

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 いで てつや 井手 鉄哉

頭蓋内腫瘍は種類により治療に対する感受性や予後が異なるため、生物学的特徴に応じて正確に分類することが重要である。動物神経系腫瘍の WHO 分類は制定されて既に 10 年以上経過し、この間、動物（特にイヌ）の頭蓋内腫瘍の臨床動向や病理学的特徴に関する情報が飛躍的に増加したことにより、現分類には様々な問題点が生じている。本研究は、イヌの神経上皮性腫瘍、髄膜腫および組織球性肉腫の病理発生機序や進展機序を明らかにし、その生物学的特徴を正確に把握することを目的としている。

神経上皮性腫瘍は腫瘍細胞が示す分化の特徴に従い分類がなされている。しかし近年、神経幹細胞の概念が確立され、従来の動物の神経上皮性腫瘍の分類や病態解釈が大きく修正される可能性がある。本研究では、まずイヌの神経上皮性腫瘍 30 例について、細胞の分化や増殖に関連するマーカーの発現を免疫染色にて検索し、その結果に基づいて階層クラスター解析を行い、診断分類を再検討した。その結果、WHO 分類の記載の通り、星状膠細胞性腫瘍、脈絡叢性腫瘍、神経細胞性腫瘍は比較的均一な分化方向を示す腫瘍細胞より構成され、原始神経外胚葉性腫瘍（PNET）と髄芽腫は多方向性分化を示す腫瘍細胞より構成されていた。しかし、これまで稀突起膠細胞性腫瘍と診断されていた腫瘍は、PNET と同様の多方向性分化能を有する未分化な腫瘍であり、由来不明の膠細胞性腫瘍とされていた大脳膠腫症は、様々な膠細胞の反応性増生を伴う未分化な細胞の脳内浸潤亢進を特徴とする疾患であることが判明した。

髄膜腫はその生物学的挙動の相違に基づき通常型と退形成型に分類されており、神経組織浸潤の有無がその鑑別に最も重要である。本研究では、イヌの髄膜腫 55 症例を用いて、腫瘍細胞の神経組織浸潤に着目し、髄膜腫の退形成型の診断に有用なマーカーを検討した。正常髄膜上皮の細胞膜に発現している E カドヘリンは腫瘍化に伴い発現が減弱し、代償性に N カドヘリンが発現した。これに伴い細胞膜で E カドヘリンと結合している・カテニンが核内に移行した。さらに、神経芽細胞の脳内移行に関与する DCX が腫瘍の神経組織浸潤部で発現するようになった。増殖細胞マーカーである

Ki-67 の陽性率は退形成型で高かった。核内・カテニン、DCX および Ki-67 の発現率は退形成型で有意に高く、線型判別解析によりこれら 3 つは単独でも髄膜腫の悪性度の判別にある程度有用であることが明らかになった。そのため、病理診断に際しては、HE 標本で得られる知見にこれらのマーカーの発現状態を加味して退形成型の判断をすることで、より客観的エビデンスに基づく病理診断を行うことが可能になると思われた。

イヌでは近年、頭蓋内の組織球性肉腫の診断機会が増加し、髄膜腫との鑑別が必要になっている。通常の組織球性肉腫はリンパ性組織や軟部組織に発生し、バーニーズ・マウンテン・ドッグなどの大型犬種に好発するが、検索した 20 症例の頭蓋内組織球性肉腫は全て頭蓋内に限局しており、ウェルシュ・コーギー・ペンブローク (WCP) 犬に好発していた。本研究では頭蓋内原発組織球性肉腫の増殖パターンを 2 つに分類した。すなわち、髄膜腫のように孤在性腫瘤を形成するもの (孤在型) が 18 症例、髄膜の広範囲にび漫性に浸潤するもの (び漫型) が 2 症例である。これらの症例について様々なマクロファージ・組織球系マーカーの発現を検討した結果、CD163 と CD204 が両型を区別するマーカーとしてある程度有用であることが明らかになった。

さらに WCP 犬における組織球性肉腫の過去 3 年間の発生状況を改めて調査したところ、特に頭蓋内と肺に多発していることが明らかになった。本犬種で組織球性肉腫が多発する原因を明らかにするため、大規模シーケンス解析により正常な WCP 犬の全ゲノム配列を決定し、組織球性肉腫罹患症例 3 例のそれと比較解析し、疾患関連遺伝子の探索を行った。すなわち、罹患症例に共通してみられるエクソン領域の SNP (一塩基多型) を検出し、さらに DNA マイクロアレイにより腫瘍細胞で発現が認められた遺伝子に存在する SNP を抽出した。その結果、罹患症例では共通して Bone marrow kinase gene on X chromosome (BMX) 遺伝子エクソン 8 に SNP が集積し、第 237 番アミノ酸が Ala から Thr へと変異していた。そのため、SH3 様ドメインの構造および極性が大きく変化していると推察された。BMX は単球系細胞では JAK-STAT シグナルの活性化に深く関与しているため、BMX の先天的な変異が WCP 犬における本腫瘍の病理発生に関与している可能性が高いと考えた。

本研究で得られた一連の知見は、イヌの頭蓋内腫瘍の分類、組織発生および腫瘍化のメカニズムを解明していく上で重要な情報を提供するものと考えられた。よって審査委員一同は申請者が博士 (獣医学) の学位を授与するに値すると認めた。