

Notch as a possible cell differentiation factor in
pleomorphic adenomas
(多形腺腫における細胞分化因子としての Notch の可能性)

高峰 圭介

松本歯科大学 大学院歯学独立研究科 硬組織疾患制御再建学講座
(主指導教員：川上 敏行 教授)

松本歯科大学大学院歯学独立研究科博士（歯学）学位申請論文

Notch as a possible cell differentiation factor in pleomorphic adenomas

KEISUKE TAKAMINE

*Department of Hard Tissue Research, Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University
(Chief Academic Advisor: Professor Toshiyuki Kawakami)*

The thesis submitted to the Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University, for the degree Ph. D. (in Dentistry)

【緒言】

多形腺腫は良性上皮性腫瘍に分類される唾液腺腫瘍の中でも最も一般的なものである。腫瘍組織内には様々の細胞種がみられることが知られており、その細胞分化については興味深い事象である。本研究では細胞の分化・増殖に関与することが知られている Notch が多形腺腫の多様な細胞分化に関しても強く関与しているとの仮説を立て、Notch の分布状況を検討し、若干の結果を得たのでここに報告する。

【材料と方法】

研究材料は、愛知学院大学歯学部口腔病理学講座にて取り扱われ、多形腺腫と診断された外科病理ファイルの中から病理組織学的に再評価を行い、WHO の分類に基づく典型的な多形腺腫30症例（平均年齢は51.5歳，男性13症例，女性17症例）

である。Notch による免疫組織化学的検討を加えた後、CK7と13との免疫蛍光染色による重ね合わせを行い、検討した。

【結果】

病理組織学的には、大小の空隙がみられるなど様々な組織構造の存在する多彩性を示していた。類円形を示す腫瘍実質部分は線維性の比較的薄い被膜に覆われており、被膜の内部には線維性組織の中に腫瘍胞巣の増殖が確認できた。腫瘍内の構成細胞は、随所に小型円形ないし嚢胞状の腺腔を形成する導管上皮細胞とその周囲に位置する位置する筋上皮細胞の主として2種類の増殖からなっていた。間葉様部分には筋上皮細胞の増殖からなり、これが次第に粗になって形成され、紡錘形、類円形ないし楕円形細胞が腫瘍胞巣から解離増殖することによって形成されたいわゆる“mixed

appearance” 像, それに続いて粘液腫様組織, さらに一部では軟骨様組織も特徴的に観察することができた. また, 充実性に増殖する腫瘍細胞が扁平上皮へと化生し組織内に著しく角質変性を起こしている部位もみられた. 免疫組織化学的には Notch は, 腺腔構造を形成する導管上皮細胞の細胞質に陽性反応があり, 一部の細胞の核に陽性反応がみられた. その周囲の充実性に増殖した腫瘍細胞の多くにも核内に陽性反応が存在していた. また, 扁平上皮化生部における基底細胞様細胞層の細胞質が強い反応を示し, 核にも一部の細胞で反応があった. 核内反応および細胞質の反応は有棘細胞様細胞層へ向かうに従い弱まる傾向が確認できた. 腺管様の構造を形成する導管上皮細胞は細胞骨格である CK7 に陽性であった. 同部について, 免疫蛍光染色により, Notch は腺腔を形成する導管上皮細胞内の一部の核に反応を呈した. またこの反応が確認できた部分は CK7 の存在する部位であり, その周囲に存在する充実性に増殖した多くの腫瘍細胞にも Notch の反応が認められた. Notch と CK7 の重ね合わせにより Notch は腺腔構造を形成している導管上皮細胞の周囲に反応が観察された. また, 腺腔構造を形成する導管上皮細胞の一部に核内に反応があった. 同じく細胞骨格である CK13 に染色された扁平上皮化生を生じた腫瘍細胞の有棘細胞様細胞を中心に陽性反応を示した. 一方で, Notch は基底細胞様細胞部から有棘細胞様細胞部にかけて核内に存在していた. CK13 と Notch を重ね合わせると, 扁平上皮化生部の中でも基底細胞様細胞部の細胞の多くが Notch の陽性を示し, 表層に向かうに従ってその数は減少していくことわかった. また, これらを重ね合わせて核内反応を観察してみると, 基底細胞様細胞の核内に反応がみられ, 有棘細胞様

細胞層へと向かうに従い, 核内陽性反応を示す細胞が少なくなっていることが観察できた. 多形腺腫における特徴的な構造物である軟骨様部分は細胞質が強い反応を示したが, 核に反応はなかった. 同じく, 特徴的な構造物である結合性を喪失したことにより生じた粘液腫様の組織部分は, 一部の腫瘍性筋上皮細胞の細胞膜に若干の反応を示したが, 細胞質および核に反応は認められなかった.

【考察】

多形腺腫の腫瘍実質部分で CK7 に陽性反応を示している導管上皮細胞部を Notch と比較することにより, 一部の細胞の核内に陽性反応がみられることが明らかとなった. 腺腔構造部の周囲に存在する充実性に増殖した腫瘍細胞の核内にも陽性反応があったことから腺管構造部における導管上皮細胞における細胞分化に Notch が関与し, まさに分化途上ということが示唆される. CK13 にて染色を行った扁平上皮化生部については, Notch は基底細胞様細胞の核内から有棘細胞様細胞の核に反応がみられた. これが表層に向かうに従い核内に反応を示す細胞が少なくなっていくことから, 基底細胞様細胞層の時点においては分化の最中であることが示唆され, 有棘細胞様細胞へと基底細胞様細胞の分化が進んでいる. 表層に向かうに従い, 核内の陽性反応が弱くなっていることから, 分化が完了に向かっていることが考察できる. また, 多形腺腫に特徴的な構造物である軟骨様部分, 粘液腫様の組織部分は, 核に反応がみられなかったため, それぞれの構造物へと分化が進み終わり, 現在は分化が止まっている状態であると考察した. 以上の事より, 本研究から多形腺腫の多彩な細胞分化には部位により Notch が大きく関与していることが示された.