口腔粘膜原発悪性黒色腫の電子顕微鏡的観察

平野 吉雄・大瀬 周作・高橋 賢
古田 正彦・川合 一・村田 睦男

Electron microscopic studies of primary malignant melanoma of oral mucosa

Yoshio HIRANO・Syusaku ŌSE・Masaru TAKAHASHI
Masahiko FURUTA・Hajime KAWAI・Mutsuo MURATA

緒 言

melanin 産生細胞である melanocyte の増殖により生じる悪性腫瘍としての悪性黒色腫は、皮膚に好発するがまれに粘膜、眼球、神経系その他にも原発する。本邦において口腔粘膜に原発した悪性黒色腫の光学顕微鏡的検索はこれまで数多く報告されている¹⁻⁵⁾。しかし電子顕微鏡的観察は少ない⁶⁻⁸⁾。今回われわれは口腔粘膜に原発した悪性黒色腫の症例⁹⁾を経験し、その腫瘍細胞の微細構造を電子顕微鏡的に検索したので報告する。

材料および方法

59歳男子、色素沈着を有する 11~3 の腫瘤を主訴として来科、経過および肉眼的所見より、悪性黒色腫の診断のもとに治療方針決定後、電顕的観察のため、腫瘤部より組織を採取し、直ちに 2.5% グルタルアルデヒド溶液で2時間固定、5.4% グルコース加磷酸緩衝液で24時間洗浄、次いで 1.0% オスミウム酸溶液で1時間半固定後、上昇アルコールおよびアセトンで脱水した。その後通法に従いエポン 812 で包埋し、超薄切片作製後、酢酸ウラニールとクエン酸鉛で2重染色を施し、電子顕微鏡で観察した。

結 果

基底細胞層を構成する細胞において、軽度の病変がみられる部位の細胞では、核は比較的凹凸が少なく、円形または楕円形を示すものが多く、クロマチン顆粒はおお

むね均質に分布していた。核小体は核質より電子密度が高く、顆粒があたかも円形に凝集したような像を呈していた。核質内には spherical body 様の核内小体が認められ、微細線維よりなる膜様構造が数層の層状を呈し、中心部に melanin 色素と思われる電子密度の高い顆粒を持つもの(写真1, A)、あるいは直径 0.1~0.3 μm で電子密度の異なる種々の顆粒が集合し、その周囲を微細線維よりなる膜様構造がとりかこんでいるもの(写真1, B)などがあり、これらはいずれも周囲核質とは Halo で分離されていた。病変が進むに従い melanin 色素様顆粒が明瞭に認められるようになった。核膜の凹凸は顕著ではないが、核質中にはかなりの空胞が出現している。さらに進行すると、細胞質内には長径約 0.7 μm の多量の melanosome が出現し、核膜の凹凸は著しくなり核内の大部分は種々の大きさの空胞および melanosome で占められた。また核内に多数のミエリン様構造を持つものも認められた(写真2)。

中間層の棘細胞層においては、初期には desmosome はよく保存されており、それに続く tonofilament も明瞭に存在していた。しかし acantholysis を起こしている細胞では desmosome は消失し、それに続く tonofilament も認められなかった。また束状になった tonofilament に横紋が出現し、あたかも骨格筋の Z-band のような構造を認めるが、横紋の幅や間隔は一様でなく退行性変化ではないかと考えられた(写真3, 4)。

上皮下層を形成する細胞においては、ゴルジ装置が非常によく発達し、ゴルジラメラの一端が拡大し、膜の肥厚と電子密度の増加があり、遊離して coated vesicle に移行し、この coated vesicle の内部の電子密度が次第に増加して premelanosome になるとと思われる所見が認められた。このことはゴルジ装置での melanin 形成過程をうかがわせた(写真5)。しかし粗面小胞体や free ribosome は比較的少なく、分泌細胞にみられるような発達した粗面小胞体とゴルジ装置との密接な関係を示す所見は少なく、むしろミトコンドリアが多数認められ

三重大学医学部口腔外科学教室(主任: 村田睦男教授)

Department of Oral Surgery, School of Medicine,
Mie University (Chief: Prof. Mutsuo Murata)

受付日: 昭和56年3月25日

た。また細胞によっては細胞質内に紐状を呈する構造物がみられ、その周囲にも premelanosome および melanosome が多数みうけられた(写真6)。しかしこの紐状構造物の起源は明かでない。premelanosome が縦断されたものは長軸に対し平行に配列する縞模様を呈し、成熟するに従い電子密度が増し、内部構造が不明瞭な melanosome へと移行した(写真7)。このうち顆粒の集合したものは腫瘍細胞というよりはむしろ、マクロファージに貪食されたものと思われ、その中に premelanosome から melanosome に至る数十から数百の顆粒が認められた(写真8)。また $2.7 \times 1.7 \mu\text{m}$ の大きさの「毛糸のまり」様の特異な構造を示すものもあり、その内部には premelanosome に特有な縞模様が見られ、なんらかの理由で premelanosome が凝集したのではないかと思われた(写真9)。また腫瘍細胞中代謝異常が著しくなったと思われる細胞においてはミトコンドリアが増加し、その形態も帯状に極端に細長くなり、クリステの方向も一様でなかった(写真10)。

考 察

一般に口腔粘膜原発の悪性黒色腫は比較的にまれな腫瘍とされており¹⁰⁾、悪性腫瘍の特徴としては、細胞および核の不整化、核および核小体の増大、クロマチン量の増加、細胞内小器官の発達が増える¹¹⁾。本症例においても核が非常に大きく、深い切れ込みを有する分葉状を呈するものが多く、クロマチンに富み、大きな核小体と複雑な核内小体の形成がみられ、これらの所見は上記電顕レベルでの悪性腫瘍の一般の特徴に一致していた。同時に悪性黒色腫に特徴的な形態である premelanosome および melanosome が多量に細胞内に分布していた。この melanosome および premelanosome なる言葉は1965年の国際色素学会にて統一語として定められた。それによると melanosome とは melanin 合成が完了し、チロジナーゼ活性がなく、電子密度の均一なものとされ、一方 premelanosome とはチロジナーゼ活性があり、melanin 成熟過程における電子密度の種々段階のものと定義されている¹²⁾。

悪性黒色腫における melanin 形成の場については、(1)ミトコンドリア説¹³⁾、(2)核説¹⁴⁾、(3)ゴルジ装置説¹⁵⁻¹⁷⁾、(4)粗面小胞体説¹⁸⁻²⁰⁾など種々みられるが、現在ではゴルジ装置が melanin 形成の場であり、それに粗面小胞体が関与しているのではないかとされている。すなわち Seiji ら²¹⁻²³⁾は、分画遠心分離法およびラジオアイソトープを用いた実験から、ribosome でチロジナーゼが合成され、小胞体をへてゴルジ装置に運ばれ、そこで選択的に小空胞に集められ、次いで空胞内で一定の配列をとり蓄積され、できあがった premelanosome および melanosome 上で melanin 形成が始ま

り、形成された melanin が premelanosome および melanosome の膜上に沈着すると述べている。われわれの観察した、本腫瘍の電顕的所見においては、細胞内に Seiji ら²¹⁻²³⁾の指摘しているような粗面小胞体の顕著な発育は認められなかったが、ゴルジ装置はよく発達しており、その周辺には種々の大きさの滑面小胞体が存在し、同時に free ribosome, premelanosome, melanosome, melanin 顆粒が認められた。このように本悪性黒色腫においても、melanin 形成の場はゴルジ装置であろうと思われた。一方種々の段階の premelanosome および melanosome が密集し、集塊状を呈している所見は、正常人の脈絡膜でも認められることから腫瘍細胞ではなく、マクロファージに貪食されている所見ではないかと思われた。

melanocyte の起源については、一般的には胎生期の neural crest と考えられ、これが外胚葉由来のため、同様に外胚葉由来の schwann 細胞と melanocyte との関係が考えられている。しかし現在では Bierring ら²⁴⁾ および Feeney ら²⁵⁾が悪性黒色腫細胞内に myelene figure を認めたことから schwann 細胞説が有力視されている。

結 論

59歳男子の 1~3 部口腔粘膜に原発した悪性黒色腫の生検材料を電顕的に観察し以下の知見を得た。

1) 腫瘍細胞は紡錘形または橢円形を呈し、その核はおおむね大型で不整形を呈するものが多かった。核小体は網状を呈するものがみられ、一部腫瘍細胞の核内にはミエリン様構造を呈するものがあつた。また核小体の周囲には spherical body 様でかなり複雑な構造物を含む核内小体が見られた。

2) 腫瘍細胞の細胞質内には、よく発達したゴルジ装置、細長いミトコンドリア、free ribosome がみられ、そのよく発達したゴルジ装置を中心として、滑面小胞体、電子密度の高い空胞、および種々段階の premelanosome, melanosome が観察され melanin 形成の場はゴルジ装置ではないかと考える。

3) premelanosome, melanosome および melanin 顆粒をきわめて多数包含する細胞は melanocyte ではなくこれらを貪食したマクロファージと思われる。

本論文の要旨の一部は、1978年5月18日第32回日本口腔科学会総会において発表した。

引 用 文 献

- 1) 今井忠治, 他: 口腔内に原発した悪性黒色腫の2例. 口科誌 18: 236 1969.
- 2) 渡辺義男, 他: 上顎部悪性黒色腫の2症例につ

- いて、口科誌 16: 168 1967.
- 3) 永井 巖, 他: 口蓋に発生した悪性黒色腫の 6 例について. 阪大歯学 12: 293 1967.
 - 4) 金谷章太郎, 他: 口腔内に原発せる悪性黒色腫の 4 例. 京大口科紀要 7: 65 1967.
 - 5) 浜田健一, 他: 口蓋の malignant melanoma の 1 例. 日口外誌 23: 129 1977.
 - 6) 翁 玉香, 他: 電顕的に観察した malignant melanoma の 1 例. 口科誌 21: 18 1972.
 - 7) Bierring, F., et al.: Electron microscopy of malignant melanoma of the choroid. Acta Ophthal 41: 224 1963.
 - 8) Feeney, L., et al.: Electron microscopy of the human choroid. Amer J Ophthal 51: 1057 1961.
 - 9) 山本有一郎, 他: 上顎前歯部歯肉に発生した悪性黒色腫の 1 例. 日口外誌 27: 619 1981.
 - 10) 高木 実, 他: 日本人における口腔粘膜原発の悪性黒色腫. 口病誌 38: 391 1971.
 - 11) 太田邦夫: 東 昇編: 医学生物学用電子顕微鏡学. 第 3 版, 文光堂, 東京, 1961, 409 頁.
 - 12) Fitzpatrick, T.B., et al.: The evolution of concepts of melanin biology. Arch Derm 96: 305 1967.
 - 13) Woods, M., et al.: The ontogenic status of melanin granules. Ann N Y Acad Sci 100: 534 1963.
 - 14) Francis, J., et al.: Electron-microscopic data on pigment formation in melanoblastoma. Arch Ophthal 64: 377 1960.
 - 15) Birbeck, M.S.C.: Electron microscopy of melanocyte. Ann N Y Acad Sci 100: 540 1963.
 - 16) Wellings, S.R., et al.: Electron microscopic studies on subcellular origin and ultrastructure of melanin granules in mammalian melanomas. Ann N Y Acad Sci 100: 548 1963.
 - 17) Wellings, S.R., et al.: Role of golgi apparatus in the formation of melanin granules in human malignant melanoma. J Ultrastruct Res 3: 147 1959.
 - 18) Zelikson, A.S., et al.: Melanogenesis: An autoradiographic study at the ultrastructural level. J Invest Derm 43: 327 1964.
 - 19) Zelikson, A.S.: The fine structure of the human melanotic and amelanotic malignant melanoma. J Invest Derm 39: 605 1962.
 - 20) Moyer, F.H.: Genetic effects on melanosome fine structure and ontogeny in normal and malignant cells. Ann N Y Acad Sci 100: 584 1963.
 - 21) Seiji, M., et al.: Inter cellular localization of tyrosinase and site of melanin formation in melanocyte. J Invest Derm 45: 305 1965.
 - 22) 清寺 貞, 他: 悪性黒色腫の分子生物学. 最新医学 23: 555 1968.
 - 23) Seiji, M., et al.: A distinctive subcellular particle of mammalian melanocytes and the site of melanogenesis. J Invest Derm 36: 243 1961.

写真 1 核内にみられた核内小体, 基底細胞層 ($\times 24,000$)

写真 2 核内にみられた空胞とミューリン様構造, 基底細胞層 ($\times 25,000$)

写真 3 細胞質内に多量にみられた tonofilament, 中間層 (×14,000)

写真 4 骨格筋の Z-band 様構造を呈する束状 tonofilament, 中間層 (×23,000)

写真 5 非常によく発達したゴルジー装置，上皮下層（ $\times 28,000$ ）

写真 6 細胞質内にみられた紐状構造物，上皮下層（ $\times 15,000$ ）

写真 7 細胞質内にみられた premelanosome および melanosome ($\times 10,000$)

写真 8 マクロファージに貪食された premelanosome および melanosome ($\times 10,000$)

写真 9 premelanosome が凝集した「毛糸のまり」状構造物, 上皮下層 ($\times 21,000$)

写真 10 細胞質内にみられた細長い帯状ミトコンドリア, 上皮下層 ($\times 20,000$)