氏名(本籍)	飯泉達夫(茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第390号
学位授与年月日	昭和62年6月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	腎細胞癌の免疫組織化学的研究 第1編 腎癌細胞の細胞骨格に関する免疫組織学的研究—中間径フィラメントを中心に— 第2編 腎癌細胞の細胞膜糖鎖ならびに近位尿細管上皮抗原に関する研究

主査	筑波大学教授	医学博士	河野邦雄
副査	筑波大学教授	医学博士	岩崎洋治
副査	筑波大学教授	医学博士	小形岳三郎
副査	筑波大学教授	医学博士	中村恭一
副査	筑波大学教授		吉川靖三

論文の要旨

腎細胞癌は泌尿器科領域の悪性腫瘍の中でも最も予後の悪いものの一つであり，現時点では外科的切除以外に有効な治療法がない。その予後を左右する因子として，病理組織学的特徴が重視されているが，同一の組織像をもっていても必ずしも同一の臨床経過を示さないことがある。これは腫瘍のもつ異型度または脱分化度に差があるためと思われる。

本研究は腎癌細胞の heterogeneity を免疫組織化学的手法を応用し，細胞骨格の構成要素である中間径フィラメント（intermediate filaments＝IMF），細胞膜表面の情報伝達に関与する細胞膜糖鎖，そしてその由来が推測される近位尿細管上皮抗原（RTA）に注目して検討がなされた。

(2) 研究方法

材料は，1982年12月以降2年3ケ月の間に本院に入院，腎細胞癌と診断され，腎全摘除術をうけた20症例より得られた腎細胞癌組織と，それらの継代培養株 TSU－R 1 およびヌードマウス移植 TSU－R 1 腫瘍組織である。また，対照としては摘出腎の中で病巣より離れた正常腎組織を用いた。

方法は，先ず組織を採取後ただちに1㎝角前後に細切し，アセトン・ドライアイス中にてヘキサン固定した。これをクライオスタットにて厚さ2 μに薄切し，以下の検討に用いた。IMF に関する検討は，サイトケラチンおよびビメンチンについて，細胞膜糖鎖に関する検討は，3種のレクチ

ン（soybean agglutinin＝SBA，peanut agglutinin＝PNA，wheat germ agglutinin＝WGA）について，また腎細胞癌の発生病理に関する検討は，正常剖検腎より得られた近位尿細管抗原について，それぞれ蛍光抗体法にて検討した。

(3) 結果および考察

正常腎組織では，IMF としてのサイトケラチンは尿細管上皮細胞に，ビメンチンは間質細胞に認められたが，腎細胞癌では20例中，サイトケラチンは13例（65％）の癌細胞に，ビメンチンは15例（70％）の癌細胞と13例（65％）の間質細胞に証明された。特にサイトケラチンは腎癌細胞の異型度，浸潤度が進むにつれてその出現頻度が有意に低下した。抗 RTA 抗体は腎細胞癌20例のすべての癌細胞と反応したが，SBA は 9 例（45％），PNA は 3 例（15％），WGAは11例（55％）とのみ反応した。転移組織では SBA と WGA は原発巣と同様の反応を示したが，PNA は少数の細胞とのみ反応した原発巣と異なり，大半の細胞と反応した。抗 RTA 抗体は細胞により異なり，強く反応する細胞，弱く反応する細胞，反応しない細胞が混在した。ヌードマウス移植組織においては抗 RTA 抗体は継代数10代の時点で作製した組織の癌細胞とは反応したが，継代数50代の組織では反応を示さなかった。

レクチン反応性の変化は，細胞膜表面での情報伝達に関する細胞機能の変化を意味し，転移を生じやすくする傾向が認められた。また，抗RTA抗体と強く反応した細胞と反応しなかった細胞が混在したことは，腫瘍細胞の増殖過程においてしばしば認められる性質の変化はすべてが同一方向に向うとは限らないことを推測させた。

(4) 結　論

ヒト腎細胞癌20症例の原発性腫瘍組織およびその転移腫瘍組織，ヌードマウス移植腎細胞癌由来組織について，中間径フイラメント，細胞膜糖鎖，近位尿細管上皮抗原，の正常細胞との相違，ならびに分化度を含めた癌細胞の性格の違い等を免疫組織化学的蛍光抗体法を用いて検討を行い，腎癌細胞の個々の性質，特徴ひいては悪性度を概略的に把握できることを示した。

審　査　の　要　旨

原発腫瘍組織と転移性腫瘍組織，更に継代培養による細胞株の作製とヌードマウスへの移植，染色体分析と様々の手法を用いて腎癌細胞の分化形態をあらゆる側面より検討しようとする意欲的な仕事である。従来，腫瘍の悪性度は病理形態学的な異型性を指標に行われるのが一般的であるが，それらの判断は必ずしも完全なものではなく，より多様なパラメータを用いての判断が求められている。

本研究ではモノクロナール抗体を用いて免疫組織学的に，細胞骨格，認識機構，発生病理，の三つの側面より異型度と腫瘍の悪性度との比較検討が試みられ，腎細胞癌の予後の判定に有用であると結論している。これらの結果は今後の悪性腫瘍の病理組織診断に大きな示唆を与えるものであり，

価値の高い論文であると評される。

本論文は共著論文であるが，同氏は筆頭著者として本研究の主要な部分を担当したことが認められる。これによって，同氏は医師たる研究者としての基本的能力を十分に身につけているものと評される。

よって，著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。