

氏 名	是 枝 哲
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	論医博第 1851 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Basal cell carcinoma cells resemble follicular matrix cells rather than follicular bulge cells. (基底細胞癌細胞は毛隆起の細胞より毛母の細胞に類似することに関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教授 日 合 弘 教授 武 藤 誠 教授 宮 地 良 樹

論 文 内 容 の 要 旨

基底細胞癌 (BCC) は掌蹠や口唇、亀頭など、正常では毛包の存在しない部位には一般的に生じないことより、その発赤母地には毛包組織が関連しているのではないかと推測され、これまでも種々の研究の成果が報告されてきた。本研究では免疫組織化学的および電子顕微鏡的観察による BCC と毛包組織の類似性について検討した。さらに BCC 組織で免疫したマウスからモノクローナル抗体を作成して解析を行った。

結節型、表在型、硬化型を含む 15 例の BCC の切除標本と正常ヒト頭髮毛包において、メラノサイトおよび各種のサイトケラチン、各種のインテグリン、膠原線維、水疱性類天疱瘡 (BP) 抗原について免疫染色した。BCC 腫瘍組織では腫瘍辺縁で、BP 抗原やインテグリン $\alpha 6$ の発現が見られないか、あるいは見られても弱かった。また、タイプ IV および VII コラーゲンは線状のみならず腫瘍周囲の間質に顆粒状に存在した。また多くの検体でメラノサイトが腫瘍内に存在していた。これらの所見は頭髮毛母と毛乳頭および毛母を囲む結合組織でも観察され、BCC 組織と毛母の組織学的な類似性が確認された。また電子顕微鏡による検索により BCC 腫瘍塊の基底板は不規則かつ不連続に形成されていることが確認され、この点においても毛母周囲の基底膜部に類似していた。このような BCC 腫瘍塊のもつ免疫組織化学的また超微構造的な特徴は毛隆起には見られなかった。

また、BCC 組織の抽出物により免疫したマウスから型通りにモノクローナル抗体を作成し、MMKB-1 クローンを得た。本抗体が認識するエピトープは正常皮膚では基底膜部に見られ、1 M 食塩水で処理して表皮真皮を部分的に分割したヒト皮膚の表皮側と真皮側の両方に線状に認められた。インテグリンの $\alpha 2 \beta 1$ や $\alpha 3 \beta 1$ のように基底層ケラチノサイトの細胞間に見られることはなかった。この抗体の認識するエピトープは BCC 腫瘍塊においては細胞間にも認められ、しかもあらゆるタイプの BCC において認められた。脂漏性角化症では基底膜部に、有棘細胞癌においては腫瘍塊と間質の境界部のみに認められた。正常ヒト皮膚においては下部毛包外毛根鞘周囲や毛母でも BCC 腫瘍塊において見られたのと同じように細胞間にも認められた。

酵素抗体法を用いた免疫電顕的な検索では、MMKB-1 抗体の認識する抗原は、正常ヒト皮膚組織においては稽留線維の部位とヘミデスモゾームの両方に存在した。BCC 腫瘍塊においてはデスモゾームに認められた。この抗体が認識する抗原の分子量を解析するため、免疫ブロット法、免疫沈降法を施行したが明らかなバンドは得られなかった。

以前より、毛包毛隆起の近傍には幹細胞が存在し、BCC はそこから発生するとの考えがある。しかし、本研究の免疫組織化学的および電子顕微鏡的観察により BCC 腫瘍塊と毛母に共通した形態学的な特徴が明らかになった。毛母細胞は毛包の幹細胞から最終分化された細胞への途中の過程である transient amplifying cells であるとされている。さらに、MMKB-1 抗体が BCC 組織と下部毛包外毛根鞘周囲や毛母の両者において同じく細胞間に存在するエピトープに反応したことは、BCC と下部毛包組織における発生学的な関連性をより支持するものと考えられた。本研究結果より BCC は毛包幹細胞から transient amplifying cells としての毛母細胞へと分化する段階の細胞から発生する可能性が高いと推察された。

論文審査の結果の要旨

基底細胞癌（BCC）は毛包に発生母地を有すると考えられているが、本研究ではBCCと毛包の中でもっとも細胞増殖の盛んな毛母と幹細胞の存在する bulge 領域の組織の類似性について免疫組織化学的および電子顕微鏡的に検討した。

15例のBCC切除標本とヒト頭髮毛包において、メラノサイト、各種のケラチン、インテグリン、膠原線維、類天疱瘡（BP）抗原について免疫染色を行った。BCC腫瘍辺縁と毛乳頭および毛母を囲む結合組織では両者に、BP抗原やインテグリン $\alpha 6$ の発現減弱、タイプIVおよびVIIコラーゲンの顆粒状の分布、またメラノサイトの共存などが確認された。電子顕微鏡的観察ではBCC腫瘍塊の基底板は不規則かつ不連続に形成されていることが確認され、毛母周囲の基底膜部に類似していた。

また、BCC組織で免疫したマウスから作成したMMKB-1モノクローナル抗体が認識するエピトープは正常皮膚では基底膜部に見られ、BCC腫瘍塊と下部毛包外毛根鞘や毛母では細胞間にも認められた。

以上よりBCCはbulge領域よりも毛母に形態学および免疫組織化学的類似性がみられ、毛包幹細胞から transient amplifying cellsとしての毛母細胞へと分化する段階の細胞から発生する可能性が高いと推察された。

以上の研究はBCCの発生母地の解明に貢献し、皮膚病理学における皮膚腫瘍の分類に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年2月5日実地の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。