

審査の結果の要旨

氏名 トンターブ アティガン

組織球は産生するサイトカインの種類や細胞表面抗原マーカーの相違により樹状細胞 (DC) とマクロファージに分類される。組織球の反応性あるいは腫瘍性増殖性疾患は犬では 1970 年代に初めて報告され、その臨床的挙動と病理学的特徴に基づいて反応性組織球症、皮膚組織球腫、および組織球性肉腫に分類されている。本研究では組織球性肉腫を研究対象とした。組織球性肉腫は致死性悪性腫瘍であり、中年齢から高齢のバーニーズ・マウンテンドッグあるいはレトリバーなど特定の犬種に多発する。組織球性肉腫の多くは DC に由来し、血球貪食性組織球性肉腫のようにマクロファージに由来するものは非常に稀である。一般に組織球性肉腫は、皮膚、リンパ性組織、その他内臓に発生し、中枢神経系 (CNS) に発生するものは稀である。本研究は、とくに CNS 原発組織球性肉腫の生物学的特徴および由来細胞を明らかにすることを目的として行ったものである。このため CNS に発生した組織球性肉腫の臨床・病理学的特徴を、他部位に発生した組織球性肉腫のそれらと組織学的・免疫組織化学的に比較し、詳細な検討を行った。さらに CNS と関節に発生した組織球性肉腫より培養細胞系を作製して、それぞれの細胞の特徴を *in vitro* および *in vivo* で検討した。

第 1 章では、犬の CNS 原発組織球性肉腫 (n = 23) と非 CNS 原発組織球性肉腫 (n = 31) について病理組織学的ならびに免疫組織化学的に検索した。その結果、CNS 組織球性肉腫は、ペンブローク・ウェルシュ・コーギーに有意に多く発生したのに対し、非 CNS 組織球性肉腫はフラット・コートド・レトリバーに多く認められた。このことから組織球性肉腫には原発部位ごとに犬種特異性があることが明らかになった。多くの組織球性肉腫は円形から多形性を示す細胞より構成されていた。腫瘍細胞は中度から高度の異型を示し、細胞境界が明瞭で淡明あるいは好酸性細胞質を有していた。不整形の単核細胞や多核巨細胞もしばしば観察された。腫瘍細胞における DC/マクロファージマーカーの発現を免疫組織化学的に検索したところ、腫瘍細胞は HLA-DR、Iba-1 および CD204 (全 54 例)、CD163 (42 例)、lysozyme (22 例)、S100 (17 例) および CD208 (25 例) に陽性であったが、MAC387 (全 54 例) は陰性であった。これらのマーカーの発現状況の検討から CNS 組織球性肉腫は高頻度にマクロファージマーカーを発現し、非 CNS 組織球性肉腫は DC マーカーを発現する傾向があると考えられた。また、CNS 原発と非 CNS 原発組織球性肉腫では基本的な組織形態は類似しているものの、腫瘍細胞の分裂活性は、CNS 原発組織球性肉腫で有意に高く、生物学的挙動が非 CNS 組織球性肉腫と比較してより悪性であることが示唆された。

第2章では、CNS 原発組織球性肉腫の臨床的、病理学的ならびに免疫組織化学的特徴について23例を用いてさらに詳細にしらべた。CNS 原発組織球性肉腫は生前のMRIやCT検査により大脳、とくに前頭葉に局在する病変として描出された。臨床症状は発生部位により様々であったが、主な症状はてんかん発作であった。腫瘍は細胞の形態から「円形/多形細胞型」と「紡錘細胞型」に分類され、前者で赤血球貪食所見が有意に多く認められたが、発生部位や臨床症状との相関はなかった。免疫組織化学的検索の結果は第1章と同様であったが、加えて、マクロファージマーカーのiNOSが23例中20例で腫瘍細胞に陽性であった。以上の結果から、CNS 原発組織球性肉腫はDCおよびマクロファージ両方の特徴を有する細胞に由来する腫瘍と推察された。

第3章では、CNS 原発組織球性肉腫 (PWC-HS01) と関節原発組織球性肉腫 (FCR-HS02) に由来する培養細胞系をそれぞれ樹立し特徴をしらべた。細胞株 PWC-HS01 と FCR-HS02 の染色体数は、それぞれ74.5 および45.4 であり正常細胞より少なかった。細胞形態に株間の相違はなかったが、免疫組織化学的にはPWC-HS01はCD204 (マクロファージマーカー) を発現していたのに対し、FCR-HS02では発現が認められなかった。Western blot法でも同様の結果であった。さらにRT-PCR法によりCD11b およびCD204 (マクロファージマーカー) とCD11c (DCマーカー) のmRNA発現をしらべたところ、PWC-HS01はいずれも陽性であったのに対し、FCR-HS02ではCD11cは陽性であったがCD11bとCD204は発現が減弱していた。以上のことからPWC-HS01はマクロファージとDCのいずれにも分化可能な未分化細胞であり、FCR-HS02はDCへの分化を示す細胞であることがわかった。さらに、SCIDマウスへの移植試験により、いずれの細胞株もマウスへの移植が可能であり原発腫瘍の組織学特徴を反映した腫瘍を形成すること、および転移能を有していることが確認された。

本研究により、CNS 原発組織球性肉腫は特定犬種に多く、腫瘍細胞はDCおよびマクロファージ双方への分化能を有する未分化細胞に由来することが明らかになった。また本研究で樹立した培養細胞株は本疾患のさらなる基礎研究や治療薬開発に有効なツールになると考えられる。

これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(獣医学)の学位論文として価値あるものと認めた。