

## 論文内容の要旨

論文題目     ラットの中枢神経における自然発生性神経上皮性腫瘍と悪性細網症の病理学的研究

氏 名     永 谷 真 理 子

1948年に Saxton らにより膠芽腫が報告されてから、ラットでは種々の自然発生性神経上皮性腫瘍が報告されている。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。

星状膠細胞腫については、ヒトや他の動物種で腫瘍細胞が Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) 陽性であることから、GFAP が同腫瘍の確定診断に用いられている。しかし、ラットでは、正常および反応性星状膠細胞は GFAP 陽性であるにもかかわらず、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おり、星状膠細胞腫の診断における GFAP の有用性については否定的である。また、ラットには脳原発の腫瘍の1つに、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り、この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、これらの類症鑑別が必要である。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、腫瘍細胞が星状膠細胞由来である事を証明出来るマーカーがなく、これら二つの腫瘍については、類症鑑別のみならず、腫瘍細胞の起源も十分に明確にされていない。

化学物質の癌原性試験では腫瘍の発生頻度は統計学的に評価されるが、その際、同一起源の腫瘍は合算して統計処理される。したがって、化学物質の癌原

性を評価する上で、自然発生性腫瘍を腫瘍細胞の起源に基づき診断する必要がある。こうした観点から、ラットの中枢神経系腫瘍については、星状膠細胞腫およびこの腫瘍と発生母地を同じくする神経上皮性腫瘍の組織発生の解明が求められる。

著者の所属する研究所で長年に亘って蓄積されたラットの脳腫瘍の背景データを International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND) の診断基準に従って再評価したところ、神経上皮性腫瘍としては、星状膠細胞腫、希突起膠細胞腫、混合膠細胞腫および髄芽腫が確認された。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鑑別について考察した。

## 1. ラットの神経上皮性腫瘍と悪性細網症の発生状況に関する研究

著者の所属する研究所で実施された癌原性試験の対照群および背景データ用試験における F344 ラット（雄 1363 例、雌 1363 例）および SD ラット（雄 1650 例、雌 1705 例）について、すべての中枢神経系腫瘍を INHAND に従い再評価した。このうち、神経上皮性腫瘍および悪性細網症について、生物学的特性を把握するためにこれらの発生率および発生推定週齢など発生状況を検索した。さらに悪性細網症と起源が同系統と考えられているリンパ造血器系組織の組織球肉腫について、その発生率を検索した。

その結果、ラットの自然発生性神経上皮性腫瘍では、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に類似すること、および 3) 悪性希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。

## 2. ラットの神経上皮性腫瘍における病理組織形態学および免疫組織化学的特徴

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、悪性希突起膠細胞腫および悪性混合神経膠腫では、GFAP、Nestin、Olig2、Iba1、CD68、RM-4 および Vimentin の発現を、髄芽腫では GFAP、Nestin、Doublecortin、Synaptophysin、Myelin CNPase、Neurofilament、 $\beta$  III-tubulin および Vimentin の発現を免疫組織化学的にしらべた。

その結果、ラットでは 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。

### 3. ラットの星状膠細胞腫と悪性細網症における病理組織形態学および免疫組織化学的特徴

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) ラットの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がないこと、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、ラットでは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、ラットにおいても、ヒトや他の動物と同様、一部の腫瘍性星状膠細胞は GFAP 陽性で、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希であることが明らかとなった。本研究の成果は、発生頻度が低く情報量の少ないラットの自然発生性神経上皮性腫瘍において、その組織発生を考える上で重要な知見を与え、腫瘍の起源をもとに評価する化学物質の癌原性試験においては、成績の的確な評価に寄与するところが大きいと考えられた。