

氏名・(本籍)	茶野徳宏(滋賀県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博士第191号		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位授与年月日	平成7年3月23日		
学位論文題目	The Identity of Proliferating Cells in Bone Tumors with Cartilaginous Components:Evaluation by Double-Immunohistochemical Staining using Proliferating Cell Nuclear Antigen and S-100 Protein (軟骨成分を含有する骨腫瘍の増殖細胞特性:Proliferating Cell Nuclear Antigen,S-100蛋白を用いた免疫組織化学的二重染色法による検討)		
審査委員	主査 教授	服部 隆 則	
	副査 教授	越智 幸 男	
	副査 教授	福田 眞 輔	

## 論文内容要旨

### [目的]

S-100蛋白(以下S-100)は軟骨系細胞由来の骨腫瘍のマーカーとして知られているが、腫瘍細胞におけるS-100発現と増殖活性の関係についての検索は現在までに、ほとんどなされていない。本研究は軟骨成分を含有する各種骨腫瘍の増殖活性を腫瘍細胞におけるS-100の発現との関連において明らかにすることを目的とした。

### [方法]

当科にて手術時採取した軟骨成分を含有する28例の骨腫瘍(良性、悪性を含む)を材料とした。これらについて、Hematoxylin Eosin染色、Alcian Blue染色を行い、軟骨組織の局在を確認することを中心として詳細な組織学的検討を行った。また、軟骨系細胞の分化の指標としてS-100を、増殖細胞の指標としてProliferating Cell Nuclear Antigen(以下PCNA)を用いた免疫組織化学的二重染色を施行した。それぞれの症例につき1000個以上の細胞を観察し、PCNA陽性率を求め増殖活性の指標とした。さらに、PCNA陽性細胞におけるS-100発現率を求め、腫瘍細胞の増殖と軟骨系細胞への分化との関係について検討した。

### [結果]

内軟骨腫、骨軟骨腫、そして骨肉腫においては形態上比較的よく分化した軟骨細胞、特に石灰化領域の軟骨細胞に強いS-100の反応性が見られた。一方、腫瘍細胞が形態上未分化になればなるほどPCNA反応性が強くなる傾向があった。良性腫瘍はほとんどの症例でPCNA陽性率は5%以下であったが、軟骨粘液性線維腫はPCNA陽性率が28%を示し、さらにPCNA、S-100二重陽性細胞も観察された。内軟骨腫の2例、骨軟骨腫の8例ではPCNA反応性が見られなかった。悪性腫瘍ではPCNA陽性率は全例50%以上の値を示した。PCNA陽性率が最も高値を示したのは脱分化型軟骨肉腫の症例で80%であった。本研究において最も特徴的であったのは、傍骨性軟骨肉腫についてであり、PCNA、S-100ともに陽性の細胞が多数観察され、PCNA陽性の増殖細胞におけるS-100発現率も88%の高値を示していた。

これに対し、通常の骨肉腫、骨膜性骨肉腫とも同様に、PCNAで標識される増殖細胞のほとんどがS-100活性をもたなかった。

#### [ 考 察 ]

本研究に用いたほとんどの症例でS-100反応性は軟骨系への分化とほぼ相関を示した。一方、PCNAはより未分化、あるいは未熟な細胞と強い反応性を示す傾向が観察された。軟骨粘液性線維腫は、他の良性腫瘍に比べ高いPCNA陽性率を示したが、これは本腫瘍の臨床的にaggressiveな性格を反映するものかもしれない。さらに軟骨粘液性線維腫で観察されたPCNA、S-100二重陽性細胞は軟骨系細胞由来の腫瘍であることを示唆していた。内軟骨腫の2例、骨軟骨腫の8例でPCNA反応性が見られなかったが、これはこれらの腫瘍が退行変性に陥りやすい性格をもつことや、臨床的に非常に緩徐な増殖を示すことによると推察された。脱分化型軟骨肉腫は全症例中最も高いPCNA陽性率を示し、臨床上最も予後の悪い悪性腫瘍のひとつであることと一致していた。通常の骨肉腫及び骨膜性骨肉腫ではPCNAで標識される増殖細胞のほとんどがS-100活性をもたず、これらの腫瘍に見られるS-100を発現する軟骨系の細胞は少なくとも増殖の主要な構成要素ではないと推察された。しかしながら、骨肉腫の悪性腫瘍としての性格を反映して、PCNA陽性率そのものは前例50%以上の高値で、強い増殖活性を示していた。傍骨性軟骨肉腫では、PCNA、S-100ともに陽性の細胞が多数観察され、本腫瘍はS-100を産生する比較的よく分化した軟骨細胞の増殖系であることが判明した。傍骨性軟骨肉腫、骨膜性骨肉腫に関しては、臨床上及び通常の病理学上非常に類似した点があるため、病理診断の困難なものがあると述べられているが、PCNA、S-100の二重染色を用いた本研究では、傍骨性軟骨肉腫がPCNA、S-100とも陽性の細胞が多数観察される比較的成熟した軟骨細胞の増殖系であるのに対し、骨膜性骨肉腫はS-100を発現するような細胞の増殖活性は低く、両者を容易に判別でき、これら疾患を鑑別する方法が確立されたと考えた。

#### [ 結 論 ]

PCNAは増殖活性と相関し、一方S-100は軟骨系細胞への分化度とほぼ相関する。本実験で用いたPCNA、S-100の免疫組織学的二重染色法は軟骨成分を含有する各種骨腫瘍の増殖細胞解析に重要であり、その病理学的診断や増殖腫瘍細胞の由来を考察するうえで有用と思われた。

### 学位論文審査の結果の要旨

S-100蛋白(S-100)は軟骨系細胞由来の骨腫瘍のマーカーである。しかし骨腫瘍において、腫瘍細胞におけるS-100の発現と増殖活性の関係についての検索は現在までにほとんどなされていない。本論文は軟骨成分を含有する各種骨腫瘍の増殖活性を腫瘍細胞におけるS-100の発現との関連において明らかにすることを目的としている。

研究には手術時採取した軟骨成分を含有する28例の骨腫瘍を材料とした。Hematoxylin Eosin染色とAlcian Blue染色を行い、軟骨組織の局在を確認した。また、軟骨系細胞の分化の指標としてS-100を、増殖細胞の指標としてproliferating cell nuclear antigen(PCNA)を用いた免疫組織化学的二重染色を施行した。それぞれの症例につき、PCNA標識率を求め増殖活性の指標とし、PCNA陽性の増殖細胞中に占めるS-100発現率を求め、腫瘍細胞の増殖と軟骨系細胞への分化との関係について検討した。

その結果、

- 1) S-100反応性は軟骨系への分化とほぼ相関を示し、一方、PCNAはより未分化、未熟な細胞にお

いて強い反応性を示した。

- 2) 良性腫瘍である内軟骨腫の2例、骨軟骨腫の8例でPCNA反応性が見られなかった。
- 3) 軟骨粘液性線維腫は、良性腫瘍中最も高いPCNA標識率を示し、この腫瘍のもつ臨床的にaggressiveな性格を反映していた。
- 4) 悪性腫瘍は、PCNA標識率が全例50%以上の高値を示し、特に脱分化型軟骨肉腫で最も高かった。
- 5) 通常の骨肉腫及び骨膜性骨肉腫ではPCNA陽性の増殖細胞のほとんどがS-100活性をもたず、軟骨系細胞は増殖の主要な構成要素ではなかった。
- 6) 傍骨性軟骨肉腫では、PCNA、S-100ともに陽性の細胞が多数観察され、比較的良好分化した軟骨細胞の増殖系であることが判明した。

本論文は、PCNA、S-100の免疫組織学的二重染色法によって、軟骨成分を含有する骨腫瘍の増殖細胞の特性を明らかにし、これが病理学的診断のみならず、良性悪性の判定を容易にし、腫瘍細胞の由来を考察するうえでも有用なことを示したもので、博士(医学)の学位論文に値すると認められた。