

[原 著]

ハムスター頬嚢癌における
 γ -glutamyltranspeptidase 活性の多彩性

小田島哲世, 館山 美樹, 賀来 亨,
奥山 富三

東日本学園大学歯学部口腔病理学講座

(主任: 奥山 富三 教授)

The Variegated Aspects of γ -Glutamyltranspeptidase-
Histochemical Activity in Hamster
Buccal Pouch Carcinoma

Tetsuyo ODAJIMA, Miki TATEYAMA, Tohru KAKU,
and Tomizo OKUYAMA

Department of Oral Pathology, School of Dentistry,
HIGASHI-NIPPON-GAKUEN UNIVERSITY

(Chief: Prof. Tomizo OKUYAMA)

Abstract

This study describes the histochemical localizations and the frequency of occurrence of γ -glutamyltranspeptidase (GGT) activity in 126 carcinomas induced in hamster buccal pouch epithelium by topical application of chemical carcinogen. 65 out of the 126 carcinomas were positive for GGT activity. Most of them were localized in well-differentiated areas of the carcinomas; horn pearls, horn cysts and individually keratinized tumor cells. Rare GGT activity was detected in the tumor stroma, capillary walls and inflammatory cells.

The significance of the special localization of GGT-histochemical activity in hamster buccal pouch carcinomas was discussed.

Key words : GGT histochemical activity, hamster buccal pouch carcinoma

緒 言

γ -glutamyltranspeptidase (GGT) は細胞膜局在, glutathion の γ -glutamyl 残基を他のアミノ酸に転化する反応を触媒する酵素で, 動物組織に広く分布している。^{1,2)} GGT は実験肝癌の重要なマーカーとして確立され,³⁻⁵⁾ 最近はまだ, ハムスター頬嚢癌形成過程解析のためのマーカーとして注目されている。⁶⁻⁸⁾ すなわち化学発癌剤の処置によって頬嚢上皮の基底層に GGT 活性陽性細胞が出現する。これら GGT 陽性細胞は発癌剤に specific で, clonal origin であること, 頬嚢癌形成過程の各期にも活性が認められることから, GGT 活性陽性細胞巢は initiation site で, やがてここを場として腫瘍へと進展することが示唆されている。しかし癌では, GGT 活性は増殖能を有する腫瘍細胞層よりはむしろ分化した層に局在することが知られており,⁹⁾ GGT を initiation site とする考えにとつては, いささか不都合な面を提供している。

今回は, ハムスター頬嚢癌における GGT 活性の出現頻度とその局在をより詳細に検索し, GGT を前癌病変のマーカーとする考えと関連し, 癌における GGT 活性局在の意義について考察を行った。

材料ならびに方法

ミネラルオイルに溶かした化学発癌剤, 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene の 0.5% 溶液を週 2 回, 雄ゴールデン・ハムスター 36 匹の頬嚢粘膜に塗布することによってえられた 252 個の腫瘍を材料に供した。同時に発癌剤無処置の 3 匹のハムスターの皮膚と頬嚢粘膜を対照とした。えられた腫瘍を冷アセトン固定, 軟パラフィン包埋とした。脱パラフィン切片に対しヘマトキシリン・エオジン染色を施し, 検鏡にて 126 個の癌 (扁平上皮癌) を確認し, これらの癌に対し, Rutenburg ら¹⁾ の方法に準じて GGT 組

織化学を行った。GGT 染色後, 直ちに, あるいはヘマトキシリンでごく短時間, 核染色を施し観察した。

結 果

対照とした正常の皮膚, 頬嚢粘膜の上皮には GGT 活性は認められず, 唯一, 皮膚毛包の内毛根鞘に GGT 活性をみるのみであった。検索した 126 例の癌は, 組織学的に分化型のものは 104 例, 低分化型のものは 22 例であった。GGT 活性は検索した 126 例の癌のうち, 65 例 (51.6%) に認められ, これらはいずれも分化型の癌であった (Figs. 1~4)。GGT 活性の大部分は腫瘍細胞の分化した角質真珠周辺 (Fig. 2), 単一角化細胞 (Fig. 3a) に局在し, ときに角質嚢胞内の剝離細胞や炎症細胞にも活性がみられた (Fig. 4)。しかし GGT 活性はすべての分化した細胞層に認められるとは限らず, その局在はまばらであった。ごく稀れには小腫瘍胞巢辺縁部の増殖層のほんの一部に GGT 活性がみられることがあった。また GGT 活性を有する 65 例の癌のうち, 4 例に間質の毛細血管壁 (Fig. 5), 5 例に間質の炎症細胞 (Fig. 6) に GGT 活性が認められた。

考 察

今回, 検索した頬嚢癌の約半数にのみ GGT 活性を見だしえず, しかも GGT 活性の大部分は腫瘍細胞の分化した層に局在していた。しかも GGT 活性の局在はまばらで, 同一腫瘍組織においても GGT 活性のみられる腫瘍胞巢の隣りのものには活性がないというような所見はしばしば認められた。このように頬嚢癌における GGT の染色態度は, 同じ GGT をマーカーとする実験肝癌^{4,5,9)} において, 大部分の癌が一樣に GGT 活性陽性であることとはいささか趣を異にする。いずれにしても増殖能のない腫瘍細胞の分化した層に GGT 活性が局在するとい

う所見は、GGT を前癌細胞のマーカーで、増殖能を有する腫瘍細胞にも活性があるはずとする見解にとっては説明しがたい問題である。

次に頬嚢癌における GGT 染色態度の意義について、前癌病変との関係をも考慮して若干、考察してみたい。第一には、癌においては増殖能を有する腫瘍細胞には GGT 活性はまったくないか、あっても検出できないほど低いか、あるいは masking されているかなど考えられる。第二には、頬嚢粘膜上皮では、実験肝癌の場合とは異なり、initiation された細胞から腫瘍細胞へと形質転換されると GGT 活性は消失する可能性は否定できない。第三には、GGT 活性が毛根の内毛根鞘に認められるところから、腫瘍（扁平上皮癌）の分化は毛包の分化を模倣しているのかもしれない。口腔粘膜のように皮膚付属器官のない組織にも、ある環境のもと、ときには毛包が認められるところから¹⁰⁾癌のような異常環境状態では腫瘍細胞は毛包性格を一部、維持しているのかもしれない。

今回の検索では、稀れではあるが、間質の毛細血管壁や炎症細胞にも GGT 活性がみられた。GGT は生体の組織、細胞に広く分布し、リンパ球¹¹⁾、脳毛細血管内皮細胞¹²⁾にも局在することが知られており、今回の検索のように、多数の例を観察すれば、間質に GGT 活性をみることもありうるものと考えられる。

このように頬嚢癌における GGT 活性局在の多彩性は、GGT を前癌病変のマーカーとする考えにとっては混乱を招くものであり、前癌病変の解析と腫瘍の分化という問題について慎重に検討してゆかなければならない問題である。

結 論

ハムスター頬嚢癌 126 例について、GGT 組織化学を行い、約半数の 65 例に GGT 活性陽性をみた。GGT 活性の局在はほとんどが分化した腫瘍細胞層であり、稀れには間質の毛細血管壁

や炎症細胞にも見いだされた。

このような頬嚢癌における GGT 活性の多彩性の意義について考察を行った。

参 考 文 献

1. Rutenburg, A. H., Kim, H., Fischbein, J. W., Hanker, J. S., Wasserkrug, H. L. and Seligman, A. M. : Histochemical and ultrastructural demonstration of gamma-glutamyl transpeptidase activity, *J. Histochem. Cytochem.*, 17 ; 517-526, 1967.
2. Rosalki, S. B. : Gamma-glutamyl transpeptidase. *Adv. Clin. Chem.*, 17 ; 53-107, 1975.
3. Solt, D., Medline, A. and Farber, E. : Rapid emergence of carcinogen-induced hyperplastic lesions in a new model for the sequential analysis of liver carcinogenesis, *Am. J. Path.*, 88 ; 595-618, 1977.
4. Pitot, H. C., Barness, L., Goldsworthy, T. and Kitagawa, T. : Biochemical characterization of stage of hepatocarcinogenesis, *Nature*, 271 ; 456-458, 1978.
5. Ogawa, K., Solt, D. B. and Farber, E. : Phenotypic diversity as an early property of putative preneoplastic hepatocyte populations in liver carcinogenesis, *Cancer Res.*, 40 ; 725-733, 1980.
6. Solt, D. B. : Localization of gamma-glutamyl transpeptidase in hamster buccal pouch epithelium treated with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene, *J. Natl. Cancer Inst.*, 67 ; 193-200, 1981.
7. Solt, D. B. and Shklar, G. : Rapid induction of γ -glutamyl transpeptidase-rich intraepithelial clones in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-treated hamster buccal pouch, *Cancer Res.*, 42 ; 285-291, 1982.
8. Odajima, T., Solt, D. B. and Solt, L. C. : Persistence of γ -glutamyl transpeptidase-positive foci during hamster buccal pouch carcinogenesis, *Cancer Res.*, 44 ; 2062-2067, 1984.
9. Farber, E. and Cameron, R. : The sequential analysis of cancer development, *Adv. Cancer Res.*, 31 ; 125-226, 1980.
10. Baughman, R. A. and Heidrich, P. D. : The oral hair : an extremely rare phenomenon, *Oral Surg.*, 49 ; 530-531, 1980.

11. Marathe, G. V., Damle, N. S., Haschemeyer, R. H. and Tate, S. S. : Localization of γ -glutamyl transpeptidase in lymphoid cells, *Febs. Letters*, 115 ; 273–277, 1980.
12. Ghandour, M. S., Langley, O. K. and Varga, V. : Immunohistological localization of γ -glutamyl transpeptidase in cerebellum at light and electron microscope levels, *Neuroscience Letters*, 20 ; 125–129, 1980.

Explanation of Figures

- Fig. 1a** Discrete patches of intense GGT activity within carcinoma. X 16.
- Fig. 1b** The same histology as that shown in Fig. 1a. GGT activity is localized in epithelial areas of carcinoma. E : Non-tumorous epithelium adjacent to the tumor. Hematoxilin and Eosin. X 16.
- Fig. 2** GGT activity is seen in the well-differentiated areas, horn peals (arrow heads), in carcinoma. X 80.
- Fig. 3a** GGT activity is stained with a circular fashion (arrow heads). X 36.
- Fig. 3b** Histology of the area adjacent to the GGT-positive lesion shown in Fig. 3a. GGT activity is most intense in individually-keratinized cells. Hematoxilin and Eosin. X 36.
- Fig. 4** GGT-positive desquamative tumor cells and inflammatory cells within horn cyst of carcinoma. X 36.
- Fig. 5** GGT activity (arrow head) in capillary wall of tumor stroma. X 80.
- Fig. 6** GGT activity (arrow heads) in inflammatory cells of tumor stroma. X 36.



