

DMBA 誘発ラット顎下腺癌における 組織像に及ぼす性ホルモンの影響

学位論文内容の要旨

【緒言】唾液腺腫瘍は、組織型が多彩でその病態も多様であり、臨床的あるいは組織学的に診断に苦慮する場合が少なくない。腫瘍の各種組織型の発生や臨床像との相互関係について必ずしも一致した見解が得られておらず、WHO 分類（1991）による命名・定義に該当しない腫瘍の型も存在しているのが現状である。一般に腺癌ではその発生や増殖、進行に性ステロイドホルモンが強く影響しており、そのための研究も乳癌や前立腺癌では多く行われており、治療法の一つとしてホルモン療法に應用されているが唾液腺腫瘍に関してはほとんど行われていない。

今回は、DMBA (9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene) 誘発ラット顎下腺癌を作製した。その際、精巣あるいは卵巣摘出处置および合成エストロゲンである Diethylstilbestrol (DES) を用いて、唾液腺腫瘍の発生・進展および組織多彩性における性ホルモン、主にエストロゲンのとの関連性を明らかにするために病理組織学的および免疫組織学的に検索を行った。

【材料と方法】生後約 7 週齢、体重 180～200 g の雄性 60 匹および雌性 60 匹の Wistar 系ラット計 120 匹を用い、実験群を精巣摘出後 DMBA 投与 (A1 群)、精巣摘出後 DMBA 投与 + DES 投与 (A2 群)、DMBA 投与完了後精巣摘出 (B 群)、卵巣摘出後 DMBA 投与 (C1 群)、卵巣摘出後 DMBA 投与 + DES 投与 (C2 群)、DMBA 投与完了後卵巣摘出 (D 群) の 6 群とした。すべての群についてエーテル麻酔下にて顎下腺に 1 % DMBA アセトン溶液 0.1 ml を隔週ごとに計 6 回、注入した。6 回目の DMBA 投与 2 週間後に生検を行い、A2・C2 群については実験群の発癌を確認した後 DES を 0.3 μ g/kg で 2 日おきに、2 週間投与した。B・D 群については DMBA 投与完了後 4 週に卵巣および精巣の摘出を行った。各群は

性腫瘍における役割については不明な点も多い。今回は、ER β に関して明らかにしておらず、分子生物学的なアプローチも行っていないが、今後、ER α と ER β の関係および組織像の変異の発症機序について遺伝子学的な検索も必要であると思われる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 戸 塚 靖 則
副 査 教 授 向 後 隆 男
副 査 教 授 井 上 農 夫 男

学 位 論 文 題 名

DMBA 誘発ラット顎下腺癌における 組織像に及ぼす性ホルモンの影響

審査は、審査員全員出席の下に、申請者に対して提出論文とそれに関連した学科目について口頭試問により行われた。審査論文の概要は、以下の通りである。

一般に腺癌ではその発生や増殖、進行に性ホルモンが関与しているとされているが、唾液腺腫瘍に関してはほとんど明らかにされていない。本研究は、DMBA(9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene)を用いてラットの顎下腺に癌を誘発させ、唾液腺腫瘍の発生や進展ならびに組織多彩性における性ホルモン、特にエストロゲンの関連を検討したものである。

生後約7週齢の雄性60匹および雌性60匹のWistar系ラットを、精巣摘出後DMBA投与群、精巣摘出後DMBA投与+DES投与群、DMBA投与完了後精巣摘出群、卵巣摘出後DMBA投与群、卵巣摘出後DMBA投与+DES投与群、DMBA投与完了後卵巣摘出群の6群、各群20匹に分けた。すべての実験動物の顎下腺に、エーテル麻酔下で1%DMBAアセトン溶液0.1mlを隔週ごとに計6回、注入した。6回目のDMBA投与2週間後に生検を行い、精巣摘出後DMBA投与+DES投与群と卵巣摘出後DMBA投与+DES投与群については、実験群の発癌を確認した後DESを0.3 μ g/kgで2日おきに、2週間投与した。DMBA投与完了後精巣摘出群とDMBA投与完了後卵巣摘出群についてはDMBA投与完了後4週に、卵巣および精巣の摘出を行った。すべての実験動物を処置終了2週間後に安楽死させ、通法に従って4 μ mパラフィン薄切切片を作製した。次いで、HE染色、ならびにサイトケラチン、PCNA、S-100蛋白、エストロゲンレセプターの染色を行い、病理組織学および免疫組織化学的に検索した。なお、腫瘍の組織像を形態学的特徴から、便宜上、角化型・小導管型・嚢胞型・腺様型・充実型・索状型・混在型の7つの組織型に分けた。

精巣摘出後DMBA投与群、精巣摘出後DMBA投与+DES投与群、DMBA投与完了後精巣摘出群においては、扁平上皮癌を主とした組織像がみられた。さらに精巣

摘出および DES を投与することによりその組織型に変化がみられ、扁平上皮癌のみ認められた DMBA 投与完了後精巣摘出群とは異なり、精巣摘出後 DMBA 投与群および精巣摘出後 DMBA 投与+DES 投与群では腺癌様の像を示す部分がわずかではあるが増加する傾向がみられた。卵巢摘出後 DMBA 投与群、卵巢摘出後 DMBA 投与+DES 投与群、DMBA 投与完了後卵巢摘出群においては、種々の形態の組織像がみられ、卵巢摘出により角化を示す組織像がわずかながら増加する傾向が見られた。これらの結果は、唾液腺における腺癌の発生ならびに組織像の多彩性に性ホルモン関わっていることを示唆している。

また、形態学的に同様の組織像を示す腫瘍においても、DES の投与や精巣摘出あるいは卵巢摘出により、サイトケラチンや PCNA、S-100 蛋白の発現に違いが生じていた。エストロゲンレセプターの陽性反応は、腫瘍細胞の核に限局して認められ、腺癌の導管様構造や索状構造、充実性の部分に多く発現していたが、同じ腺癌でも嚢胞状を呈する部分や扁平上皮癌様組織への移行部では ER 陽性細胞数は減少しており、扁平上皮癌の像を示す部分ではほとんど発現していなかった。これらの結果は、唾液腺における腺癌の発生ならびに組織像の多彩性に性ホルモン、特にエストロゲンが深く関係していることを示唆している。

論文の審査にあたって、論文申請者による研究の要旨の説明後、本研究ならびに関連する研究について質問が行われた。主な質問事項は、卵巢摘出により血清のエストロゲンはどの程度低下するのか、性ホルモンは発癌過程と増殖過程のどちらにより強く影響するのか、従来の唾液腺癌に関する発癌実験の報告について、扁平上皮癌が腺癌に移行することはあるのか、多彩な組織像を示す腫瘍において腺癌様組織像と扁平上皮癌様組織像とをどのように識別するのか、ラットの週齢と発癌との関係について、等であった。いずれの質問についても、論文申請者から明快な回答が得られ、また将来の研究の方向性についても具体的に示された。本研究は、唾液腺における腺癌の発生ならびに組織像の多彩性に性ホルモン、特にエストロゲンが深く関係していることを、実験動物において明らかにした点が高く評価された。本研究の業績は、口腔外科の分野はもとより、関連領域にも寄与するところ大であり、博士（歯学）の学位授与に値するものと認められた。