唾液腺悪性腫瘍の間質における Tenascin の免疫組織化学的研究

安田 昌律

Immunohistochemical study of tenascin in the interstitium
of malignant salivary gland tumors

Shoritsu YASUDA

Abstract: Tenascin (TN), an extracellular matrix component, is known to be an embryonic cancer antigen. This antigen is specifically found in the interstitial tissue of breast or lung cancer. This study immunohistochemically analyzed the expression and distribution of TN in the interstitial tissue of malignant salivary gland tumors, for which no detailed reports are available, and attempted to define the significance of TN. The subjects comprised 48 patients with malignant salivary gland tumors, 49 with benign salivary gland tumors, 8 with chronic sialoadenitis, and 20 with normal submandibular glands. In addition, another extracellular matrix component, fibronectin (FN), which has TN-binding properties, was also analyzed. In normal salivary glands, TN was detected in the basal layers of intercalated, striated and excretory ducts and not in serous or mucinous acinar cells, myoepithelial cells, or the stromal tissue. In chronic sialoadenitis, TN was detected in the same sites as in the normal submandibular gland in addition to the interstitial tissue surrounding the striated and excretory ducts. The presence of TN was demonstrated in the interstitial tissue, but not in the parenchyma, of pleomorphic adenomas in 26 of 30 patients (86.4%). For malignant salivary gland tumors, TN was detected in the interstitial tissue, but not in the parenchyma, in 45 of 48 patients (93.8%). These findings suggest that TN may be specific to the interstitium of malignant gland tumors. TN was diffusely distributed in the interstitium at the focal point of cancerous invasion and in the border area between cancer nests and normal tissue. Comparison of the appearance and distribution of TN and FN, suggested that TN may contribute to the proliferation and invasion of malignant salivary gland tumors. The higher the histological malignancy, the higher was the detection rate of TN in the interstitial tissue of adenoid cystic carcinomas and mucoepidermoid carcinomas, suggesting that TN may objectively reflect the histological malignancy of malignant salivary gland tumors. In addition, the rate of highly positive TN in the interstitium increased parallel to higher grades of malignancy, suggesting that TN may also be a useful indicator of the biological malignancy of malignant salivary gland tumors.

Key words: malignant salivary gland tumor (唾液腺悪性腫瘍), extracellular matrix (細胞外マトリックス), tenascin (テネイシン)

東京医科大学口腔外科学講座

(主任: 内田安信教授)

Department of Oral Surgery, Tokyo Medical College (Chief: Prof. Yasunobu Uchida)

受付日: 平成6年6月17日

緒 言

唾液腺悪性腫瘍は病理組織学的にきわめて多彩な組織像を呈することから、その診断には苦慮することが多い。治療法としては一般に放射線感受性が低いため

図1 ヒト・テネイシン遺伝子の基本構造

構造は種を通して保存されているが、EGF リピートおよびフィブロネクチンタイプⅢの数が種によって異なっている。斜線で示されたドメインはスプライシングの違いにより異なった使われ方をすることが知られており、このドメインの数がニワトリでは3個、マウスは5個、ヒトでは7個と進化に伴って増加している。

表1 病理組織学的分類と発生部位

	耳下腺	顎下腺	舌下腺	小唾液腺	合計
腺様嚢胞癌	12	6			18
多形性腺腫内癌	10	2	1		13
腺癌	5	2		1	8
粘表皮癌	3	1			4
腺房細胞癌	1	1			2
唾液管癌	1				1
未分化癌		1			1
扁平上皮癌		1			1
多形性腺腫	21	7		2	30
腺リンパ腫	16				16
基底細胞腺腫	1				1
好酸性腺腫		1			1
索状腺腫	1				1
慢性唾液腺炎		8			8
合 計	71	30	1	3	105

外科的切除が第一選択とされる^{1)~3)}。しかし、腫瘍が活発な増殖能と浸潤能を有するために、外科的切除後に、しばしば局所再発や遠隔転移をきたすことはよく知られている^{4), 5)}。癌の増殖、浸潤、転移におけるその過程は複雑で未だ不明な点が多いが、癌細胞の増殖、浸潤は癌細胞自身のもつ生物学的特性はもちろんのこと、癌細胞を取り巻く間質との相互作用に依存していることが考えられている^{6)~8)}。この間質を構成する成分である細胞外マトリックスは、無構造物質としてのプロテオグリカンおよびフィブロネクチン、ラミニン、ビトロネクチン、線維成分を構成するコラーゲン、エラスチンなどの種々の糖蛋白より構成され、

おのおのの巨大分子が自ら凝集し、また他の構成成分と互いに結合して基質を作り上げている。近年、フィブロネクチン、ラミニンを中心に、細胞外マトリックスの生物活性に関する研究が多数なされ、その機能として、接触する細胞の増殖、分裂代謝、移動着床などを調節する能動的な役割が明らかになりつつある^{9)~12)}。また、癌細胞、癌巣周囲の細胞外マトリックスが、癌細胞の増殖、分裂、浸潤、転移などの現象にどのように関与しているかについても研究が進められている^{13)~15)}。

細胞外マトリックスのひとつにテネイシン(Tenascin: 以下 TN と略す)がある。TN は1984年に Chiquet and Fambrough^{16), 17)}により、癌間質にのみ存在し、正常組織の間質には存在しない細胞外マトリックスを探している過程で、ニワトリの骨格筋形態形成に伴って発現する糖蛋白質マイオテンディナス抗原として偶然に発見された(図1)。また、Chiquet -Ehrismann ら¹⁸⁾により、ラット乳腺間質における研究から、TN は癌胎児性抗原であることが明らかにされた。現在までに報告されているTNの生物学的機能等はさまざまで、たとえば細胞接着作用と抑制作用、細胞移動促進作用と抑制作用など相反した報告もみられ、統一されてはいない。

そこで本研究は、癌胎児性抗原であるTNをヒト唾液腺悪性腫瘍の診断・治療効果の判定に役立てることを目的として、詳細な報告のみられないTNの唾液腺悪性腫瘍における発現と分布ならびに生物学的特性に関して免疫組織化学的に検討したものである。さらに唾液腺腫瘍の組織発生に関しても検討を試みた。

研究材料

1986年1月1日から1991年12月31日までの6年間に東京医科大学病院病理部に集積され、唾液腺疾患と診断された105症例を研究材料とした。内訳は耳

表 2 酵素抗体法に使用した抗体と希釈倍率

抗体 (モノクローナル抗体)	製造社名	希釈倍率
抗ヒト TN ラット抗体 (RCB-1)	大塚アッセイ研究所	1000 倍
抗ヒト FN マウス抗体 (MAB-042)	ケミコン社	50 倍

下腺原発 71 例，顎下腺原発 30 例，舌下腺原発 1 例，口腔小唾液腺原発 3 例であった（表 1）。また免疫組織化学的検索の対照として正常顎下腺 20 例を用いた。なお，正常顎下腺は東京医科大学病理学第二講座において行なった死後 6 時間以内の剖検例から採取した正常顎下腺 20 例を用いた，研究材料はすべて 10%ホルマリン固定後パラフィン包埋し，厚さ 4 μ m の連続切片を作成した。

研 究 方 法

(1) 病理組織学的検索

病理組織学的分類は，WHO 分類（1972 年）¹⁹⁾ に従い，WHO 分類に記載されていないものは，長尾の分類²⁰⁾ に準拠した。検索には，hematoxyline-eosin (H・E)染色の他，alcian blue (AB)－PAS 重染色，鍍銀法，azan, Elastica van Gieson 染色を行ない，研究材料の組織構成成分の観察を行なった。

(2) 免疫組織科学的染色方法

免疫組織化学的染色方法は，抗テネascin・モノクローナル抗体 RCB-1（大塚アッセイ研究所）を用いてストレプトアビジン・ビオチン酵素抗体間接法にて行なった。薄切したパラフィン切片を通常に従い脱パラフィン後，0.3 % H₂O₂を含むメタノールに 20 分間浸漬し，内因性ペルオキシダーゼの活性を阻害した。リン酸緩衝液 pH 7.4 (PBS) にて洗浄後，前処理として，0.1 %トリプシン (Sigma 社，Type I)，0.1 % CaCl₂を含む 0.05M Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.6) に 37℃，20 分間浸漬した。PBS にて洗浄後，ヒストファイン SAB-PO (M) キット (生化学工業社) の 10%正常血清にて非特異的反応を除去し 1000 倍に希釈した一次抗体と室温にて 2 時間反応させた。反応後，ビオチン標識ウサギ抗ラット・イムノグロブリン二次抗体 (Dako 社)，ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを反応させた抗原をプルオキシダーゼで標識し 3，3'-ジアミノベンチジン基質にて発色を行なった。蒸留水にて水洗，ヘマトキシリンにて後染色，脱水，透徹，封入観察した。

表 3 腺様嚢胞癌の組織学的悪性度（分化度）分類

Philip らの分類 ²¹⁾
grade 1 : 腫瘍実質が tubular type と cribriform type によって占められる高分化型
grade 2 : 腫瘍実質のほとんどが cribriform type であるが solid type も一部に含む中分化型
grade 3 : 腫瘍実質のほとんどが solid type で占められる低分化型

表 4 粘表皮癌の組織学的悪性度（分化度）分類

小守らの分類 ²²⁾
grade 1 : 多数の粘液産生細胞からなり腺腔や嚢胞腔の形成が著明な高分化型
grade 2 : Grade 1 より実質性で扁平上皮様細胞または中間細胞からなる中分化型
grade 3 : 多数の扁平上皮様細胞からなり異型性の著明な充実性胞巣を形成する低分化型

また，TN との結合性を有する細胞外マトリックスのひとつとして知られているフィブロネクチン（以下 FN と略す）¹⁶⁾ も同様に免疫組織科学的染色を行なった。使用抗体は抗フィブロネクチン・モノクローナル抗体 MAB-042 (ケミコン社) を 50 倍に希釈して用いた（表 2）。

抗原発現の判定は，染色性の強さにより陰性（－），弱陽性（±），陽性（＋），強陽性（++）の 4 段階で判定した。

(3) 唾液腺悪性腫瘍における組織学的悪性度（分化度）分類

唾液腺悪性腫瘍のうち組織学的悪性度分類の可能な腺様嚢胞癌と粘表皮癌において，TN が，組織学的悪性度の指標として有用か否かを検討するために分類を行なった。分類方法は，腺様嚢胞癌は Philip らの分類²¹⁾，粘表皮癌は小守らの分類²²⁾ にそれぞれ準じて分類した，なお，grade 1 は高分化型，grade 2 は中分化型，grade 3 は低分化型に相当し，grade が高くなるほど組織学的悪性度は高くなるものとした（表 3，表 4）。

(4) 唾液腺悪性腫瘍における生物学的悪性度分類

表5 唾液腺悪性腫瘍の生物学的悪性度分類

低悪性度腫瘍	高悪性度腫瘍
粘表皮癌	腺様嚢胞癌
腺房細胞癌	多形性腺腫内癌
唾液管癌	腺癌
	未分化癌
	扁平上皮癌

TN が、唾液腺悪性腫瘍における生物学的悪性度の指標として有用か否かを検討するために分類を行なった。分類方法は、低悪性度腫瘍 (low grade malignant tumor) 群ならびに高悪性度腫瘍 (high grade malignant tumor) 群とした²⁰⁾。低悪性度腫瘍群は粘表皮癌、腺房細胞癌、唾液管癌、高悪性度腫瘍群は腺様嚢胞癌、多形性腺腫内癌、腺癌、未分化癌、扁平上皮癌である (表5)。

統計学的検索は、 χ^2 検定により行ない、症例数が5例以下の場合はイエーツの修正式を用いた。

結 果

1. 病理組織学的分類

全105例の病理組織学的分類は、唾液腺悪性腫瘍48例、唾液腺良性腫瘍49例、慢性唾液腺炎8例であった。各唾液腺腫瘍別症例数は、腺様嚢胞癌18例、多形性腺腫内癌13例、腺癌8例、粘表皮癌4例、腺房細胞癌2例、唾液管癌1例、未分化癌1例、扁平上皮癌1例、多形性腺腫30例、腺リンパ腫16例、基底細胞腺腫1例、好酸性腺腫1例、索状腺腫1例であった (表1)。

2. 唾液腺悪性腫瘍における組織形態学的所見

(1) 腺様嚢胞癌

腫瘍実質は3つの組織型の混在からなっていた。すなわち、篩状構造型 (cribriform type) では、卵円形を示す腫瘍細胞が充実性胞果を形成し、その内に導管上皮型細胞で裏打ちされた AB (－), PAS (＋) の上皮性分泌物が認められる真の腺腔と、筋上皮型細胞で裏打ちされた AB (＋), PAS (－) の基底膜成分と間質性粘液が認められる偽嚢胞腔からなっていた。腺管構造型 (tubular type) では、真の腺腔のみが認められ、正常唾液腺の介在部導管の構造と類似した導管上皮型細胞と筋上皮型細胞の2層性配列からなっていた。充実性構造型 (solid type) では、細胞質の乏しい未分化細胞の充実性増殖からなっていた。間質は繊維性結合組織からなり、硝子化も認められた。

(2) 多形性腺腫内癌

腫瘍実質は、多形性腺腫と癌腫の部分からなっており、その境界は不明瞭な部分が多かった。癌腫の増殖

が著明な部位は多形性腺腫がほとんど認められなかった。癌腫の部分は管腔形成の比較的明瞭な腺癌様の像や未分化癌様の像や扁平上皮癌様の像などからなっていた。間質は線維性結合組織、粘液腫様組織、軟骨腫様組織、硝子化様組織などからなっていた。

(3) 腺癌

WHO 分類¹⁹⁾ では、8例全例とも管状腺癌であった。腫瘍実質は管腔構造を認める1層の小円柱状細胞からなっていた。管腔内は AB (±), PAS (－) であった。間質は繊維性結合組織からなり、硝子化も認められた。

(4) 粘表皮癌

腫瘍実質は3種の細胞からなっていた。高円柱状の胞体内に AB (＋), PAS (＋) の粘液を有する粘液酸性細胞、多角形の扁平上皮様細胞、小型で類円形の間中型細胞からなっていた。間質は線維性結合組織からなっていた。

(5) 腺房細胞癌

腫瘍実質は漿液性腺房細胞に類似した細胞の充実性増殖からなっていた。好塩基性顆粒状の細胞質を有し、核異型や核分裂像はほとんど認められなかった。間質は緻密な索状の線維性結合組織および血管結合組織からなっていた。

(6) 唾液管癌

腫瘍実質は介在部導管に類似した、内層が円柱上皮細胞、外層が筋上皮細胞様細胞の2層性配列の増殖からなっていた。管腔内は AB (－), PAS (＋) の粘液が認められた。間質は線維性結合組織からなっていた。

(7) 未分化癌

腫瘍実質は核分裂の著明な、大型の円形や紡錘形の細胞の増殖からなっていた。間質はリンパ球浸潤の著明な線維性結合組織からなっていた。

(8) 扁平上皮癌

腫瘍実質は AB (－), PAS (－) の一部に角化を伴う扁平上皮様細胞の増殖からなっていた。間質は線維性結合組織からなっていた。

3. 免疫組織化学的染色結果

(1) 顎下腺正常組織

TN の免疫組織化学的染色結果では、20例中2例 (10.0%) の介在部導管基底層、腺条部導管基底層、排泄部導管基底層において TN は強陽性であった (写真1, 写真2)。神経細胞、血管平滑筋細胞において TN は陽性であった。漿液細胞・粘液細胞などの腺房細胞および間質においては TN は陰性であった。また腺房細胞の基底側に存在する筋上皮細胞においては TN は陰性であった。

FN の免疫組織化学的染色結果では、漿液細胞において FN は強陽性であり、粘液細胞および各種導管上皮細胞においては FN は陰性であった (写真3)。血

写真1 正常顎下腺：介在部導管基底層の TN 強陽性像 (×200)

写真2 正常顎下腺：線条部導管基底層の TN 強陽性像 (×200)

写真3 正常顎下腺：漿液細胞の FN 強陽性像 (×200)

管内皮細胞およびその周囲間質において FN は弱陽性であった。

(2) 慢性唾液腺炎

TN の染色結果では、8 例中 1 例 (12.5%) に顎下腺正常組織と同様の部位に TN の発現が認められた。

表 6 正常顎下腺ならびに慢性唾液腺炎における TN と FN の発現

	TN	FN
介在部導管基底層	+	—
線条部導管基底層	+	—
排泄部導管基底層	+	—
漿液細胞	—	++
粘液細胞	—	—
筋上皮細胞	—	—
間質	—/±	±

表 7 唾液腺良性腫瘍における TN と FN の発現

	TN		FN	
	実質	間質	実質	間質
多形性腺腫	—	±~++	—	±
線りンパ腫	+	—	—	—
基底細胞腺腫	—	+	—	+
好酸性腺腫	±	—	—	—
索状腺腫	—	—	+	—

すなわち、介在部導管基底層、線条部導管基底層、排泄部導管基底層において TN は強陽性であり、神経細胞、血管平滑筋細胞において TN は陽性であった。漿液細胞・粘液細胞などの腺房細胞および腺房細胞の基底側に存在する筋上皮細胞において TN は陰性であった。炎症性細胞浸潤の著明な間質において、線条部導管基底膜および排泄部導管基底膜の周囲直下に TN は弱陽性であった。

FN の染色結果では顎下腺正常組織における FN の染色結果と全く同様であった (表 6)。

(3) 唾液腺良性腫瘍

唾液腺良性腫瘍 49 例における TN の免疫組織化学的染色結果では、実質においては 49 例中 9 例 (18.4%) に TN の発現が認められた。間質においては 49 例中 27 例 (55.1%) に TN の発現が認められた (表 7)。

1) 多形性腺腫

TN の免疫組織化学的染色結果では、実質において、30 例全例 (100 %) に TN は陰性であった。間質においては、26 例 (86.4%) に TN の発現が認められた。間質成分によって TN の発現に著明な差が認められた。すなわち、軟骨腫様間質においてはほとんどが強陽性を示し、線維性間質においては強陽性または陽性を示した。粘液腫様間質においては陽性または弱陽性を示した。TN の分布は、間質のほとんど全域にび慢性に

写真4 多形性腺腫：線維性間質の TN 強陽性像 (×200)

写真7 基底細胞腺腫：線維性間質の TN 陽性像 (×200)

写真5 多形性腺腫：線維性間質の FN 弱陽性像 (×200)

写真8 基底細胞腺腫：線維性間質の FN 陽性像 (×200)

写真6 腺リンパ腫：上皮性成分基底膜の TN 陽性像 (×200)

表8 唾液腺悪性腫瘍における TN と FN の発現

	TN		FN	
	実質	間質	実質	間質
腺様嚢胞癌	—	±~++	±	—
多形性腺腫内癌	—	+~++	—	—
腺癌	—	±~++	—	—
粘表皮癌	—	±~++	—	—
腺房細胞癌	—	—~+	—	—
唾液管癌	—	±	—	±
未分化癌	—	—	—	—
扁平上皮癌	—	++	—	—

認められた。腫瘍の外側の線維性被膜に TN の発現が認められた (写真4)。

FN の免疫組織化学的染色結果では、実質は陰性であり、間質は弱陽性を示し間質成分による FN の発現の差はなかった (写真5)。

2) 腺リンパ腫

TN の染色結果では、16 例中実質においては、管腔を形成する上皮性成分基底膜において、TN は 8 例 (50%) が陽性であり、リンパ性組織と間質においては TN は全例が陰性であった (写真6)。

写真9 腺様嚢胞癌: cribriform type 間質の TN 強陽性像 (×200)

写真11 腺癌: 管腔周囲間質の TN 強陽性像 (×200)

写真10 腺様嚢胞癌: tubular type 腺腔内の FN 弱陽性像 (×200)

写真12 粘表皮癌: 粘液産生細胞部間質の TN 弱陽性像 (×200)

FN の染色結果では、実質および間質ともに FN の発現は認められなかった。

3) 基底細胞腺腫

TN の染色結果では、基底細胞に類似した小型の細胞が充実性胞巣を形成し、管腔形成のほとんど認められない腫瘍実質において TN は陰性であり、緻密な線維性間質においては陽性であった (写真7)。

FN の染色結果では、実質において FN は陰性であり、間質においては陽性であった (写真8)。

4) 好酸性腺腫

TN の染色結果では、好酸性で細顆粒状の細胞質を有する大型細胞の増殖からなる実質において TN は弱陽性であり、炎症性細胞浸潤の認められる間質においては陰性であった。

FN の染色結果では、実質および間質ともに FN の発現は認められなかった。

5) 索状腺腫

TN の染色結果では、索状配列の細胞からなる腫瘍実質および緻密な間質ともに、TN は陰性であった。

FN の染色結果では、実質において陽性であり、間

質においては陰性であった。

(4) 唾液腺悪性腫瘍

唾液腺悪性腫瘍 48 例における TN の免疫組織化学的染色結果では、実質においては 48 例中 48 例全例 (100 %) に TN は陰性であった。間質においては、48 例中 45 例 (93.8%) に TN の発現が認められた (表8)。

1) 腺様嚢胞癌

TN の免疫組織化学的染色結果では、18 例中 18 例 (100 %) の間質に TN の発現が認められた。強陽性症例は 4 例 (22.8%), 陽性症例は 10 例 (55.6%), 弱陽性症例は 4 例 (22.2%) であった。また、TN の分布は、solid type における癌の浸潤部位と考えられる先端部間質や癌胞巣と正常組織の境界部間質において慢性的に認められ、それら以外における間質の TN の分布は索状または腺状であった。腫瘍の外側の線維性被膜に TN の発現が認められた (写真9)。

FN の免疫組織化学的染色結果では、実質における真の腺腔部分が弱陽性を示した以外は陰性であった (写真10)。

写真13 多形性腺腫内癌：線維性間質の TN 陽性像

写真14 扁平上皮癌：線維性間質の TN 強陽性像 (×200)

2) 多形性腺腫内癌

TN の染色結果では、13 例中 13 例 (100 %) の間質に TN の発現が認められた。強陽性症例は 8 例 (61.5%)、陽性症例は 5 例 (38.5%)、弱陽性症例はみられなかった。軟骨腫様間質ではほとんどの部位において強陽性を示し、線維性間質では強陽性または陽性を示した。粘液腫様間質では陽性を示した。TN の分布は間質のほとんど全域においてび慢性に認められた (写真 11)。

FN の染色結果では、実質および間質ともに FN の発現は認められなかった。

3) 腺癌

TN の染色結果では、8 例中 7 例 (87.5%) の間質に TN の発現が認められた。強陽性症例は 5 例 (62.5%)、陽性症例はみられず、弱陽性症例は 2 例 (25%)、陰性症例は 1 例 (12.5%) であった。また、TN の分布は、癌の浸潤部位と考えられる腫瘍先端部間質や癌細胞巣と正常組織との境界部間質においてび慢性に認められ、それら以外における間質の TN の分布は線状や点状であった (写真 12)。

FN の染色結果では、実質および間質ともに FN の発現は認められなかった。

表 9 唾液腺悪性腫瘍の間質における TN の発現率 (%)

	症例数	－	±	＋	++
腺様囊胞癌	18	0	4(22.2)	10(55.6)	4(22.2)
多形性腺腫内癌	13	0	0	5(38.5)	8(61.5)
腺癌	8	1(12.5)	2(25)	0	5(62.5)
粘表皮癌	4	0	2(25)	0	2(50)
腺房細胞癌	2	1(50)	0	1(50)	0
唾液管癌	1	0	1(100)	0	0
未分化癌	1	1(100)	0	0	0
扁平上皮癌	1	0	0	0	1(100)
合 計	48	3(6.3)	9(18.8)	16(33.3)	20(41.6)

表10 腺様囊胞癌における組織学的悪性度分類と TN の発現率 (%)

	症例数	－	±	＋	++
grade 1	11	0	4(36.4)	7(76.6)	0
grade 2	4	0	0	3(75)	1(25)
grade 3	3	0	0	0	3(100)
合 計	48	0	4(22.2)	10(55.6)	4(22.2)

4) 粘表皮癌

TN の染色結果では、4 例中 4 例 (100 %) の間質に TN の発現が認められた。強陽性症例は 2 例 (50%)、陽性症例はみられず、弱陽性症例は 2 例 (50%) であった。TN の分布は、扁平上皮様細胞胞巣における浸潤部位と考えられる胞巣先端部間質や扁平上皮様細胞胞巣と正常組織との境界部間質においてび慢性に認められ、それら以外における間質の TN の分布は線状や点状であった。腫瘍の外側の線維性被膜に TN の発現が認められた (写真 13)。

FN の染色結果では、実質および間質ともに FN の発現は認められなかった。

5) 腺房細胞癌

TN の染色結果では、2 例中 1 例 (50%) の間質に TN の発現が認められた。強陽性症例と弱陽性症例はみられず、陽性症例は 1 例 (50%)、陰性症例は 1 例 (50%) であった。

FN の染色結果では、実質および間質ともに FN の発現は認められなかった。

6) 唾液管癌

TN の染色結果では、1 例の間質に TN の発現が認められた。強陽性症例と陽性症例はみられなかった。

表11 粘表皮癌における組織学的悪性度分類と TN の発現率(%)

	症例数	－	±	＋	＋＋
grade 1	2	0	2 (100)	0	0
grade 2	0	0	0	0	0
grade 3	2	0	0	0	2 (100)
合 計	48	0	2 (50)	0	2 (50)

図2 腺様嚢胞癌における組織学的悪性度と TN 発現の関係

図3 腺様嚢胞癌における組織学的悪性度と TN 発現の関係

弱陽性症例は1例にみられた。TN の分布は間質のほとんど全域において線状に認められた。

FN の染色結果では、実質は陰性であり、間質は実質における管腔構造の周囲間質にのみ弱陽性であった。

7) 未分化癌

TN の染色結果は1例のみで、間質に TN の発現は認められなかった。

FN の染色結果では、実質および間質ともに FN の発現は認められなかった。

8) 扁平上皮癌

TN の染色結果では、1例の間質に TN の発現が認められた。その1例は強陽性症例であった。TN の分布は癌の浸潤部位と考えられる腫瘍胞巣の先端間質においてび慢性に認められた(写真 14)。

FN の染色結果では、実質および間質ともに FN の発現は認められなかった(表 9)。

4. 唾液腺悪性腫瘍における組織学的悪性度と TN の発現との比較

(1) 線様嚢胞癌

Philip らの分類²¹⁾によると腺様嚢胞癌 18 例中、grade 1 は 11 例 (61.1%), grade 2 は 4 例 (22.2%), grade 3 は 3 例 (16.7%) であった。TN の強陽性症

図4 粘表皮癌における組織学的悪性度と TN 発現の関係

例は、grade 1 は 11 例中 0 例、grade 2 は 4 例中 1 例 (25%), grade 3 は 3 例中 3 例 (100 %) であった(表 10)。腺様嚢胞癌における組織学的悪性度と TN の陽性所見との関係を比較した結果、grade が高くなるほど、すなわち組織学的悪性度が高くなるほど強陽性症例の示す割合が増加している傾向が認められた。統計学的には有意水準 1% 以下で有意差が認められた(図 2)。また grade 1, 2 症例群と grade 3 症例群とで比較した結果においても、組織学的悪性度が高くなるほど強陽性症例の示す割合が増加していく傾向が認められた。統計学的には有意水準 1% 以下で有意差が認められた(図 3)。

(2) 粘表皮癌

子守らの分類²²⁾によると粘表皮癌 4 例中、grade 1 は 2 例 (50%), grade 2 は 0 例、grade 3 は 2 例 (50%) であった。

TN の強陽性症例は、grade 1 および grade 2 は 0 例、grade 3 は 2 例中 2 例 (100%) であった(表 11)。粘表皮癌における組織学的悪性度と TN の陽性所見との関係を比較した結果、grade が高い方、すなわち組織学的悪性度の高い方に強陽性症例が認められた(図 4)。grade 1, 2 症例群と grade 3 症例群とで

図5 粘表皮癌における組織学的悪性度と TN 発現の関係

表12 唾液腺悪性腫瘍における生物学的悪性度分類と TN の発現率(%)

	症例数	—	±	+	++
低悪性度腫瘍群	7	1(14.3)	3(42.9)	1(14.3)	2(28.5)
高悪性度腫瘍群	41	2(4.9)	6(14.6)	15(36.5)	18(43.9)
合 計	48	3(6.3)	9(18.8)	16(33.3)	20(41.6)

比較した結果においても同様であった(図5)。

5. 唾液腺悪性腫瘍における生物学的悪性度と TN の発現との比較

唾液腺悪性腫瘍 48 例中、低悪性度腫瘍群は 7 例 (14.6%)、高悪性度腫瘍群は 41 例 (85.4%) であった。TN の強陽性症例は、低悪性度腫瘍群 7 例中 2 例 (28.6%)、高悪性度腫瘍群 41 例中 18 例 (43.9%) であった(表 12)。唾液腺悪性腫瘍における生物学的悪性度と TN の陽性所見との関係を比較した結果、高悪性度腫瘍群に強陽性症例の示す割合が増加している傾向が認められた。統計学的には有意水準 5 % 以下で有意差が認められた(図 6)。また陰性、弱陽性症例群と陽性、強陽性症例群とで比較した結果においても、高悪性度腫瘍群に陽性、強陽性症例の示す割合が増加している傾向が認められた。統計学的には有意水準 0.5 % 以下で有意差が認められた(図 7)。

考 察

1. 正常顎下腺および唾液腺良性腫瘍における TN の発現と分布について

細胞外マトリックス Tenascin は、1984 年 Chiquet and Fambrough^{16), 17)} によって、ニワトリ

図6 唾液腺悪性腫瘍における生物学的悪性度と TN 発現の関係

図7 唾液腺悪性腫瘍における生物学的悪性度と TN 発現の関係

胚平滑筋細胞から V 型コラーゲンに対するモノクローナル抗体を作製する過程で、筋腱接合部の組織が特異的に結合する抗体 M1 のエピトープとして初めて同定され、その分布部位からマイオテンディナス抗原と呼ばれた。1986 年に Chiquet-Ehrismann ら¹⁸⁾ が、この M1 抗体を使ったアフィニティクロマトグラフィーで調整した抗原を免疫原として、ウサギで作製した抗体を用い、ラット乳腺間質における同抗原の分布を調べているときにこの癌胎児性の発現をみつけ、Tenascin (テネイシン) と改名した。これは 2 つのラテン語動詞 tenere (to hold) と nasci (to be born) の造語であり、癌胎児期に上皮の発生、発育部位を取り囲み支えている TN の特徴を表している。TN には幾つかの類似物質が報告されているが、分子構造および遺伝子構造から現在では同一の物質と考えられている。すなわち、glioma mesenchymal extracellular matrix antigen (GMEM)²³⁾、glioma associated antigen²⁴⁾、J 1 antigen²⁵⁾、cytotaction²⁶⁾ hexabrachion²⁷⁾ などと呼ばれたものと同一であると考えられている。

TN は、その分子量がニワトリの場合 230 kd、200 kd、190 kd の 3 種類¹⁸⁾、ヒトでは 250 kd、190 kd の 2 種類²⁸⁾ のポリペプチドからなるサブユニットが

S-S 結合によって通常6量体を構成している。時に320 kd や640 kd などの高分子サブユニットや3量体、9量体、12量体が存在するという報告もある。TN 分子の電子顕微鏡による観察では6本足構造という特徴的な形態をもつことが知られている。TN 遺伝子のc-DNA は最初ニワトリ²⁹⁾で単離されその後ヒト³⁰⁾、マウス³¹⁾ およびブタ、イモリなどからも単離されており、そのアミノ酸配列の解析から特徴的な構造をもつことが報告されている。すなわちTN は、N 末端からロイシンの繰り返し配列をもつヘプタットリピートと呼ばれる部位、特徴的なシステインの配列をもつEGF リピート、フィブロネクチンのタイプ III リピート、そしてC 末端にフィブリノーゲン様配列の構造をもつ蛋白質である(図1)。また、フィブロネクチンのタイプ III 様反復の部分でスプライシングの違いによるアイソフォームも報告されている³²⁾。また、TN の生化学的性質からフィブロネクチン¹⁶⁾ のほかにプロテオグリカン³³⁾、ヘパリンおよびDNA³⁴⁾ との結合、電子顕微鏡観察によるコラーゲンとの結合³⁵⁾ が明らかにされている。

Inaguma ら³⁶⁾ や Mackie ら³⁷⁾ は癌間質における癌増殖過程において、癌胎児性抗原であるTN が限定された時期および限局された部位に発現することを証明した。また、Ekblom ら³⁸⁾ はマウス乳腺の発育・発癌過程におけるその発現性の実験結果から、TN の発現は形態形成段階におけるマウス乳腺上皮の急激な増殖初期の間質に限定されていることを証明した。

各種ヒト唾液腺悪性腫瘍の間質におけるTN の発現と分布については、いまだ詳細な報告はみられていない。そこで本研究は免疫組織化学的手法を用いて、唾液腺悪性腫瘍の間質におけるTN の発現と分布を検索し、その意義について解明を試みたものである。

TN のヒトにおける各臓器での発現を免疫組織学的にみると、脳のグリア細胞、食道、胃、大腸、小腸の各粘膜固有層や筋層、肝の類洞壁、肺の気管支粘膜基底膜、腎の遠位尿細管間質、甲状腺細胞間隙、前立腺の腺周囲間質²⁸⁾ などが報告されている。正常唾液腺におけるTN の発現は、Soini ら³⁹⁾ や Sunardhi-Widyaputra ら⁴⁰⁾ が、介在部導管および線条部導管基底層や神経血管細胞に認められ、漿液細胞や粘液細胞などの腺房細胞および間質には認められなかったと報告している。本研究結果においても、正常顎下腺および慢性唾液腺炎の介在部導管基底層、線条部導管基底層、排泄部導管基底層に連続的な線状にTN の発現が認められた。さらに神経細胞や血管平滑筋細胞にもTN の発現は認められた。慢性唾液腺炎の1例を除いて、間質と漿液細胞や粘液細胞などの腺房細胞および腺房細胞周囲の筋上皮細胞にはTN の発現は認められなかった。Oike ら²⁸⁾ は唾液腺11例全例にTN の発現は認められなかったと報告している。本研究結果に

おいても、正常顎下腺2例(10.0%)、慢性唾液腺炎1例(12.5%)にのみTN が発現は認められただけであり、しかも同一切片内にTN の発現が認められた導管の数もわずかであったことから、正常顎下腺には癌胎児性抗原であるTN は存在しないか存在してもわずかであることが示唆された。

唾液腺良性腫瘍におけるTN の発現は、Soini ら³⁹⁾ は腺リンパ腫においては上皮成分基底膜およびリンパ成分に認め、多形性腺腫においては間質にのみ認められたと報告している。また、Sunardhi-Widyaputra ら⁴⁰⁾ も多形性腺腫においてTN の発現は実質には認められず間質にのみ認められたと報告している。本研究では唾液腺良性腫瘍においては、多形性腺腫および単形性腺腫では腺リンパ腫、基底細胞腺腫、好酸性腺腫、索状腺腫に関して検討を行なった。結果はTN の発現が間質に認められたものは多形性腺腫、基底細胞腺腫、TN の発現が実質に認められたものは腺リンパ腫、好酸性腺腫であり、索状腺腫ではTN の発現は実質および間質ともに認められなかった。唾液腺良性腫瘍におけるTN の発現は一樣でなく、唾液腺良性腫瘍におけるTN の抗原性保有の複雑性を示唆するものと考えられる。

本研究結果では多形性腺腫30例中26例(86.4%)の間質にTN の発現が認められ、実質では全例にTN の発現は認められなかった。多形性腺腫の間質におけるTN の発現は、個々の間質成分によって明らかにその発現に差が認められた。軟骨腫様間質では強陽性、線維性間質では強陽性または陽性、粘液腫様間質では陽性または偽陽性所見を示した。Nara ら⁴¹⁾ や Lovell ら⁴²⁾ によれば多形性腺腫の間質成分中のプロテオグリカンを定量しその含有量が最大なのは粘液腫様間質であり反対に最少なのは軟骨腫様間質であると報告している。このことと本研究結果から、唾液腺腫瘍におけるTN の発現とプロテオグリカンの多寡において両者に相反性があることが示唆された。小野⁴³⁾ も舌癌の間質における免疫組織化学的検討からTN とプロテオグリカンの両者の相反性を示唆している。

2. 唾液腺悪性腫瘍の間質におけるTN とFN の発現と分布について

TN は一般に悪性腫瘍の間質に強く発現することが知られている。本研究結果においても唾液腺悪性腫瘍48例中45例(93.8%)の間質にTN の発現が認められ、実質においては全例にTN の発現が認められなかったことから、TN は唾液腺悪性腫瘍の間質に特異的に発現する傾向が示された。

また唾液腺悪性腫瘍の間質におけるTN の分布においても本研究結果は特徴的な分布様式を示した。すなわち腺様嚢胞癌、腺癌、粘表皮癌、扁平上皮癌の間質において、TN の分布は癌の浸潤部位と考えられる先端部間質および癌巣と正常組織の境界部間質におい

てび慢性に認められ、それら以外の間質ではTNの分布は索状、線状、点状に認められた。

これらの結果からTNは唾液腺悪性腫瘍の浸潤、増殖に密接に関連性があると考えられた。他臓器癌におけるTNの発現と分布の報告をみると、Howeedyら⁴⁴⁾によると乳癌では浸潤傾向の強い硬癌に、平栗⁴⁵⁾によると肺癌では浸潤傾向の強い分化型腺癌にTNは強く発現・分布していたと報告している。また矢野⁴⁶⁾によると胃癌での進行癌と早期癌におけるTNの発現を比較して、浸潤能、増殖能の強い進行癌の癌浸潤部位と考えられる先端部間質に有意に高く発現・分布していたと報告している。

ところで、細胞外マトリックスのひとつにTNの結合性を有するFN¹⁶⁾がある。FNは、分子量が約240 kdと約230 kdの2本のサブユニットがS-S結合された2量体として存在する血漿型FNならびに血漿型FNより分子量が20~30 kdほど大きく、いくつものS-S結合からなる多量体として存在する細胞性FNに大別される^{47), 48)}。細胞性FNの生理活性として知られていた血漿型FNの100倍の強さを示すホルミン固定化ヒツジ赤血球凝集作用は、実は細胞性FNの中に混在して存在するhexabrachion²⁷⁾のもつ生理活性であることがわかった。また、TNが遺伝子構造の一部にFNタイプIIIリピート構造をもつことから、TNとFNの両者には関連性があることが考えられる。癌組織におけるFNの発現に関しては、一般に癌組織では癌細胞の基底膜部で減少あるいは消失し、間質に発現を認めるとされ、さらに癌の組織型により変化が認められている⁴⁹⁾。癌間質におけるFNの発現に関しては、前田⁵⁰⁾によると胃癌で、大山⁵¹⁾によると乳癌で、大竹⁵²⁾によると頭頸部扁平上皮癌で観察し、FNが癌間質の線維化に深く関与し、癌の浸潤、増殖に対して抑制的因子として作用していると報告している。

本研究結果においては、唾液腺悪性腫瘍におけるFNの発現は実質、間質ともに全く認められないか認められてもわずかであった。反対にTNは唾液腺悪性腫瘍の間質において特異的な発現・分布という相反した結果を示した。

以上のTNとFNの唾液腺悪性腫瘍の間質における発現・分布についての相反的本研究結果とFNの癌の浸潤、増殖に対する抑制的因子として作用しているという特性から、TNは唾液腺悪性腫瘍の浸潤、増殖に対して促進的因子として作用している可能性が示唆された。

3. 唾液腺悪性腫瘍の組織学的悪性度ならびに生物学的悪性度とTNとの関連性について

本研究では癌胎児性抗原であるTNが唾液腺悪性腫瘍の組織学的悪性度ならびに生物学的悪性度の指標と

して有用か否かについても検討を行なった。

他臓器癌におけるTNの発現と組織学的悪性度との関係を見ると、小野⁴³⁾によると舌癌では低分化型のものにTNは強く発現・分布していたと報告している。一方、駒田⁵³⁾によると前立腺癌で、Mackieら³⁷⁾によると肝癌でTNの発現・分布と組織学的悪性度とには相関性は認められなかったと報告している。

本研究では唾液腺悪性腫瘍のうち組織学的悪性度分類が可能である腺様囊胞癌および粘表皮癌における組織学的悪性度とTNの陽性所見との関係を比較した。結果は腺様囊胞癌におけるTNの強陽性症例は、grade 1では11例中0例、grade 2では4例中1例(25%)、grade 3では3例中3例(100%)であった。粘表皮癌におけるTNの強陽性症例は、grade 1およびgrade 2では0例、grade 3では2例中2例(100%)であった。腺様囊胞癌および粘表皮癌ともに組織学的悪性度が高くなるほどTNの強陽性の発現が統計学的に有意に高く認められた。

本研究結果からTNは唾液腺悪性腫瘍における組織学的悪性度と相関性が認められ、その有用な指標となりうる可能性が示唆された。

他臓器癌におけるTNの発現と生物学的悪性度との関係を見ると、鈴木⁵⁴⁾によると脳腫瘍では悪性星細胞腫や膠芽細胞腫などの悪性度の強い脳腫瘍にTNは強く発現・分布していたと報告している。小野⁴³⁾によると舌癌では頸部郭清症例19例の検討からリンパ節転移が認められた舌癌にTN強陽性率が有意に高かったと報告している。矢野⁴⁶⁾によると胃癌における原発巣と転移巣のTNの発現を比較し、その対象90例中原発巣におけるTN発現率70%に対して、転移巣におけるTN発現率はリンパ節転移巣92%、肝転移巣100%、腹膜転移巣100%と、転移巣においてTNの発現は有意に高かったと報告している。

本研究では唾液腺悪性腫瘍を生物学的悪性度分類として低悪性度腫瘍群および高悪性度腫瘍群の2群に分類し、TNの陽性所見との関係を比較した。結果はTNの強陽性症例は、低悪性度腫瘍群7例中2例(28.6%)、高悪性度腫瘍群41例中18例(43.9%)であった。高悪性度腫瘍群の方が低悪性度腫瘍群に対してTNの強陽性の発現が統計学的に有意に高く認められた。本研究結果からTNは唾液腺悪性腫瘍における生物学的悪性度を客観的に把握できる有用な指標となりうる可能性が示唆された。

4. 唾液腺腫瘍の組織発生とTNとの関連性について

多彩な組織像を呈する唾液腺腫瘍は特に悪性腫瘍におけるその組織由来について多くの研究者たちの研究対象となっており、最近の免疫組織化学的手法および培養組織化学の急速な発展により解明されつつあるのが現状である。腫瘍の組織由来を検討する際に、その

腫瘍細胞の形態が発生母組織のどの細胞に類似しているかを検討するだけでは困難である。腫瘍はしばしば heterogenous な細胞からなり、また正常組織には認められないような形態の細胞が出現することがあるからである。Pierce⁵⁵⁾ によれば腫瘍の発生は組織の維持と再生の過程で起こる epigenetic なことと考え、腫瘍性幹細胞は正常幹細胞から当然に発生するが正常組織には認められない増殖能や分化能を有していると述べている。

Eversole⁵⁶⁾ や Batsakis⁵⁷⁾ は唾液腺腫瘍の組織発生に予備細胞（幹細胞）説を唱えた。この予備細胞説によれば、唾液腺腫瘍においては介在部導管系予備細胞と排泄部導管系予備細胞の2つが関与しているとし、前者は発生過程における終末腺管細胞と同様の細胞とみなし、末端の腺房導管複合体の再生に関与、また後者は排泄部導管や小葉内外の太い導管の関与しているとした。すなわち、介在部導管系予備細胞からは腺様囊胞癌、多形性腺腫内癌、腺房細胞癌、多形性腺腫が発生し、排泄部導管系予備細胞からは腺癌、粘表皮癌、扁平上皮癌が発生すると報告している。本研究結果においては、正常顎下腺における TN の発現部位は介在部導管基底層、線条部導管基底層および排泄部導管基底層に認められ、漿液細胞・粘液細胞などの腺房細胞および腺房細胞の基底側に存在する筋上皮細胞には全く認められなかった。TN の正常顎下腺における発現において、本研究結果から予備細胞説を支持することが可能であった。また、Sato ら⁵⁸⁾ の研究によれば、ヒト唾液腺由来の造腫瘍性介在部導管上皮細胞株 (HSG) を分離樹立し、この HSG 細胞を 5-azacytidine で処理することにより、筋上皮細胞と腺房細胞の両者への形質発現の分化誘導に成功しており、この予備細胞説を培養実験系において証明している。

5. 唾液腺悪性腫瘍の診断および治療への TN の応用について

本研究結果から、TN は唾液腺悪性腫瘍間質と多形性腺腫間質に特異的に発現されるものと考えられる。多形性腺腫は良性腫瘍の範疇なのか悪性腫瘍の範疇なのかという論議は古くから存在しているが、臨床的には再発や悪性化することがよく知られており、また病理組織学的にはその腫瘍細胞中に cellularity の高い細胞の存在が以前より指摘されている^{59), 60)}。このことから多形性腺腫は臨床的には悪性腫瘍に準じて取り扱われている。本研究結果から、多形性腺腫間質における癌胎児性抗原である TN の特異的な発現という点からも多形性腺腫の malignant potenciality が示唆された。

また、この TN 抗体の特異性を利用して、診断・治療への応用が研究されている。Schold ら⁶¹⁾ はグリオーマ患者に対してラジオアイソトープ¹²³ I で標識した抗 TN モノクローナル抗体を用いたラジオイムノアッ

セイによって TN はグリオーマ細胞および線維芽細胞のほとんどの発現したと報告している。Lee ら⁶²⁾ はヌードマウス皮下にヒト・グリオーマ細胞の腫瘍結節を形成し、ラジオアイソトープ¹³¹ I で標識した抗 TN モノクローナル抗体を静脈内へ注射して腫瘍に運ばれる放射性同位元素を増加させることによって皮下グリオーマの増殖抑制効果を報告している。

唾液腺悪性腫瘍においても TN 抗体の癌間質における特異的な発現という傾向が認められたことから、TN は唾液腺悪性腫瘍の診断・治療面での有用性がきわめて高いものと結論づけられた。

結 語

ヒト唾液腺悪性腫瘍 48 例および唾液腺良性腫瘍 49 例、慢性唾液腺炎 8 例、正常顎下腺 20 例の間質における TN の発現・分布を免疫組織化学的に検索し以下の成績を得た。

1. 正常顎下腺における TN の発現は介在部導管基底層、線条部導管基底層、排泄部導管基底層に認められ、漿液細胞、粘液細胞、筋上皮細胞および間質には認められなかった。

慢性唾液腺炎における TN の発現は正常顎下腺と同部位および線条部導管と排泄部導管基底膜の周囲間質に認められた。

2. 唾液腺良性腫瘍では 49 例中 9 例 (18.4%) の実質に TN の発現が認められ、間質では 49 例中 27 例 (55.1%) に TN の発現が認められた。多形性腺腫では 30 例中 26 例 (86.4%) の間質に TN の発現が認められ、実質では全例に TN の発現は認められなかった。

3. 唾液腺悪性腫瘍 48 例中 45 例 (93.8%) の間質に TN の発現が認められ、実質では全例に TN の発現が認められず、TN は唾液腺悪性腫瘍の間質に特異的に発現する傾向が示された。

4. 唾液腺悪性腫瘍では間質における TN の分布様式は、腺様囊胞癌、多形性腺腫内癌、腺癌、粘表皮癌、扁平上皮癌のそれぞれの癌の浸潤部位と考えられる癌先端部間質および癌巣と正常組織との境界部間質においてび慢性に認められた。さらに TN と FN の発現・分布の比較検討から、TN は唾液腺悪性腫瘍の浸潤、増殖に促進的因子として作用している可能性が示唆された。

5. 腺様囊胞癌間質および粘表皮癌間質において、組織学的悪性度が高くなるほど TN の強陽性症例の割合が有意に増加していたことから、TN は唾液腺悪性腫瘍における組織学的悪性度の有用な指標となる可能性が示唆された。

6. 低悪性度腫瘍群 (粘表皮癌、腺房細胞癌、唾液管癌) の間質に対して高悪性度腫瘍群 (腺様囊胞癌、多形性腺腫内癌、腺癌、未分化癌、扁平上皮癌) の間

質の方が、TNの強陽性症例の割合が有意に増加していたことから、TNは唾液腺悪性腫瘍の生物学的悪性度を決める有用な指標となる可能性が示唆された。

なお、本論文の要旨の一部は、第125回東京医科大学医学会総会(1990年6月)、第36回日本口腔外科学会総会(1990年10月)、第127回東京医科大学医学会総会(1991年6月)、第37回日本口腔外科学会総会(1991年10月)において発表した。

稿を終えるに臨み、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜りました恩師内田安信教授に深甚なる感謝の意を表しますとともに、本研究の遂行にあたりご指導いただきました成田令博前教授、本学病理学第二講座海老原善朗教授、佐々弘名誉教授に心より感謝申し上げます。また直接のご指導とご教示をいただきました金子忠良講師に感謝いたします。

引用文献

- 1) Elkon, D., Colman, M., et al.: Radiationtherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Cancer* 41: 502-506 1978.
- 2) Karl, H., Perzin, M. D., et al.: Acinic cell carcinomas arising in salivary glands. A clinicopathological study. *Cancer* 44: 1434-1457 1979.
- 3) Patey, D. H., et al.: Malignant disease of the parotid. *Br J Cancer* 19: 712-737 1965.
- 4) John, J., Moran, M. D., et al.: Adenoid cystic carcinoma. A clinicopathological study. *Cancer* 14: 1235-1250 1961.
- 5) Perzin, K. H., Gullane, P., et al.: Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands a correlation of histologic features and clinical course. *Cancer* 42: 265-282 1978.
- 6) Iozzo, R. V.: Biology of disease. *Lab Invest* 53: 373-396 1985.
- 7) Liotta, L. A., Rao, C. N., et al.: Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest* 49: 636-649 1981.
- 8) Ruoslahti, E.: Fibronectin in cell adhesion and invasion. *Cancer Metast Rev* 3: 43-51 1984.
- 9) 林 利彦, 今村保忠: 細胞接着・コラーゲン. 代謝 26: 231-243 1989.
- 10) 赤間高雄, 林 正男: フィブロネクチンの構成と機能. 代謝 23: 955-962 1986.
- 11) 下岡正志, 林 正男: 細胞接着因子の生物学的意義と臨床への応用. 臨検 34: 1719-1724 1990.
- 12) Ruoslahti, E., Hayman, E. G., et al.: Extracellular matrix and cell adhesion. *Arteriosclerosis* 5: 581-594 1985.
- 13) 木全弘治, 米田雅彦, 他: 転移における細胞外マトリックスの関与. 癌と化療 14: 2025-2032 1987.
- 14) 米田雅彦, 木全弘治, 他: 細胞外マトリックスと転移. 実験医学 7: 534-541 1989.
- 15) Akao, S., Sobue, M., et al.: Extracellular matrix of cultivated, poorly differentiated human gastric adenocarcinoma cells promotes attachment and spreading of mesenchymal cells. *Virchows Arch B* 55: 293-298 1988.
- 16) Chiquet, M. and Fambrough, D. M.: Chick myotendinous antigen. I. A monoclonal antibody as a marker for tendon and muscle morphogenesis. *J Cell Biol* 98: 1926-1936 1984.
- 17) Chiquet, M. and Fambrough, D. M.: Chick myotendinous antigen. II. A novel extracellular glycoprotein complex consisting of large disulfide-linked subunits. *J Cell Biol* 98: 1937-1946 1984.
- 18) Chiquet-Ehrismann, R., Mackie, E. J., et al.: Tenascin: An extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 47: 131-139 1986.
- 19) Thackray, A. C. and Sobin, L. H.: Histological typing of salivary gland tumors. World Health Organization, 1972, p 9-27.
- 20) 長尾孝一: 唾液腺腫瘍の分類ならびにまれな腫瘍の解説. 病理と臨床 7: 560-573 1989.
- 21) Philip, A. S., Mario, A. L., et al.: Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 54: 1062-1069 1984.
- 22) 小守 昭, 高城 功, 他: 唾液腺に原発した粘表皮腫の病理組織学的検討. 口病誌 45: 263-279 1978.
- 23) Bourdon, M. A., Wikstrand, C. J., et al.: Human glioma-mesenchymal extracellular matrix antigen defined by monoclonal antibody. *Cancer* 43: 2796-2805 1983.
- 24) Schnegg, J. F., Diserens, A. C., et al.: Human glioma-associated antigens detected by monoclonal antibodies. *Cancer Res* 41: 1209-1213 1981.
- 25) Kruse, J., Keihauer, G., et al.: The J 1 glycoprotein: A novel nervous system cell adhesion molecule of the L2 HNK-1 family. *Nature* 316: 146-148 1985.
- 26) Grumet, M., Holfman, S., et al.: Cytotac-

- tion, and extracellular matrix protein of neural and non-neural interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 8075-8079 1985.
- 27) Erickson, H. P. and Inglesias, J. L.: A six-armed oligomer isolated from cell surface fibronectin preparations. *Nature* 311 : 267-269 1984.
- 28) Oike, Y., Hiraima, G., et al.: Isolation and characterization of human fibroblast tenascin. An extracellular matrix glycoprotein of interest for developmental studies. *Int J Dev Biol* 34 : 309-317 1990.
- 29) Lightner, V. A., Gumkowski, F., et al.: Tenascin hexabrachion in human skin: Biochemical identification and localization by light and electron microscopy. *J Cell Biol* 108 : 2483-2493 1989.
- 30) Gulcher, J. R., Nies, D. E., et al.: An alternatively spliced region of the human hexabrachion contains a repeat of potential N-glycosylation sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 1588-1592 1989.
- 31) Weller, A., Beck, S., et al.: Amino acid sequence of mouse tenascin and differential expression of two tenascin isoforms during embryogenesis. *J Cell Biol* 112 : 355-362 1991.
- 32) Saga, Y., Yagi, T., et al.: c-DNA cloning of mouse tenascin and alternative expression in the tissues. *Genes & Develop* 6 : 1821-1831 1992.
- 33) Friedlander, D. R., Hoffman, S., et al.: Functional mapping of cytactin: Proteolytic fragments active in cell-substrate adhesion. *J Cell Biol* 107 : 2329-2339 1988.
- 34) Marton, L. S., Gulcher, J. R., et al.: Binding of hexabrachions to heparin and DNA. *J Biol Chem* 264 : 13145-13149 1989.
- 35) Wright, D. W. and Mayne, R.: Vitreous humor of chicken contains two fibrillar systems: An analysis of their structure. *J Ultrastruct Molec Struct Res* 100 : 235-244 1988.
- 36) Inaguma, Y., Kusakabe, M., et al.: Epithelial induction of stromal tenascin in the mouse mammary gland: From embryogenesis to carcinogenesis. *Dev Biol* 128 : 245-255 1988.
- 37) Mackie, E. J., Chiquet-Ehrismann, R., et al.: Tenascin is a stromal marker of epithelial malignancy in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 4621-4625 1987.
- 38) Ekblom, P. and Aufderheide, E.: Stimulation of tenascin expression in mesenchyme by epithelial-mesenchymal interactions. *Int J Dev Biol* 33 : 71-79 1989.
- 39) Soini, Y., Paakko, P., et al.: Tenascin in salivary gland tumours. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 421 : 217-222 1992.
- 40) Sunardhi-Widyaputra, S. and Van Damme, B.: Immunohistochemical expression of tenascin in normal human salivary glands and in pleomorphic adenomas. *Path Res Pract* 189 : 138-143 1993.
- 41) Nara, Y., Takeuchi, J., et al.: Immunohistochemical characterization of extracellular matrix components of salivary gland tumours. *Br J Cancer* 64 : 307-314 1991.
- 42) Lovell, D., Briggs, J. C., et al.: Chemical analysis of acid mucopolysaccharides of mixed salivary tumours. *Br J Cancer* 20 : 463d-468 1966.
- 43) 小野健児: ヒト舌癌の間質における versican-like large proteoglycan と tenascin の免疫組織化学的研究: 癌の進展に伴う間質の胎児化について. *日口外誌* 40 : 231-248 1994.
- 44) Howedy, A. A., Virtanen, I., et al.: Differential distribution of tenascin in the normal, hyperplastic and neoplastic breast. *Lab investigation* 63 : 798-806 1990.
- 45) 平栗俊介: モノクローナル抗体 NCC-LU-45 を用いた肺癌における細胞外基質糖タンパク Tenascin の発現の免疫組織化学的検討. *東医大誌* 48 : 205-212 1990.
- 46) 矢野正二郎: 胃癌における細胞外マトリックスの免疫組織化学的検討-とくにテネascinについて. *日外会誌* 94 : 1085-1091 1993.
- 47) 林 正男, 平野英保: フィブロネクチンの構造と機能. *蛋白質, 核酸, 酵素* 28 : 169-181 1983.
- 48) 関口清俊: フィブロネクチンの分子多様性と癌性変化. *生化学* 61 : 89-93 1989.
- 49) 大橋昌彦: ヒト肺癌組織におけるフィブロネクチンの局在に関する免疫組織化学的研究. *信州医誌* 38 : 107-117 1990.
- 50) 前田 守: 胃癌組織における fibronectin および関連血漿蛋白の分布-胃癌間質線維形成に関する考察. *日外会誌* 85 : 1454-1463 1984.
- 51) 大山 泉: 乳癌間質の線維形成機序に関する免疫組織化学的研究. *聖マリアンナ医大誌* 13 : 492-500 1985.
- 52) 大竹英夫: 頭頸部扁平上皮癌症例における間質反応の臨床的意義. *日耳鼻会報* 88 : 1178-1192

- 1985.
- 53) 駒田佐多男：ヒト前立腺発育史におけるテネイシン発現のダイナミックス（新生児から癌まで）。三重医学 35 : 61-71 1991.
- 54) 鈴木孝典：脳腫瘍におけるテネイシンの免疫組織化学的研究。三重医学 35 : 55-59 1991.
- 55) Pierce, G. B.: Neoplasms, differentiations and mutations. *Am J Pathol* 92 : 103-118 1974.
- 56) Eversole, L. R.: Histogenic classification of salivary tumors. *Arch Pathol* 92 : 433-443 1971.
- 57) Batsakis, J. G.: Salivary gland neoplasia: An outcome of modified morphogenesis and cytodifferentiation. *Oral Surg* 49 : 229-232 1980.
- 58) Sato, M., Azuma, M., et al.: 5-azacytidine induction of stable myoepithelial and acinar cells from a human salivary intercalated duct cell clone. *Cancer Res* 47 : 4453-4459 1987.
- 59) Chen, K. T. K.: Metastasizing pleomorphic adenoma of the salivary gland. *Cancer* 42 : 2407-2411 1978.
- 60) 石川悟朗監修：口腔病理学 II. 改定版，永末書店，京都，1986，718-728 頁。
- 61) Schold, S. C., Zalutsky, M. R., et al.: Distribution and dosimetry of I-123-labeled monoclonal antibody 81C6 in patients with anaplastic glioma. *Invest Radiol* 28 : 488-496 1993.
- 62) Lee, Y. S., Bullard, D. E., et al.: Therapeutic efficacy of anti glioma mesenchymal extracellular matrix ¹³¹I-radiolabeled murine monoclonal antibody in a human glioma xenograft model. *Cancer Res* 48 : 559-566 1988.
-