



Title	Morphology and function of human benign tumors and normal thyroid tissues maintained in severe combined immunodeficient mice
Author(s)	福田, 和泰
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41279">https://hdl.handle.net/11094/41279</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	福 田 和 泰
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 14219 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 10 年 12 月 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Morphology and function of human benign tumors and normal thyroid tissues maintained in severe combined immunodeficient mice (重度複合免疫不全マウスに継代維持したヒト良性腫瘍およびヒト正常甲状腺組織の形態と機能)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 久保 武 (副査) 教 授 野村 大成 教 授 野口眞三郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目的]

ヒト臓器・組織の機能に関する実験的研究は、限られた条件下でしか成され得なかった。しかし、改良された重度複合免疫不全マウス (SCID マウス) では、ヒト良性腫瘍や前癌病変のみならず、ヒト正常組織の長期にわたる継代・維持が可能になってきた。

本研究では、改良 SCID マウスに、ヒト頭頸部良性腫瘍組織およびヒト正常甲状腺組織を移植し、長期間にわたる継代・維持を試み、その形態の維持のみならず、ヒト甲状腺組織へのヨードの取り込み、ヒト甲状腺ホルモン、ヒト副甲状腺ホルモンの分泌、移植ヒト正常甲状腺の甲状腺刺激ホルモンに対する応答等を測定し、ヒト組織の機能に関する研究をマウス個体を借りて行う実験システムの確立を目指した。

#### [方法および結果]

##### 1) ヒト良性腫瘍の継代・維持とその形態と機能

血清 IgG と IgM が検出限界 ( $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 以下の C.B17-*scid/scid* マウスを23代以上 Selective inbreeding した改良 SCID マウスを用いた。外科的に摘出されたヒト頭頸部良性腫瘍(甲状腺濾胞腺腫 2 例、副甲状腺腺腫 2 例、喉頭乳頭腫 1 例、舌白板症 1 例、耳下腺多形腺腫 2 例)を改良 SCID マウスの皮下に移植した。頭頸部良性腫瘍のすべての症例において、長期間継代・維持が可能であった。特に、甲状腺濾胞腺腫の 1 例と耳下腺多形腺腫 1 例は 3 年以上も形態が変わらぬまま継代・維持された。また、PTH (Parathyroid Hormone) 産生腫瘍である副甲状腺腫を移植した SCID マウスの血清 PTH を測定したところ、移植後84日目の SCID マウス血清中の PTH 値は  $6984 \text{ pg}/\text{ml}$  であり、術前の患者の PTH 値 ( $10855.8 \text{ pg}/\text{ml}$ , 正常  $7-39 \text{ pg}/\text{ml}$ ) に近いものであった。3 代継代し、1 年経過した腫瘍においても、ヒト PTH は検出された。

##### 2) ヒト正常甲状腺組織の長期継代・維持

頭頸部悪性腫瘍患者 7 例の腫瘍全摘術時にやむなく切除されたヒト正常甲状腺組織を改良 SCID マウスの背部皮下

に移植したところ、111片の正常甲状腺組織の全てが生着し、2年から3年にかけて継代・維持が可能であった。形態もよく維持されていた。

### 3) ヒト甲状腺組織へのヨードの取り込み

ヒト正常甲状腺を移植し3カ月たったSCIDマウスの尾静脈に0.37 MBqの<sup>125</sup>Iを注射した。厚さ2mmの鉛板で遮蔽し、中央に直径9mmの穴をあけマウス甲状腺と移植ヒト甲状腺組織に取り込まれた<sup>125</sup>Iをガンマシンチレーショングローブカウンターにて測定した。注射後24時間内では注入した<sup>125</sup>I全体の20-27%がヒト甲状腺に取り込まれていた。それに対してマウス甲状腺には6-11%の取り込みであった。ヒト甲状腺の放射活性は5日目以後急激に減少していった。

### 4) 甲状腺ホルモン(T<sub>3</sub>)の分泌とTSHによる刺激

ヒト正常甲状腺を移植して2カ月たったマウスと移植していないマウスにヒトTSH(甲状腺刺激ホルモン)を0, 50, 100, 200 μIU/g腹腔内投与し、投与直前、1時間後、2時間後、24時間後に採血し、マウス血清中のヒトT<sub>3</sub>を測定した。ヒト正常甲状腺を移植したSCIDマウス全てからT<sub>3</sub>が検出され、TSH 200 μIU/g投与SCIDマウスの血清ヒトT<sub>3</sub>は2時間後に約3倍に上昇した。

#### [総括]

1. 改良SCIDマウスを用い、ヒト頭頸部良性腫瘍およびヒト正常甲状腺組織の長期継代・維持に成功した。
2. 移植ヒト正常甲状腺および副甲状腺腫は、ホルモン(T<sub>3</sub>, PTH)分泌機能をも保持していた。
3. 移植ヒト正常甲状腺組織に<sup>125</sup>Iの強い取り込みが見られ、また、TSHに対する反応もみられ、ヒト正常甲状腺がSCIDマウス体内でよく機能を発現していた。
4. 本研究はヒト臓器・組織の機能に関する研究をマウスの体を借りて行うことを可能にするものである。

## 論文審査の結果の要旨

ヒト臓器・組織の機能に関する実験的研究は、限られた条件下でしかなされ得なかった。しかし、重度複合免疫不全を示すSCIDマウスを改良することにより、ヒト良性腫瘍や前癌病変のみならず、ヒト正常組織の長期にわたる継代・維持が可能になってきた。

本研究では、改良SCIDマウスに、ヒト頭頸部良性腫瘍組織およびヒト正常甲状腺組織を移植し、長期間にわたる継代・維持を試み、その形態の維持のみならず、ヒト組織の機能に関する研究をマウス個体を借りて行う実験システムの確立をめざした。

その結果、ヒト頭頸部良性腫瘍のすべての症例が、最高3年にもわたり長期間継代・維持され、顕微構造もよく維持されていた。また、副甲状腺ホルモン産生腫瘍を移植したSCIDマウス血清中に高濃度のヒトPTHが検出され、ホルモン産生能も保持していた。

また、ヒト正常甲状腺組織はすべてが生着し、2年から3年にかけて継代・維持が可能であり、組織学的形態もよく維持されていた。また、移植ヒト正常甲状腺組織は、甲状腺ホルモン(T<sub>3</sub>)分泌機能も保持しており、ヨードの強い取り込みも見られた。ヒト甲状腺刺激ホルモンTSHに対する反応もみられ、ヒト正常甲状腺がSCIDマウス体内でよく機能を発現していた。

本研究は、ヒト臓器・組織に関する研究をマウスの体を借りて行うことを可能にするものであり、学位の授与に値するものと認める。