

Title	マウス耳下腺の実験的腫瘍形成過程における酵素組織化学的研究
Author(s)	杉村, 正仁
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/28925">http://hdl.handle.net/11094/28925</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 【 6 】

氏名・(本籍)	杉 村 正 仁 すぎむらまさひと
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 9 1 6 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 3 月 28 日
学位授与の要件	歯学研究科歯学臨床系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	マウス耳下腺の実験的腫瘍形成過程における 酵素組織化学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 川勝 賢作
	(副査) 教授 山本 巖 教授 寺崎 太郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

唾液腺における実験的腫瘍形成の研究はその歴史がかなり古く、発癌性炭化水素出現以後はかなり高率にマウスおよびラットの顎下腺に癌の生成が実証されている。近年 polyoma virus 接種によりマウス耳下腺腫瘍の発生が見られ、その形態は一種独特な像を呈することが知られている。また polyoma virus による発癌が耳下腺に高率に発生し、臨床においても人耳下腺には顎下腺、舌下腺に比しはるかに多様の腫瘍形成が見られる。それにもかかわらず発癌物質による耳下腺の発癌実験はほとんど不成功に終わっている。またいわゆる唾液腺混合腫瘍の実験的再現も多くの研究者の努力にもかかわらず未だ実現されていない。そこで著者はマウス耳下腺に実験的に癌を発生させるべく、同時に混合腫瘍の生成をも期待して本研究を実施した。なお従来この種の研究の多くが腫瘍形成に重点を置いたものであり、形態学的変化の観察に留まっているため、本研究においては組織学的見地だけでなく、むしろ組織化学的観察に重点を指向して、発癌過程における各種酵素の活性と分布の動きを知るよう努力した。

実験動物は dd 系マウスで生後 60~70日、体重 20 g 前後の300匹を使用した。これら動物の右側耳下腺を露出し、あらかじめ用意した 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene 約0.2mg 含有の pellet を挿入した。実験動物のうち 100匹は発癌初期の変化を詳しく知る目的で、挿入後一週間毎定期的にならび 6 匹ずつを15週まで、他の 200匹は肉眼的に局所に腫脹や潰瘍を認めるか小硬結を触れた時随時屠殺し、いずれも周囲の健康な唾液腺およびリンパ腺を含めて摘出した。摘出材料は -20°C の cryostat 内において新鮮凍結切片となし各種酵素の反応を行ない、その活性と分布を組織化学的に観察した。検索した酵素は alkaline phosphatase, acid phosphatase, esterase,  $\beta$ -glucuronidase, aminopeptidase, aldolase, aconitase, monoamine oxidase, succinate dehydrogenase, NAD-linked

dehydrogenases (lactate, malate, glutamate,  $\alpha$ -glycerophosphate および  $\beta$ -hydroxybutyrate dehydrogenase), NADP-linked dehydrogenases (isocitrate および glucose-6-phosphate dehydrogenase) である。

形成された腫瘍は epidermoid carcinoma (37例), fibrosarcoma (32例), polymorphocellular sarcoma (8例), carcinosarcoma (12例), cystadenoma (4例), adenocarcinoma (2例) および malignant pleomorphic adenoma (1例) である。そのうち fibrosarcoma の2例に軟骨組織の形成を認め、cystadenoma はその間質がほとんど脂肪組織で置換されていた。また malignant pleomorphic adenoma は人間のいわゆる混合腫瘍に極めて類似した腫瘍でいずれも本研究において初めて実験的形成に成功したもので、従来の報告に見られないものであった。

本研究においてみられたマウス耳下腺の発癌過程はすでに報告されている顎下腺発癌の組織学的所見と大差はなく腺実質組織の変性壊死に始まり、種々の程度の細胞浸潤を伴う肉芽組織の増生、小導管の再生、再生小導管の拡大および扁平上皮化生を経て漸次扁平上皮癌になる場合が多かった。しかしこれらの経時的变化を組織化学的に観察すると、まず特に注目すべき所見として再生小導管の拡大が始まると管腔をとりまく細胞の succinate dehydrogenase の活性が著しく低下し、逆に glucose-6-phosphate dehydrogenase は漸次その活性が高まり、扁平上皮化生を示すとさらにその活性が増強するのを認めた。また lactate dehydrogenase に関しては生成された癌組織に平均して強い活性を認めたにもかかわらず、経時的变化に伴う導管上皮の活性は必ずしも強い活性を示さなかった。これらの所見から発癌過程における代謝は五炭糖磷酸径路が亢進していることを示唆していると思われる。

実験的唾液腺癌の組織発生について alkaline phosphatase をはじめとする各酵素の消長を追究した結果、小導管上皮の異常増殖から扁平上皮化生を経て癌に至る変化を明らかに追跡することが出来たが腺房細胞には積極的な組織学および組織化学的变化が見られなかった所から腺房細胞がこの種の腫瘍の起原にはなり得ないと思われる所見を得た。他方、筋上皮の腫瘍参加に関しては、組織学的に腫瘍形成過程において消失してしまう場合が多く、また組織化学的には alkaline phosphatase の活性がこの事を裏付けていた。しかし cystadenoma の基底部周辺に、また導管拡大を示す数例において管腔をとりまく導管上皮に二重の細胞層が見られ、外層に筋上皮類似の細胞が残存あるいは増殖しているのを認めた場合もあって筋上皮の腫瘍参加を完全に否定し得なかった。

## 論文の審査結果の要旨

口腔外科領域において発生する唾液腺腫瘍は多種多様であり、中でも耳下腺混合腫瘍は古くから多くの病理学者や臨床医家の興味ある研究課題であった。しかしその成り立ち方については未だ結論付けられてはおらず、また実験的にこれを再現した研究者もいない。そして発癌性炭化水素出現以後の多くの実験において、マウス及びラットの顎下腺には癌の生成がかなり高率に見られるにもかかわらず、耳下腺癌を作ろうとした試みはほとんど不成功に終わっている。

著者は dd 系マウスの耳下腺に 9, 10-dimethyl-1,2-benzanthracene 含有の pellet を挿入した発癌実験を行ない、多種多様の腫瘍形成を見ると同時に、人間のいわゆる混合腫瘍に類似した malignant pleomorphic adenoma の実験的形成に成功している。また著者はこれらの腫瘍形成過程を組織学的に観察すると共に、種々の酵素の反応を行ない組織化学的観察を行なった。その結果、発癌過程における耳下腺の管系上皮の glucose-6-phosphate dehydrogenase の活性が著しく上昇することが観察された。この所見は発癌過程における代謝において五炭糖磷酸径路が亢進していることを示唆し興味深いものと思われる。

以上、著者の成績は、多種多様の実験的腫瘍形成、とりわけ pleomorphic adenoma の再現により、唾液腫瘍の研究に新たな事実を加えると共に発癌過程の酵素組織化学的所見により癌そのものを解明しようとする今後の研究に資することが大であろうと思われ、学位論文としてここに推せんしたい。