

細胞診断に苦慮した上皮筋上皮癌の一例

◎山本 千奈美¹⁾、水間 俊一¹⁾、山本 彩佳¹⁾、竹光 千紘¹⁾、田川 未夢¹⁾、松本 唯楓¹⁾、安永 佳麻里¹⁾、渋谷 秀美²⁾
地方独立行政法人 山口県立病院機構 山口県立総合医療センター¹⁾、山口県立こころの医療センター²⁾

【はじめに】上皮筋上皮癌は唾液腺腫瘍の約1%と比較的稀な低悪性度の腫瘍であり、組織学的に導管上皮細胞と筋上皮細胞の二相性構造を特徴とする。今回、穿刺吸引細胞診で組織型推定に苦慮し組織診にて上皮筋上皮癌と診断された1症例を経験したので報告する。

【症例】70歳代男性。半年前より自覚した耳下部腫瘍が徐々に増大し当院を受診した。超音波検査にて6.5×6.0cm大の腫瘍を認めエコーガイド下穿刺吸引細胞診、その後に右耳下腺浅葉切除術が施行された。

【細胞所見】清明な背景に、軽度の重積性を伴う結合性の強い細胞集塊が多数出現していた。集塊辺縁は柵状に整ったものが多くみられたが、一部には辺縁不整な集塊もみられた。細胞質は乏しく、核は小型で比較的均一な所見を有し、核形は円形～楕円形、核クロマチンは細顆粒状に軽度増量を認めた。ギムザ染色で異染性の粘液は明らかではなかった。以上より、基底細胞腺腫/癌などを考えたが、組織型の断定や良悪性の鑑別は困難であった。

【組織所見】唾液腺上皮と筋上皮細胞の二相性からなる腫

瘍細胞がcyst内で増殖し、脂肪・結合組織や皮膚への浸潤がみられた。CEA(-)、p63(筋上皮細胞に陽性)、MIB-1 labeling index(上皮細胞は数%、筋上皮細胞がhot spotで40～50%)。以上より、上皮筋上皮癌と診断された。

【考察】組織診断後の細胞像再鏡検では、組織像を反映した上皮・筋上皮細胞の二相性を窺える集塊がみられ、免疫細胞学的染色ではp63陽性となる筋上皮細胞が確認できた。しかしながら、筋上皮細胞介在の乏しい集塊もみられ、明瞭な二相性を見出せなかった要因の一つと考えた。本症例の細胞像は小型均一なN/C比の高い腫瘍細胞で、分枝状集塊や辺縁の柵状配列が目立ったことから基底細胞腫瘍を第一に考えたが、類似した所見は上皮筋上皮癌にもみられる。唾液腺腫瘍は組織像が多彩であり、穿刺吸引細胞診では良悪の判定および組織型推定が容易でないことが多い。そのため基本的な特徴を十分に理解した上で免疫染色も活用し、細胞診断に臨むことが重要と考える。

連絡先：0835-22-4411(509)

ポリマーA β による脳微小血管内皮障害

©武田 真奈¹⁾、中山 寛尚²⁾、中原 正子²⁾

広島国際大学 保健医療学部 医療技術学科 臨床検査学専攻¹⁾、広島国際大学²⁾

【背景】アルツハイマー病は、脳内へのアミロイド β (A β ; Amyloid beta) 蓄積を特徴とし、その一因として血液脳関門 (BBB; Blood-Brain Barrier) の形態学的実体である脳毛細血管内皮細胞 (HBMEC; Human Brain Microvascular Endothelial Cells) の機能低下に伴う A β 排出機構の破綻が注目されている。

【目的】A β は凝集形態により毒性が大きく異なることが知られている。本研究では、市販 A β から調製したモノマーおよびポリマーA β の毒性評価を行い、さらにポリマーA β が脳微小血管内皮細胞 (HBMEC) の機能に与える影響を解析することを目的とした。

【方法】モノマーA β およびポリマーA β を調製し、まず神経細胞株 Neuro2A に対する細胞毒性を MTT アッセイで評価した。続いて HBMEC にポリマーA β を添加し、Tube Formation Assay による血管新生能、フローサイトメトリーによるアポトーシス、FITC デキストラン透過性試験による内皮バリア機能を解析した。

【結果】Neuro2A ではモノマーA β により細胞数の変化は認

められなかったが、ポリマーA β は濃度依存的に細胞数を有意に減少させ、毒性を有するポリマーA β の作製に成功したと考えられた。HBMEC にポリマーA β を添加すると、Tube Formation Assay において血管新生能が有意に低下した。フローサイトメトリー解析では、ポリマーA β が濃度依存性かつ時間依存性に初期アポトーシスを増加させた。さらに透過性試験では、ポリマーA β により濃度依存的なバリア機能低下が認められた。一方、添加後 2~4 時間では透過率が一過性に低下し、16 時間以降で透過率が亢進する二相性の変化を示した。

【結論】ポリマーA β は神経細胞に対して強い毒性を示すだけでなく、HBMEC において血管新生能の低下、アポトーシス誘導、バリア機能破綻を引き起こすことが明らかとなった。特に透過性の時間依存的二相性変化は透過率の一過性低下が A β の排出能低下に繋がることが考えられ、A β による内皮障害の進行過程を反映する可能性があり、脳血管障害の新たな理解につながると考えられる。

中原正子-nakahara@hiroko-u.ac.jp

miR-10b による BDNF 形態制御と p75NTR/TrkB シグナル調節

◎土屋 美樹¹⁾、中山 寛尚²⁾、中原 正子²⁾

広島国際大学 保健医療学部 医療技術学科 臨床検査学専攻¹⁾、広島国際大学²⁾

【目的】我々はこれまでに、酸化ストレスにより血管内皮細胞で microRNA 10b (miR 10b) の発現が上昇することを報告してきた。本研究では、ヒト脳毛細血管内皮細胞 (HBMEC; Human Brain Microvascular Endothelial Cells) における miR 10b の役割、とくにアミロイド β ($A\beta$; Amyloid beta) 刺激時の変動と下流シグナルへの影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】HBMEC に $A\beta$ を添加し、miR 10b 発現を qRT PCR で評価した。in silico 解析により miR-10b の標的候補として脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) を同定し、miR 10b inhibitor による発現抑止およびレンチウイルスベクターによる過剰発現を行い、BDNF mRNA およびタンパク質を評価した。さらに proBDNF 受容体である p75NTR 発現および成熟 BDNF の受容体 TrkB リン酸化を Western blot にて解析した。

【結果】 $A\beta$ 刺激により HBMEC の miR 10b 発現は有意に増加した。miR 10b の抑制または過剰発現はいずれも BDNF mRNA 量に影響しなかったが、タンパク質発現には顕著な

変化を認めた。miR-10b 抑制では inhibitor 濃度依存性に pro BDNF は低下し成熟 BDNF は増加した。miR-10b 過剰発現では pro-BDNF が MOI 依存的に増加し、成熟 BDNF は減少した。さらに miR 10b 抑制は p75NTR 発現を低下させるとともに TrkB リン酸化を亢進し、過剰発現ではその逆の変化を示した。

【結論】miR 10b は BDNF 発現量そのものではなく pro BDNF から成熟 BDNF へのバランスを制御することで、p75NTR/TrkB シグナルを調節する可能性が示された。 $A\beta$ 刺激により誘導される miR-10b は、p75NTR/TrkB シグナルを介した細胞死誘導や血管新生抑制、ならびに TrkB シグナル低下による内皮細胞の生存・増殖能低下に関与する可能性が考えられた。本経路は、 $A\beta$ による脳血管障害および神経変性の進展に関わる新たな分子機序である可能性が示唆された。

中原正子—nakahara@hiroko-u.ac.jp

細胞診断に苦慮した耳下腺腫瘍の一症例

◎岡田 博臣¹⁾、小澤 由佳¹⁾、小島 裕子¹⁾、峰 基樹¹⁾、中嶋 歩美¹⁾、中村 皓星¹⁾、末永 智弥¹⁾
独立行政法人地域医療機能推進機構 徳山中央病院¹⁾

【はじめに】

日常業務において唾液腺腫瘍の細胞診断を行う機会は決して多くなく、また多形腺腫やワルチン腫瘍が大半を占めることから、その他の腫瘍の細胞診断に難渋することをしばしば経験する。今回我々は、細胞診断に苦慮した耳下腺腫瘍を経験したので、報告する。

【症例】

患者は 100 歳代、女性、喫煙歴はなし。約 2 か月前より左耳下部に腫瘤性病変を覚えるようになり、徐々に増大を認めたため、当院を受診された。エコーでは左耳下部に 25.4×22.6×26.8mm 大の嚢胞様腫瘤を認め、可動性は良好であった。腫瘤より穿刺吸引細胞診が施行され、嚢胞内容液と思われる 10mL 程度の黒茶色の液体が吸引された。

【細胞像】

パパニコロウ染色では、ヘモジデリン貪食マクロファージを背景に伴って、顆粒状～泡沫状の細胞質を有する異型上皮細胞がシート状や索状配列、間質を伴う乳頭状の集塊でみられた。細胞質には空胞を認め、D-PAS 染色やアルシア

ンブルー染色にて陽性を示す物質や、ギムザ染色にて顆粒状～滴状の異染性を示す所見が散見された。またセルブロックでは、ホブネイル配列様の所見を認めた。良悪の鑑別や組織型の推定に苦慮したが、判定は「鑑別困難」とし、分泌癌や腺房細胞癌、粘表皮癌、導管内癌等の可能性があると臨床に報告した。

【免疫組織化学】

セルブロックを用いて実施したところ、Amylase、S-100、CAM5.2、Vimentin、pan-TRK は陽性、GATA3、Mammaglobin は一部陽性、DOG1、p63、Androgen、GCDFP-15 は陰性であった。

【まとめ】

細胞像やセルブロックによる免疫組織化学、特に pan-TRK 陽性所見から、本症例は分泌癌の可能性が高いと考えた。細胞所見は多彩であり、症例経験もなく、細胞診断に苦慮したが、セルブロックによる免疫組織化学の実施が診断に大きく寄与したと考える。

連絡先：0834-28-4411（内線 7324）

背景に粘液が見られるも診断し得なかった粘表皮癌の3例

◎片寄 充男¹⁾、石富 理暉¹⁾、渡部 樹¹⁾、松原 真奈美¹⁾、武田 典子¹⁾
島根県立中央病院¹⁾

【はじめに】唾液腺穿刺吸引細胞診は、腫瘍と非腫瘍の鑑別、腫瘍の良悪性の鑑別を目的として行われ、良性腫瘍の診断、低異型度癌と高異型度癌の鑑別が可能である。その結果で患者の治療方針が決定されるが、病変からの採取が限定的で、その部分像から診断を行わなければならない場合も多い。今回、背景の粘液に着目し、唾液腺細胞診を振り返った。

【症例1】粘液、リンパ球、好中球、組織球を背景に少数の上皮細胞が見られるが、悪性を疑う細胞像なしと報告した。長期の経過観察後手術となった。

【症例2】粘液、リンパ球を背景に細胞集塊あり、悪性を疑う細胞像はないが、背景に粘液があるため粘表皮癌は否定できないと報告した。その後手術が実施された。

【症例3】粘液、リンパ球を背景に少数の上皮細胞あり、悪性を疑う細胞像はないが、背景に粘液があるため粘表皮癌は否定できないと報告した。その後手術が実施された。

【考察】いずれの症例も細胞診で粘液が見られるも、推定病変には至らなかった。症例1に関しては、背景に多量の

粘液があったが、粘表皮癌の可能性を提示していなかったため、経過観察が長期になったと思われる。症例2、3では、背景の粘液から、粘表皮癌の可能性を報告したことで、手術へつながった。唾液腺細胞診ミラノシステムでは、上皮成分が欠如あるいは非常に乏しい粘液性嚢胞性病変の場合は「意義不明な異型：AUS」に分類され、多量の粘液性背景をしめす検体では、低悪性度粘表皮癌の可能性を考慮すべきとされている。上皮細胞で病変の推定ができない場合も、背景に粘液がみられる時は、粘表皮癌の可能性を念頭に置くことが重要といえる。

【まとめ】背景の粘液所見に着目して唾液腺細胞診の振り返りを行った。粘液は診断をする上で、重要な所見であり、粘液のみの場合も不適正標本とせず、粘表皮癌の可能性について提示することの重要性を認識することができた。唾液腺細胞診ミラノシステムの判定区分を用いることで、臨床に細胞診断の内容を的確に伝えることができ、その後の患者の治療方針決定に貢献できると考えられる。

連絡先：島根県立中央病院 0853-22-5111