慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	腫瘍性疾患および反応性肉芽組織中の多核巨細胞の形成に関する電顕組織化学的研究 : 周囲の環境における多核巨細胞および単核細胞の形態変化
Sub Title	
Author	穴澤, 卯圭
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.1 (2007. 3) ,p.9-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070302-0009

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

腫瘍性疾患および反応性肉芽組織中の多核巨細胞の形成に関する電顕組織化学的研究

－周囲の環境における多核巨細胞および単核細胞の形態変化－

穴　澤　　卯　圭

内容の要旨

一般に運動器にみられる多核巨細胞には破骨細胞と異物巨細胞があるが、いずれも、単核食細胞系（mononuclear phagocyte system：MPS）に属し、その前駆細胞である単核細胞が互いに細胞融合を生じ形成される。酒石酸耐性酸フォスファターゼ（tartrate resistant acid phosphatase：TRAP）は破骨細胞の特異的なマーカーとされるが、骨吸収を伴う人工関節周囲弛み組織や骨軟部腫瘍性疾患においてはTRAP陽性で破骨細胞と類似した形態およびマーカーも示す破骨細胞様の多核巨細胞が観察される。しかし、それらの機能および前駆細胞は明らかではない。本研究の目的は、各疾患についてTRAPを指標として多核巨細胞および単核細胞の超微形態学的比較、検討を行い、多核巨細胞の形成過程を明確化することである。

対象は、腫瘍性疾患として骨巨細胞腫（GCTB）４例、腱鞘巨細胞腫（GCTTS）４例、色素絨毛結節性滑膜炎（PVNS）３例、また骨吸収を伴う人工物周囲弛み組織４例、骨吸収を伴わない人工靭帯周囲組織３例で、組織化学的にTRAP染色を行い電子顕微鏡で観察した。腫瘍性疾患および人工物周囲組織の多核巨細胞はいずれもTRAP活性を呈した。TRAP陽性多核巨細胞の超微形態については、GCTB、GCTTSでは破骨細胞様の特徴を、PVNSではマクロファージ様の形態を呈した。一方で、骨吸収を伴う弛み組織では多核巨細胞は多彩な形態を呈し、破骨細胞様の超微形態以外に異物巨細胞様の特徴を示すものも認めた。また人工靭帯周囲組織ではいずれも異物巨細胞の超微形態を呈した。これらの人工物周囲組織のTRAP陽性多核巨細胞は超微形態学的に異物の取り込みも観察され、機能的には異物巨細胞と考えられた。TRAP活性を呈する単核細胞も各疾患に認め、GCTB、GCTTS、PVNSの３疾患に超微形態学的に破骨細胞様の形態を特徴とする破骨細胞様単核細胞、マクロファージ様の形態をもつマクロファージ様単核細胞、細胞内小器官が乏しい未分化細胞の３つの細胞群が共通に観察された。さらに破骨細胞様単核細胞と小型の破骨細胞様多核巨細胞とは超微形態学的にきわめて類似し、TRAP陽性単核細胞群には細胞融合時に重要な役割を果たすと考えられる細胞間接着構造も確認された。一方、人工物周囲組織においては骨吸収の有無にかかわらずTRAP陽性単核細胞はマクロファージ様の超微形態を呈した。

以上の結果より、腫瘍性の破骨細胞様多核巨細胞とTRAP陽性単核細胞群は共通のMPS細胞群で、破骨細胞様多核巨細胞を形成する環境がヒト組織内の骨内外の組織に共通に存在し、破骨細胞様単核細胞が巨細胞の直接の前駆細胞と考えられた。また、多核巨細胞は骨吸収を伴う反応性の組織では、異物巨細胞への分化後であっても周囲の環境で形態が破骨細胞様の形態をとりうることが示された。これらのことから、ヒト組織内でMPS細胞が様々な経路で破骨細胞様の形質を持ちうることが示唆された。

論文審査の要旨

ヒト組織では破骨細胞以外に酒石酸耐性酸フォスファターゼ（tartrate resistant acid phosphatase：TRAP）陽性の多核巨細胞が腫瘍性疾患および人工関節弛み組織に観察される。そこで、骨巨細胞腫（GCTB）、腱鞘巨細胞腫（GCTTS）、色素絨毛結節性滑膜炎（PVNS）、および人工関節周囲弛み組織、人工靭帯周囲組織の多核巨細胞および単核細胞の超微形態を電顕組織化学的に比較、検討した。GCTB、GCTTSではTRAP陽性多核巨細胞は破骨細胞様の、PVNSではマクロファージ様の形態を呈した。また、超微形態学的に破骨細胞様単核細胞、マクロファージ様細胞、そして細胞内小器官が乏しい未分化細胞で構成されるTRAP陽性単核細胞群が３疾患に共通に観察された。また、各TRAP陽性単核細胞には多核能を反映すると考えられる細胞間接着構造も認め、各疾患のTRAP陽性多核巨細胞は反応性で、TRAP陽性単核細胞群由来であることが示唆された。一方、人工関節弛み組織の多核巨細胞は、破骨細胞様および異物巨細胞様の、人工靭帯周囲組織では異物巨細胞様の超微形態を呈し、それぞれ異物の取り込みも観察され機能的には異物巨細胞と考えられた。またTRAP陽性単核細胞は、いずれもマクロファージ様の形態を示した。

審査では、まず未分化細胞の由来と細胞接着の意義について質問がなされた。未分化細胞は細胞内小器官が乏しいこと、腫瘍性疾患に共通に観察されTRAP活性を示すことより、未熟な単球・食細胞系の細胞と推測されること、細胞接着は細胞融合の初期の像ではなく細胞間のinteractionを担っていると回答された。また、各細胞が構成する組織全体の経時的な変化について質問がなされ、本研究の対象は臨床材料であり経時的に組織を採取することが不可能で、経時的な組織像の評価は行っていない、との回答がなされた。また、人工関節弛み組織に観察された多核巨細胞の異物について質問がなされ、取り込まれた異物は人工関節に使用されている高分子ポリエチレンの摩耗粉であり、その大きさ、形態によって弛みに対する影響が異なると回答された。さらに、単核細胞の細胞融合の過程について質問がなされ、炎症性の性格が強い環境で、幼弱な細胞が集束し細胞接着を介して多核化することが推測されたが、本研究よりは結論できないとの回答がなされた。これについて、超微形態学的な検討はもちろん重要であるが、それにとどまらず生化学的・分子生物学的手法などにより細胞融合の過程を検討すべきである、との助言があった。またTRAP染色性の客観性および定量的な評価、図表の作成方法などについて指摘を受けた。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、各腫瘍性疾患で共通に観察されたTRAP陽性多核巨細胞が反応性で共通の起源をもつ可能性、および周囲の組織によって多核巨細胞の超微形態学的変化が生じていることを明らかにした点で有意義であると評価された。

論文審査担当者　主査　整形外科学　戸山　芳昭
　　病理学　岡田　保典　　発生・分化生物学　須田　年生
　　病理学　坂元　亨宇
学力確認担当者：
　審査委員長：岡田　保典

試問日：平成18年11月21日