

氏名(本籍)	たかのしんご	高野晋吾(東京都)
学位の種類	医学博士	
学位記番号	博乙第648号	
学位授与年月日	平成3年1月31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	神経膠腫の腫瘍血管の微細構造 ——血管透過性および内皮細胞の増殖能に関する形態計測的検討—— (Dissertation形式)	
主査	筑波大学教授	医学博士 河野邦雄
副査	筑波大学教授	薬学博士 後藤勝年
副査	筑波大学教授	医学博士 辻井博彦
副査	筑波大学教授	医学博士 中村恭一
副査	筑波大学教授	医学博士 福富久之

論文の要旨

〈目的〉

組織内での血管新生において、発芽と伸長という二つの過程が区分できる。血管の発芽は血管形成因子の分泌により起こるが、その消失は血管の伸長を促す。腫瘍組織においては、腫瘍が存在する限り血管形成因子が分泌されるため内皮細胞の不規則な増殖が続き、正常の血液脳関門の形成が阻害され、透過性の亢進が起こる。本研究では発芽過程にあるとされる3個以内の内皮細胞で囲まれた内径 $3\mu\text{m}$ 以下の血管をtypeA、 $3\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の血管をtypeBとして区分し、それぞれについて、血管の透過性及び内皮細胞の増殖能に関係するとされる構造因子を良性神経膠腫と悪性神経膠腫の間で形態計測学的に比較検討を行い、更には神経膠腫の治療への応用の可能性についても議論を試みた。

〈対象と方法〉

良性神経膠腫11例、悪性神経膠腫15例の手術材料から血管新生が活発な腫瘍辺縁部を選んで固定し、通常の方法でエポキシ樹脂に包埋した。これらの試料から75血管を選び、その内径と内皮細胞数からtypeA(うち良性10血管、悪性7血管)とtypeB(うち良性28血管、悪性30血管)に分けて、内皮細胞及び基底膜について以下のパラメータをデジタイザーを用いて画像解析し、良性及び悪性神経膠腫の間で比較検討した。

- 1) 内腔狭小度 = 血管内腔面積 / 内皮細胞層の外周面積
- 2) 基底膜の厚さ = (基底膜を含めた全体の直径 - 外周の直径) / 2

- 3) 飲小胞の数（単位面積当り）
- 4) 接着装置の異常，322個の細胞間接着構造を観察し，開大または $0.25\mu\text{m}$ 以下の短い接着帯をもつものを異常とした。
- 5) Weibel/Palade 小体（WPB と略す）の出現頻度（細胞数当り）：直径 $0.5\mu\text{m}$ 前後で，限界膜に包まれ中等度の電子密度の基質内に層板状結晶構造をもつ小体。
- 6) 内皮細胞の核の異常，102個の核について，核細胞質比を計算し，円形を基準として異常度を3型に分けた。
- 7) ミトコンドリア密度

〈結果と考察〉

血管芽とみられる typeA の血管は，伸長過程にあるとされる typeB の血管に比し，内腔狭小度が強く，基底膜が薄く，内皮細胞の核細胞質比が高く，WPB の出現頻度が低く，接着装置の異常はなかった。

typeA の血管に関しては良性神経膠腫と悪性神経膠腫の間には形態的な差はなかったが，typeB の血管では悪性神経膠腫の方が，内腔狭小度が強く，基底膜が厚く，内皮細胞の飲小胞が多く，WPB の出現頻度が高く，核の異型度が高く，ミトコンドリアの密度も高かった。

悪性神経膠腫の typeB 血管にみられる上記の特徴は腫瘍の悪性度を指標として活用できる可能性をもち，特に飲小胞の増加は腫瘍内血管の血液脳関門の喪失と深く関連し，WPB の出現頻度の高さは内皮細胞の増殖能と関連した形態変化と考えることができる。

審 査 の 要 旨

神経膠腫における腫瘍の悪性度を，腫瘍の増殖を支える血管の内皮細胞の増殖能の亢進として把握し，その細胞形態学的特徴を画像処理技法により解析した。血管芽と考えられる微小血管を除外し，諸因子の影響をうけて正常血管とは大きく異なった成長をするとされる中等大の血管に限って分析を行ない，その形態変化をより明確化したところに特に意義がある。悪性度を表わすとされたWPBは，細胞内封入体であり，それに対する抗体を使った癌治療への応用を議論しているが，本論文は臨床応用へも大きな示唆を与える価値ある論文である。

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。