材料は ACC 患者の手術時に採取した原発巣腫瘍組織で、それぞれ KOA-1（口蓋原発，solid pattern 優位），KOA-2（口底原発，cribriform pattern 優位），KOA-3（上顎洞原発，solid pattern 優位）と名付けた。各腫瘍組織片をヌードマウス背部皮下に移植、生着した腫瘍を3ヵ月後に摘出、細切後、移植針でヌードマウス舌中央に移植した。舌移植3ヵ月後に屠殺し、舌、頸部リンパ節、肺を摘出、ホルマリン固定パラフィン切片とし、HE染色を施し光顕的に観察した。

結果

1. ヌードマウス皮下移植腫瘍の組織学的所見

各移植材料ともヌードマウス背部皮下に生着した。いずれの移植腫瘍とも周囲組織とは明確に境界されており、その組織像は採取元患者の組織像と類似していた。

2. ヌードマウス舌移植腫瘍の組織学的所見

KOA-1ではヌードマウス舌に移植した26匹中10匹で、組織学的に生着を認めた。組織型は採取元患者と同様、solid patternであった。周囲組織との境界は比較的明瞭であったが、繊維性被膜の介在はなく周囲舌筋組織内へ直接浸潤しており、脈管浸潤のみられる部位もあった。KOA-2では5匹中2匹で、採取元患者と同様の cribriform pattern を示す腫瘍の胞巣状増殖がみられた。KOA-3で

は3匹中2匹で生着が見られ、採取元患者と同様の solid pattern を示す腫瘍が周囲組織へ直接浸潤していた。

3. 頸部転移および肺転移

頸部転移は KOA-1 および2のそれぞれ2匹ずつにみられた。転移部位は顎下リンパ節で、いずれも単発性の転移であった。転移巣の組織像は舌移植腫瘍と類似していた。

肺転移は KOA-1 および2のそれぞれ1匹ずつにみられた。いずれも肉眼的に肺に異常は認めなかったが、組織学的には多発性の微小転移巣が確認された。組織像は舌移植腫瘍と類似していた。

考察

ACCは増殖は非常に緩慢であるが高頻度に局所再発や肺転移をきたすという、特徴的な唾液腺悪性腫瘍である。また、ひとつの腫瘍内に多様な組織像が混在することも腫瘍の発生や分化を考える上で興味深い。今回われわれはこれらのACCの生物学的活性に関する研究や治療法開発の一助になるべく、臨床像に類似したACCの*in vivo*転移モデルの作製を試みた。

*in vivo*転移モデルとしては、従来は樹立細胞株を実験動物の血管内に移植し転移を生じさせる、いわゆる脈管内転移モデルが多く用いられてきた。しかしこれらの実験モデルは転移の初期過程である局所浸潤や脈管内侵入を再現できず、臨床腫瘍に類似したモデルや治療実験モデルとしては適当でない。最近では、癌細胞をそれが発生した臓器と同じ臓器に移植する、いわゆる同所性移植を行うと自然転移を生じやすいことが明らかにされ、この方法による転移モデルの確立がさまざまな領域で試みられてきた。口腔領域においても、当講座の川越らにより、口腔扁平上皮癌の同所性移植によるリンパ節転移モデルが報告されている。しかしACCの転移モデルの報告はこれまでなかった。

今回の研究により、これまでヌードマウスへの移植細胞樹立が困難とされてきたACCにおいても、舌への生着、頸部転移、肺転移を生じることが明らかにされた。また、本実験においてマウス舌に生着したACCの組織型は採取元患者の組織型とよく一致しており、KOA-1, 3はsolid pattern優位、KOA-2はcribriform patterny優位と互いに異なった組織型よりなるため、両組織型の生物学的活性を比較、検討するのにも有用と考えられた。舌での腫瘍増殖状態は、皮下移植の際に見られるような被膜は形成せず直接周囲筋組織へ浸潤しており、今後ACCの浸潤様式の研究の目的にも本モデルは有用と考えられた。

頸部転移については個体数が少なく正確な転移率は不明であるが、KOA-1, 2において確認できた。ACCの頸部転移は臨床では少ないといわれているが、実際には不顕性の転移も少なくなく、特にsolid patternのACCは比較的頸部転移を生じやすいと考えられる。今回の実験では個体数が少なく組織型と転移頻度との関連性は不明であった。

肺転移はACCの最も特徴的な所見であるが、本実験においてもKOA-1, 2で確認された。いずれも舌移植腫瘍がそれほど大きく増大していない時点で多発性の微小肺転移巣を認めたのが特徴で、ACCの臨床像と一致していた。

以上のように本実験モデルはACCの臨床像をよく保存しており、今後、本モデルを用いて細胞外基質産生や接着分子の発現などからみた転移機序の解明や、転移の予防、治療研究に取り組む予定である。

まとめ

ACCの転移モデルの確立を目的として3種類のヒトACC組織をヌードマウス舌へ移植、3ヵ月後に組織学的に観察したところ、以下の結果を得た。

1. いずれのACCも舌への生着が見られ、生着率はKOA-1:10/26 (38%), KOA-2:2/5

(40%), KOA-3 : 2 / 3 (67%) であった。

2. KOA-1 群と KOA-2 群のそれぞれ 2 匹に頸部リンパ節転移が認められた。

3. KOA-1 群と KOA-2 群のそれぞれ 1 匹に肺転移が認められた。

4. 本実験モデルは新しい ACC の動物転移モデルであり、今後 ACC の転移やその治療に関する研究に有用と考えられた。

論文審査の結果の要旨

はじめに

転移は癌の最も特徴的な生物学的活性のひとつで、多様なステップを経て成立する複雑な現象である。口腔扁平上皮癌のリンパ節転移モデルはすでに報告されているが、緩慢な発育、高い局所浸潤能、高い血行性転移率という特徴をもつ腺様嚢胞癌に関する *in vivo* 転移モデルの報告はこれまでなかった。本研究の申請者は腺様嚢胞癌における転移の機序あるいは治療法開発の基礎となるべく、*in vivo* 転移モデルを確立する目的でヒト口腔腺様嚢胞癌の腫瘍組織片をヌードマウス舌へ移植し頸部や遠隔臓器である肺への転移について組織学的に検討した。

材料および研究方法

移植材料は手術時摘出したヒト口腔腺様嚢胞癌組織 3 種類で、直径 1 ~ 3 mm に細切しヌードマウス皮下に移植、3 ヶ月後に皮下に生着した腫瘍から組織片を採取、同様に細切後し移植針に詰め、ヌードマウス舌中央に移植した。舌移植 3 ヶ月後に屠殺し、舌、頸部リンパ節、肺を摘出し、舌では生着率、生着腫瘍の組織型、周囲組織への浸潤状態について、頸部、肺ではそれぞれの転移状況、転移腫瘍の組織型について病理組織学的に観察した。

実験結果と評価

実験結果の内容を検討し、総括すると以下ようになる。

1. 腺様嚢胞癌の病理組織型は tubular pattern, cribriform pattern, trabecular pattern, solid pattern の 4 型に分類される。今回の 3 種類の移植材料とも、移植腫瘍組織と非移植腫瘍との間に類似性、相関性がよく保たれており、今回の実験方法と手技で腫瘍組織を移植すれば、原発腫瘍の性格を適切に反映する治療モデルとして利用できる可能性が示唆された。

2. 舌生着率は 38% から 67% であった。統計的な有意差は各群に見られなかったが、組織片をドナーとして移植に使用するのには現実性が高いと考えられる。

3. 頸部リンパ節転移は 3 種類の移植材料のうち 2 種類で確認された。個体数が少なく、正確な転移率は不明であるが、いずれも原発巣腫瘍と非常に類似の組織所見を示した。

4. 肺転移は 3 種類の移植材料のうち 2 種類で確認された。いずれも原発巣腫瘍と非常に類似の組織所見を示した。また、舌移植腫瘍が増大していない時点で多発性の微小転移巣を認めたのが特徴であった。

本研究は従来ヌードマウス移植や細胞樹立が困難とされてきた腺様嚢胞癌組織を用いてヌードマウス舌への移植実験を試みたもので、舌への生着や頸部転移、肺転移を確認することにより、本実験のモデルの組織的特性とその再現性について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。