耳下腺 adenolymphoma の腫瘍上皮細胞の構成蛋白 に関する免疫組織学的検討

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任: 村上 泰教授)

村上 匡孝, 牧野 市郎, 西山 康之, 三牧 三郎, 村上 泰

IMMUNOHISTOLOGICAL INVESTIGATION OF EPITHELIAL COMPONENTS OF ADENOLYMPHOMA OF PAROTID GLAND

MASATAKA MURAKAMI, M.D., ITIROU MAKINO, M.D., YASUYUKI NISHIYAMA, M.D.
SABURO MIMAKI, M.D. and YASUSHI MURAKAMI, M.D.

Department of Otorhinolaryngology of Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

In order to develop a more objective method of evaluating the origin of adenolymphoma, we immunohistochemically investigated the expression of cytokeratins, vimentin, S-100 protein, and α -smooth-muscle actin using the avidin-biotin-peroxidase (ABC) method in ethanol-fixed paraffin-embedded specimens from 8 adenolymphomas. Several kinds of monoclonal antibodies which react monospecifically with each subclass of cytokeratins were used. Results were compared with specimens of 8 normal parotid glands by radical neck dissection in patients with other diseases who had not undergone radiotherapy.

In the adenolymphoma specimens, basal cells were strongly positive for CK-6, but reactivity of columnar cells was apparently reduced. In contrast, columnar cells were strongly positive for CK-7, but reactivity of basal cells was reduced. In normal parotid gland specimens, CK-7 was also detected in all columnar cells in the ductal system, although some duct cells around the columnar cells, which showed strong CK-6 expression, showed poor CK-7 expression. α -smooth-muscle actin was present in myoepithelial cells in normal parotid gland specimens, but not in basal cells of adenolymphoma or of the normal ductal system, which were CK-6-positive. As these characteristic findings were consistently observed in all specimens, the demonstration of CK-6, CK-7, and α -smooth-muscle actin may be useful in the recognition and classification of columnar and basal cells. CK-8 was present in both columnar and basal cells of adenolymphoma and of the normal duct, but in the normal parotid gland, acinus cells were also strongly positive for CK-8. On the other hand, acinus cells in normal parotid glands were negative for CK-19, although both columnar and basal cells of adenolymphoma and of the normal duct were strongly positive for CK-19. The expression patterns of CK-3, -13, and -18 were similar to that of CK-19. All cells in adenolymphoma and normal parotid gland were uniformly negative for CK-1, -4, -10, -11, and -14, vimentin, and S-100 protein.

In adenolymphoma, staining patterns of all cytokeratins and other proteins investigated generally resembled their distribution in the corresponding portion of the normal parotid gland ductal system. Since our results revealed no differences which would support a bi-cellular theory regarding the origin of adenolymphoma, we suggest that basal cells, which can be recognized by CK-6 expression in the ductal systems of normal parotid glands, should be investigated further to

determine the origin of adenolymphoma.

Key words: adenolymphoma, 腫瘍上皮細胞, 免疫組織化学
サイトケラチン, 構成蛋白

A95—0526—43240

1. はじめに

腺リンパ腫は、WHO 分類¹⁾では良性腺腫である単型腺腫の一亜型に分類され、リンパ球の豊富な間質と2層性腺管構造を呈する腫瘍上皮の乳頭状増殖で特徴づけられている。唾液腺腫瘍の histogenesis に関しては Eversole²⁾, Regezi³⁾らの bi-cellular theory が有力であり、腺リンパ腫についても、腫瘍上皮と正常耳下腺の線条部導管との形態的類似性⁴⁾から、線条部導管細胞へと分化してゆくべき intercalated duct reserve cell から生じると考えられている⁵⁾。さらに、耳下腺内および耳下腺下のリンパ節に迷入した腺組織が腫瘍化した上皮性腫瘍であると考えられている⁶⁾が、意見の一致はみえていない。今回我々は、腫瘍上皮細胞について、サイトケラチン発現性を中心とする構成蛋白の免疫組織学的検討を行い、腫瘍上皮と正常耳下腺の各構成部位の結果を比較した。得た知見に腫瘍の起源に関する若干の考察を加えて報告する。

2. 方 法

1) 対象

手術で摘出した腺リンパ腫8例と、放射線照射などを受けていない他疾患患者の頸部郭清手術で切除した正常耳下腺8例である。腺リンパ腫症例の内訳は、男性5例、女性3例で、男性5例中の2例は摘出手術前の^{99m}Tc シンチグラフィーで腫瘍が陰性像を呈した症例である。

2) 組織切片作成

手術中に摘出された検体から直ちに組織ブロックを切り出し、85%エタノールで48時間固定し、パラフィン包埋して、4μm 厚の組織切片を15枚連続して作成し、内1枚は HE 染色を施し、比較検討に供した。

3) 免疫組織染色

他の切片は、型通りの脱パラフィン脱アルコールの後、3% H₂O₂ で内因性ペルオキシダーゼを阻止(5分間)し、トリプシン処理によって抗原 epitope の unmasking を行い(0.25%トリプシン, 2分間)、正常馬血清による非特異染色ブロッキング(over-night)を行った後に、以下に示す各種の monospecific なモノクロ

ーナル抗体(マウス)を一次抗体として室温1時間で反応させた。さらに Vectastain Elite ABC kit を用いて切片上で ABC 法で反応させ、陽性反応は DAB で褐色に反応させ、ヘマトキシリンで対比核染色を施した。

4) モノクローナル抗体

いずれも市販されていて入手可能な monospecific なマウスモノクローナル抗体を使用した。サイトケラチンについては、以下の12種類の抗体について前もって様々な組織を用いた予備実験を行い最適希釈度および染色に際しての陽性コントロールを決めてあり⁷⁾、各サブクラス⁸⁾に対応させて使用した。CK-1 に対して Enzo MA-904 (2000倍希釈)、CK-3 に対して Progen AE-5 (100倍希釈)、CK-4 に対して ICN 6B10 (10倍希釈)、CK-6 に対して DAKO-CK1 (100倍希釈)、CK-7 に対して Sigma C-6417 (200倍希釈)、CK8 に対して Enzo MA-902 (2000倍希釈)、CK10 に対して Sanbio RKSE-60 (10倍希釈)、CK11 に対して BioMakor CK-8.60 (200倍希釈)、CK13 に対して Progen Ks-13.1 (200倍希釈)、CK14 に対して Sigma CKB-1 (500倍希釈)、CK18 に対して Progen Ks-18.18 (200倍希釈)、CK19 に対して Progen Ks-19.1 (200倍希釈)である。

α-smooth muscle actin, S-100蛋白、ビメンチンに対しては、それぞれ Sigma A-2547 (400倍希釈)、Immunotech 0420 (40倍希釈)、DAKO M-725 (20倍希釈)を用いた。

5) 染色標本の検討

免疫染色における発現の強さは発色剤として用いた DAB による発色性で判定、非特異染色のない標本を採用し、著明に褐色に染色された場合を強陽性(++), 薄く染色された場合を陽性(+), わずかな染色性および染色される細胞とされない細胞が斑に存在する場合は±とした。観察したすべての検体において一定の染色態度を呈した所見を、腫瘍あるいは正常耳下腺の上皮細胞の性格として採用した。

各構成蛋白について、腺リンパ腫腫瘍上皮と正常耳下腺組織の腺房・介在部導管上皮・線条部導管上皮・

表 1 実験結果（上皮細胞構成蛋白の発現性）
結果は adenolymphoma すべての検体で一定していた。cytokeratin 各サブクラスごとに一定の発現性を認めたが、男女差は認めず、^{99m}Tc シンチグラフィー陽性腫瘍と陰性腫瘍にも発現性の差異は認めなかった。

	Adenolymphoma腫瘍上皮		正常耳下腺組織				
	^{99m} Tc陽性例	^{99m} Tc陰性例	筋上皮	腺房	介在部導管	線条部導管	排泄部導管
CK-14・10・11	—	—	—	—	—	—	—
CK-3	+	+	—	—	+	+	+
CK-6	+	+	—	+	+	+	+
	間質側の基底細胞に+				基底細胞に+		
CK-7	+	+	—	+	+	+	+
	管腔側の円柱細胞に+				円柱細胞に+		
CK-8	+	+	—	+	+	+	+
	円柱細胞・基底細胞ともに+						
CK-13	±	±	—	—	+	+	±
CK-14	—	—	—	—	—	—	—
CK-18	+	+	—	—	+	+	±
CK-19	+	+	—	—	+	+	+
	円柱細胞・基底細胞ともに+						
α-SM アクチン	±	±	+	—	—	—	—
S-100蛋白	—	—	—	—	—	—	—
ビメンチン	—	—	—	—	—	—	—

排出部導管上皮における所見を検討し、各上皮の間で染色態度を比較した。腺リンパ腫の2層の腫瘍上皮細胞については、内腔側の1層目の円柱状の細胞（以下、円柱細胞と記す）と間質側の2層目の細胞（以下、Basal cell と称す）の発現性の差について観察した。

3. 結 果

表1に各構成蛋白の発現性をまとめる。結果は腺リンパ腫すべての検体で同様の所見を得た。サイトケラチン発現性には各サブクラスごとに特徴ある一定の傾向と発現性の差を認めたが、男性例と女性例とで結果の差は認めず、^{99m}Tc シンチグラフィーで陽性像を呈した腫瘍と陰性像を呈した腫瘍との間にも各構成蛋白の発現性の差異を認めなかった。

CK-6: 腫瘍上皮（図1 A）では両層の細胞に発現性を認めたが、円柱細胞に比して Basal cell に非常に強く発現していた。CK-6の発現で明確になった Basal cell の形態は背の低い星状の細胞であり、円柱細胞と異なっていた。正常耳下腺（図1 B）では、いずれの導管においても導管上皮円柱細胞の外側を囲むように、陽性細胞が散在していた。特に介在部導管・線条

図 1 CK-6 の発現（免疫組織学所見）
adenolymphoma 腫瘍上皮(A)では、両層の細胞に発現したが円柱細胞に比して Basal cell に非常に強く発現した。組織切片上で CK-6 を発現させることによって、背の低い星状の細胞である Basal cell の形態が明らかになった。正常耳下腺(B)では、CK-6 陽性細胞が導管上皮円柱細胞の外側を囲むように散在していた。特に介在部導管・線条部導管における陽性細胞の形態は adenolymphoma の Basal cell の形態と類似している。

部導管における陽性細胞の形態は腺リンパ腫の Basal cell の形態と類似していた。

CK-7: 腫瘍上皮（図2 A）では両層の細胞に発現性を認めたが、Basal cell に比して円柱細胞に非常に強く発現していた。正常耳下腺（図2 B）では腺房、導管ともに上皮細胞に発現したが、発現性の強い細胞の外側に発現性の弱い細胞が散在していた。

CK-8: 腫瘍上皮（図3 A）では両層の細胞に同様に強い発現性を認め、Basal cell と円柱細胞における発現性に差を認めなかった。正常耳下腺（図3 B）では腺房・導管とも同様の発現性を呈した。

A

B

図2 CK-7の発現(免疫組織学所見)

adenolymphoma 腫瘍上皮(A)では両層の細胞に発現したが、Basal cellに比して円柱細胞に非常に強く発現した。正常耳下腺(B)では腺房・導管ともに上皮細胞に発現したが、陽性の導管上皮細胞の外側には染色性の弱い細胞が散在し、CK-6と対照的であった。

CK-19: 腫瘍上皮(図4A)ではCK-8と同様に両層の細胞に強い発現性を認めたが、2層を比較するとBasal cellの方がわずかに発現性が強い傾向があった。正常耳下腺(図4B)では導管にのみ同様の発現性を呈し、腺房細胞には発現しなかった。

CK-3, 13, 18: 発現性が弱いだけで、腺リンパ腫・正常耳下腺ともにCK-19の発現性と同一傾向であった。

CK-1, 4, 10, 11, 14: 腺リンパ腫・正常耳下腺ともに上皮細胞に発現性は全く認められなかった(図5AB)。

したがって、サイトケラチン発現性は4つのパターンに整理される。第一に円柱細胞・Basal cellの両層ともに強く発現するもので、CK-8とCK-19が代表で

A

B

図3 CK-8の発現(免疫組織学所見)

adenolymphoma 腫瘍上皮(A)では両層の細胞に同様に強く発現し、Basal cellと円柱細胞の発現性に差は認めなかった。正常耳下腺(B)では腺房・導管ともに上皮細胞に同様の発現性を呈した。

あり、CK-3, 13, 18も発現性は弱いと同様であった。第二に両層ともに発現するがBasal cellに非常に強いもので、CK-6が該当した。第三に円柱細胞にBasal cellより強い発現性を認めるものでCK-7が該当した。第四は円柱細胞・Basal cellの両層ともに全く発現性を認めないもので、CK-1, 4, 10, 11, 14であった。

α -smooth muscle actin・S-100蛋白・ビメンチンの発現性は、正常耳下腺の筋上皮細胞に α -smooth muscle actinの強い発現性を認めた他は腫瘍上皮両層にも正常耳下腺の導管上皮にも認めなかった。

4. 考 察

上皮細胞を構成する細胞骨格蛋白の中間径フィラメントの一つにサイトケラチンがあり、分子量の大きな方から1番から19番まで19のサブクラスが知られてい

A

B

図4 CK-19の発現(免疫組織学所見)

adenolymphoma 腫瘍上皮(A)では両層の細胞に同様に強く発現し、Basal cellと円柱細胞における発現性に差はなかった。一方、正常耳下腺(B)では導管にのみ同様に発現するが、腺房細胞には発現しなかった。CK-3, 13, 18については発現性が弱いだけで、adenolymphoma・正常耳下腺ともにCK-19の発現性と同一傾向であった。

る⁹⁾。そしてサイトケラチンの発現性は、正常上皮でも部位によって、同部位でも基底層から表層への分化の過程で異なり、また、癌化の過程によって変化を生じるが、腫瘍細胞はその発生母細胞の細胞骨格をそのまま引き継ぐとされている⁹⁾。腫瘍細胞の heterogeneity を考慮すれば、一部の分化した細胞の形態の類似性のみで腫瘍の組織発生を特定することは無理であるが、腫瘍細胞の配列や組織構造が単型性の腫瘍とされる腺リンパ腫のような腫瘍に関して言えば、サイトケラチンを中心とした構成蛋白を正常耳下腺組織と比較して免疫組織学的に検討することは、腫瘍細胞の性格や腫瘍の起源を考察する上で有用であると思われる。ところが、モノクローナル抗体の種類やサブクラスが異な

A

B

図5 CK-1の発現(免疫組織学所見)

CK-1, 4, 10, 11, 14, α -smooth muscle アクチン, S-100 蛋白, ビメンチンの発現性は、adenolymphoma 腫瘍上皮・正常耳下腺ともに上皮細胞に全く認めなかった (A: adenolymphoma, B: 正常耳下腺)。

れば結果や所見が必ずしも一致しないことは、過去の報告^{10)~14)}でも明らかであり、細胞の機能や起源に関する考察ははまだ推論の域を出ていない。二宮ら¹⁰⁾は、腺リンパ腫の Basal cell にのみ反応するケラチンモノクローナル抗体として PKK1 と K8.12 を示し、PKK1 は正常線条部 Basal cell に、K8.12 は正常線条部・介在部導管細胞に反応すると報告し、腺リンパ腫の円柱細胞にはケラチンモノクローナル抗体 KL1, K8.13, K8.60, RPN1160, RPN1162, RPN1164 が反応し、正常介在部導管における結果と類似するとした。Orito ら¹¹⁾は、ケラチンのポリクローナル・モノクローナル数種の抗体を用いて腺リンパ腫腫瘍上皮細胞の性格を検討し、腫瘍上皮細胞における CK-8, 13, 16, 18, 19 の発現パターンの違いと、円柱細胞と Basal cell とでサイトケラチン発現性に差があることを示した。

我々は、陽性コントロールとなる各種組織⁹⁾におい

てサイトケラチン各サブクラスの発現性を確認しておいた monospecific な市販抗体を用いて、サイトケラチンとビメンチンや S-100 蛋白などの構成蛋白の発現性を検索した。その結果、まず全体として、構成蛋白発現性に再現性があり、各個体間の差異や同一切片上の部位による傾向の違いは認められなかった。観察に供した切片がいわば無作為に採用した腫瘍組織の一部分であると考え、腺リンパ腫腫瘍上皮細胞は、HE 染色で見られる形態と同様に、画一的な一定の構成蛋白を持つ細胞であると考えられる。そして、monospecific なモノクローナル抗体を用いて調べた今回の構成蛋白発現パターンを正常耳下腺組織のそれと比較してみると、腫瘍上皮細胞と正常耳下腺導管上皮の構成蛋白発現パターンは同一であり、従来からの意見¹⁰⁾¹¹⁾と同様に、正常耳下腺の線条部導管上皮と腺リンパ腫腫瘍上皮の性格は類似している。一方、機能と関連して cartinoembryonic antigen (CEA), secretory component (SC), lactoferrin (Lf) が、既に免疫組織化学的に検討されている。その結果、腺リンパ腫腫瘍上皮の管腔側の細胞は正常耳下腺の線条部導管上皮と同様の性格を持ち、Basal cell は排泄部導管の Basal cell と同様の性格を持つと言われており¹²⁾、上皮細胞構成蛋白と同様に機能を反映する蛋白についても、腺リンパ腫と正常導管上皮において局在パターンが類似している。

更に、各構成蛋白について考察する。従来、CK-8 と CK-18 の両方に対する抗体 K₈.13 が唾液腺のすべての上皮性細胞に反応することは知られていた¹³⁾¹⁴⁾が、CK-8 と CK-18 それぞれに対する抗体を用いた我々の結果でも、CK-8 と CK-18 は円柱細胞・Basal cell とともに強く発現していた。CK-19 については、monospecific な抗体 K_M4.62 を用いて導管の円柱細胞と Basal cell の両者に発現することが報告されており¹³⁾、我々の結果も同じであった。ビメンチンに関しては、Burns ら¹⁵⁾の報告と同様に、腫瘍上皮における発現性は認められなかった。 α -smooth muscle actin の発現性は、正常耳下腺の筋上皮細胞に認められたが腺リンパ腫腫瘍上皮には全く認められず、Basal cell と筋上皮細胞との鑑別に有用であると思われた。また、CK-6 の発現性が筋上皮細胞に認められず Basal cell に強く、CK-7 の発現性が円柱細胞に強く Basal cell に弱いという今回明らかになった所見は、今までに報告されていない興味深い知見であり、細胞のマーカーとして利用できると思われる。そこで、腺リンパ腫腫

CK-6

CK-7

図6 連続切片でみる CK-6 と CK-7 の発現性
adenolymphoma 腫瘍上皮の2層、すなわち円柱細胞と基底細胞の CK-6 と CK-7 の発現性は、連続切片をみることによって明確となった。CK-6 の発現性が弱い円柱細胞は CK-7 の発現性が強く、CK-6 の発現性が強い基底細胞は CK-7 の発現性が弱い。

瘍上皮について CK-6 と CK-7 の染色態度を対比すると、背の高い円柱細胞と星状で背の低い Basal cell との形態の違いを光顕レベルで明らかにすることができた(図6)。さらに正常耳下腺の所見と比較すると、正常導管では Basal cell は少数で数の上でははるかに円柱細胞が多いのに対して、腺リンパ腫では Basal cell と円柱細胞はほぼ同様であり、Basal cell が腺リンパ腫では多いことがわかった。既に電顕による観察で背の高い円柱細胞と背の低い三角錐形の Basal cell の微細形態が明らかにされ、ともにミトコンドリアは豊富であるがミトコンドリアの形態は異なるとされている¹⁶⁾。さらに、Basal cell には張原線維が円柱細胞より多いこと、円柱細胞は正常耳下腺線条部導管上皮細胞と類似するが、腺リンパ腫の円柱細胞の方が基底線条

が目立たず、ミトコンドリアも大きく、多くの長いクリスタを持つとされている¹⁷⁾。このような円柱細胞と Basal cell の性格の違いについては、抗ヒト肺腺癌抗体 KM-93 が腺リンパ腫腫瘍上皮の円柱細胞表面にのみ、抗ヒト胃癌抗体 KM-231 が Basal cell にのみ反応し、正常耳下腺導管上皮における反応の結果と酷似しているという報告¹⁹⁾がある。さらに CEA, SC, Lf の発現性が、円柱細胞に強く Basal cell に弱いことが報告されており¹²⁾、円柱細胞と Basal cell の性格の違いがいくつかの方面から免疫組織学的に明らかにされているといえる。また、見方を変えれば、腺リンパ腫と正常線条部導管の円柱細胞どうし、腺リンパ腫と正常線条部導管の Basal cell どうしが、形態的にも構成蛋白の点でも類似しているに加えて、機能面での類似性も免疫組織学的にうかがわれることは、管腔に面した細胞である円柱細胞に吸収や分泌など機能面での役割が大で、間質に面した Basal cell に支持細胞としての役割があると考えれば、非常に合目的と思われる。

さて、臨床的に腺リンパ腫の約80%が^{99m}Tc シンチグラフィー陽性像を呈することが知られており、^{99m}Tc の取り込みは唾液成分の吸収・濃縮に関与している線条部導管上皮細胞と腺リンパ腫腫瘍上皮との類似性から説明されている¹⁹⁾。一方、^{99m}Tc の取り込みを認めない腫瘍においては、巨大な嚢胞腔形成と、腔を囲む腫瘍上皮の2層性配列の乱れ、間質リンパ組織に線維化が目立つといった組織所見と、細胞動態的に BrDU の S 期細胞標識指数が小さい傾向にあることから、腫瘍の約20%を占める^{99m}Tc シンチグラフィー陰性の腫瘍は、増殖活性に乏しく全体に老朽化した腫瘍であるとされている²⁰⁾。今回の検討では、^{99m}Tc シンチグラフィー陽性陰性それぞれの腫瘍間には上皮細胞構成蛋白上の差異は認められず、^{99m}Tc の取り込みと腫瘍上皮の構成蛋白とは無関係であり、おそらく他の機能的な要因が^{99m}Tc シンチグラフィー結果の差に反映していると考えられる。

近年、いくつかの免疫組織学的所見から腫瘍上皮の起源についての考察が加えられつつある。水野ら²¹⁾は、腫瘍化に伴う lysozyme 陽性率の低下や腫瘍上皮成分における含有粘液の低下を明らかにし、さらに腫瘍上皮成分にムコ多糖成分の存在が示唆されないことから、ムコ多糖産生に関与するとされる筋上皮細胞の腫瘍形成に対する関与を否定し、腫瘍上皮は導管上皮から由来すると考えている。Hayashi ら²²⁾は、ヒト唾液腺腫瘍組織における神経ペプチドの局在を検討し、

腺リンパ腫の約6割に Leu-7 とソマトスタチンが存在し、腫瘍の組織発生になんらかの neuroendocrine derivation の関与を推察している。Born ら²³⁾²⁴⁾は、正常耳下腺の Basal cell と腺リンパ腫上皮の Basal cell の両方に対する特異的マーカーとして peanut agglutinin と KS8.58 を報告し、腺リンパ腫の腫瘍上皮が正常耳下腺の導管システムから由来していることを裏付けたとしている。それでは正常腺管上皮のどこが腫瘍化したのであろうか？。仮説としては、①正常上皮の円柱細胞が腺リンパ腫の円柱細胞に、正常上皮の Basal cell が腺リンパ腫の Basal cell に、それぞれ腫瘍化した。②正常上皮の Basal cell が腫瘍化して、腺リンパ腫の2種類の上皮に分化した。③正常上皮の円柱細胞が腫瘍化して、腺リンパ腫の2種類の上皮に分化した。④ bi-cellular theory でいういわゆる reserve cell が progenitor cell であると仮定して、正常耳下腺では線条部導管の2種類の細胞に分化し、腫瘍化した場合は腺リンパ腫の2種類の上皮になる。という4通りの考え方ができる。ところで、筋上皮細胞と導管の Basal cell の両方に強い特異性を持つ抗ケラチンモノクローナル抗体として、KS8.58 と K_A-1¹²⁾、CKB1²⁵⁾ が報告されており、いずれも腺リンパ腫の Basal cell に反応するとされる。また、CK-19 に対する抗体の中で Bio-Yeda-K4.62 は、腫瘍上皮の円柱細胞と Basal cell の両方¹¹⁾に加えて正常腺房周囲の筋上皮細胞にも反応するとされている¹⁵⁾。このように唾液腺の筋上皮-Basal cell 系共通のマーカーとなる抗ケラチンモノクローナル抗体があることは、筋上皮細胞と Basal cell を構成するサイトケラチンに共通の epitope があることを意味しているが、いわゆる reserve cell から筋上皮細胞と Basal cell が分化したと考えれば容易に理解することができる。そして今回の実験結果、すなわち、円柱細胞と Basal cell 各々のサイトケラチン各サブクラスの発現性の特徴が正常線条部導管上皮と腺リンパ腫の腫瘍上皮の両者において類似していることの説明にも、腫瘍の起源に共通の progenitor cell を仮定した bi-cellular theory の立場が無理がないと考える。ところが、サイトケラチン発現性を始めとする構成蛋白の傾向のみで上皮細胞の性格や起源を論じることとはできず、腺リンパ腫腫瘍上皮では CK-6 の発現で特徴づけられる Basal cell が正常導管上皮よりも多く存在していることもあり、CK-6 の発現性を用いて捉えられる正常導管の Basal cell を異なる観点から探求することが今後必要であると思われる。

5. ま と め

1. 耳下腺腺リンパ腫の腫瘍上皮細胞の構成蛋白、主にサイトケラチンについて、monospecific なモノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検討を行い、正常耳下腺組織と比較検討した。

2. CK-7, 8, 19 が強陽性、CK-3, 6, 13, 18 が陽性、CK-1, 4, 10, 11, 14・S-100 蛋白・ビメンチンは陰性であり、腺リンパ腫の腫瘍上皮は正常耳下腺線条部導管上皮と構成蛋白発現性の面では同じ性格を呈していた。

3. 臨床的に^{99m}Tc シンチグラフィーで陽性像を呈する症例と陰性像を呈する症例、および男性例と女性例の間には、腫瘍上皮細胞の構成蛋白発現性における結果の差異を認めなかった。

4. 間質側の Basal cell に強く発現する CK-6、管腔側の円柱細胞に強く発現する CK-7、両方に強く発現する CK-8 と CK-19 といったサイトケラチン発現性の特徴が判明し、2 層の腫瘍上皮細胞が管腔側の円柱細胞と間質側の Basal cell から成ることが光顕レベルで明らかになった。

5. 構成蛋白発現性からみると、腫瘍上皮の性格は正常の線条部導管上皮の性格と同様であり、Bi-cellular theory でいう reserve cell が腫瘍化して正常耳下腺の線条部導管と同様の性格を持つよう、すなわち、導管を構成する円柱細胞とそれを囲んで散在する Basal cell の両者に分化したと考える立場が無理がないと思われた。

文 献

- 1) Thacklay AC, Sobin LH: Histological typing of salivary gland tumors. International histological classification of tumors. No. 7, WHO, Geneva, 1972.
- 2) Eversole LR: Histogenic classification of salivary tumors. Arch Pathol 92: 433-442, 1971.
- 3) Regezi JA, Batsakis JG: Histogenesis of salivary gland neoplasms. Otolaryngologic clinics of North America 10: 297-307, 1977.
- 4) Maruyama T, Murakami Y, Haraguchi S et al: Characteristics of epithelial component of parotid adenolymphoma. Auris-Nauris-Larynx (Tokyo) 12 (Suppl. II) S128-S131, 1985.
- 5) 村上 泰: 耳下腺 adenolymphoma の臨床像と histogenesis. 京府医大誌 98: 243-250, 1989.
- 6) 丸山 毅: 耳下腺 adenolymphoma の病理組織学的研究. 日耳鼻 89: 66-80, 1986.
- 7) 村上 泰, 安田範夫, 斉藤裕子, 任 書薫, 中井 茂: 下咽頭癌および前癌病変のサイトケラチン発現性に関する免疫組織化学的研究. 日耳鼻 94: 183-191, 1991.
- 8) Moll R, Franke WW, Schiller DL et al: The catalog of human cytekeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors, and cultured cells. Cell 30: 11-24, 1982.
- 9) Moll R: Epitheliale Tumormarker. Verch Dtsch Ges Pathol 70: 28-50, 1986.
- 10) 二宮富久, 村瀬範泰, 山田和人, 東山秀敏, 岡田征雄 他: 両側性に発生した Warthin 腫瘍の 1 例—腫瘍上皮の免疫組織化学的特徴—. 日口外雑誌 35: 2378-2384, 1989.
- 11) Orito T, Shinohara H, Okada Y et al: Heterogeneity of keratin expression in epithelial tumor cells of adenolymphoma in paraffin sections. Path Res Pract 184: 600-608, 1989.
- 12) Segami N, Fukuda M, Manabe T: Immunohistological study of the epithelial components of Warthin's tumor. Int J Oral Maxillofac Surg 18: 133-137, 1989.
- 13) Geiger S, Geiger B, Leitner O et al: Cytekeratin polypeptides expression in different epithelial elements of human salivary glands. Virchows Arch A 410: 403-414, 1987.
- 14) 西村俊郎: 大唾液腺原発腫瘍に関する免疫組織化学的研究. 金沢大学十全医学会雑誌 100: 26-46, 1991.
- 15) Burns BF, Dardick L, Parks WR: Intermediate filament expression in normal parotid glands and pleomorphic adenomas. Virchows Archiv A Pat hol Anat 413: 103-112, 1988.
- 16) McGavran MH: Ultrastructure of papillary cystadenoma lymphomatosum of the parotid gland. Virchows Arch (A) 338: 195-202, 1965.
- 17) Tandler B, Shipkey FH: Ultrastructure of Warthin's tumor. J Ultrastruct Res 11: 292-305, 1964.
- 18) 辻 龍雄, 木村由香, 村上知之, 佐々木功典, 篠崎文彦: モノクローナル抗ヒト肺腺癌抗体 KM-93 および抗ヒト胃癌抗体 KM-231 による Warthin 腫瘍の免疫組織化学的特徴. 癌の臨床 36: 783-786, 1990.
- 19) 村上 泰: 耳下腺腫瘍の術前診断, 奥田 稔編: 耳下腺腫瘍の臨床, 医学教育出版社, 東京, 1984, 89-124頁.
- 20) 村上 泰: ^{99m}Tc シンチグラフィー非定型像を示す耳下腺アデノリンフォーマの特徴的所見. 口咽科 2: 9-15, 1990.

- 21) 水野智之：口腔外科領域における腺リンパ腫の組織化学的検討。日口外雑誌 35：599-613, 1989.
- 22) Hayashi Y, Deguchi H, Nakahata A et al: Immunopathological study of neuropeptide expression in human salivary gland neoplasms. Pathobiology 58: 212-220, 1990.
- 23) Born IA, Schwackheimer K, Maier H et al: Peanut-Agglutinin als Marker für undifferenzierte Basalzellen (sog. undifferente Gangepithelzellen in normalem Speicheldrüsengewebe und Cystadenolymphom. Verh Dtsch Ges Pathol 70: 463, 1986.
- 24) Born IA, Schwackheimer K, Maier H et al: Cytekeratin expression in normal salivary glands and in cystadenomas demonstrated by monoclonal antibodies against selective cytekeratin polypeptides. Virchows Arch A 411: 583-589, 1987.
- 25) Caselitz J, Osborn M, Hamper K et al: Pleomorphic adenomas, adenoid cystic carcinomas and adenolymphomas of salivary glands analysed myoepithelial/basal cells. Virchows Arch [Pathol Anat] 409: 805-816, 1986.
-
- なお、本論文の要旨は第15回日本頭頸部腫瘍学会にて口演した。
-
- (1991年8月28日受稿 1991年10月30日受理)
- 別刷請求先 〒602 京都市上京区河原町通
広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室 村上匡孝