Morphometrical and Cell Kinetic Studies of Normal Human Colorectal Mucosa: Comparison between the Proximal and Distal Large Intestine

メタデータ	言語: Japanese
	出版者: 浜松医科大学
	公開日: 2014-10-23
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 新井, 富生
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/905

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第　５２号	学位授与年月日	昭和６３年　３月２５日
氏　　名	新　井　富　生		
論文題目	Morphometrical and Cell Kinetic Studies of Normal Human Colorectal Mucosa : Comparison Between the Proximal and Distal Large Intestine (ヒト正常大腸粘膜上皮の形態的、細胞動態的研究—特に近位大腸と遠位大腸との比較について—)		

医学博士　新井富生

論文題目

Morphometrical and Cell Kinetic Studies of Normal Human Colorectal Mucosa:Comparison between the Proximal and Distal Large Intestine

（ヒト正常大腸粘膜上皮の形態的、細胞動態的研究－特に近位大腸と遠位大腸との比較について－）

論文の内容の要旨

盲腸から直腸に至るまで組織学的にほぼ同一の形態を示すヒト正常大腸粘膜に関する研究は非常に少なく、詳細な基礎的研究が望まれている。本研究はS状結腸、直腸の形態的、細胞動態的特性を明らかにする目的で、腺管の長さ及び細胞数、構成細胞の分布、粘膜上皮の標識率、標識細胞の分布を近位大腸（主として上行結腸）と遠位大腸（主としてS状結腸、直腸）とに分け、比較検討した。また、単離腺管による観察法についても検討した。

〔材料〕大腸癌の外科的切除30例（男14例、女16例、年齢41～81歳）で病変部から十分離れた、肉眼的、組織学的に異常の認められない粘膜上皮を使用した。ただし、家族性大腸腺腫症症例は含まれない。

〔方法〕

1. Hematoxylin-Eosin 染色標本で全長が観察される腺管について、光学顕微鏡を用いマイクロメータで腺管の長さを、また強拡大にて単位腺管当たりの細胞数を算定した。
2. 吸収上皮細胞、杯細胞の比率は、Bjerknes and Chengの腺管単離法を一部改変して得られた粘膜上皮の単離細胞浮遊液塗抹標本を用い求めた。
3. 内分泌細胞の約60％を占めるEnterochromaffin cell（EC細胞と略す）の分布はMasson-Fontana 染色標本で全長が観察される腺管を用い、出現頻度及び腺管に占める位置を求めた。また、我々が考案した単離腺管の立体的染色によりEC細胞の立体的分布も検討した。
4. 中村らの方法に準じ、外科切除された大腸にex vivo標識を行い、標識率及び標識細胞の分布を求めた。以上について近位大腸と遠位大腸に分けて比較検討した。

〔結果〕腺管の長さは近位大腸372±57μm、遠位大腸506±65μmで有意差が認められた。腸管の長さはS状結腸、直腸で特に長かった。細胞数は近位、遠位それぞれ76.4±8.9個、80.3±8.8個で有意差は認められなかった。

杯細胞の占める比率は近位大腸23.3±3.4％、遠位大腸25.2±4.0％で遠位に高い傾向がみられた。EC細胞は腺管底部1／5に半数以上が分布し、一腺管当たり16～54個（平均30.4個）であった。これは腺管全上皮細胞の0.6～2.2％に相当した。

大腸粘膜上皮の標識率は、近位大腸9.3±3.9％、遠位大腸8.2±2.2％で、近位大腸に高い傾向がみられた。標識細胞の分布に差は認められなかった。

〔考察〕ヒト正常大腸粘膜上皮は盲腸から直腸に至るまで組織学的にほぼ同一の形態を示すが、詳細な検討により遠位大腸は近位大腸に比べ、腺管が長く（粘膜固有層が厚く）、杯細胞の占める比率の高いことが証明された。腺管の細胞数の変化に比べ、腺管の長さの変化が著しいのは杯細胞の比率の差によると考えられた。これらは遠位大腸において粘膜保護作用が強いことを示している。

細胞動態的に標識率は遠位大腸で低い傾向にあると判明した。これはAppletonらのマウス結腸の標識率と同じ傾向にあった。Chengらの報告によるとマウス大腸粘膜の吸収上皮細胞、杯細胞の標識率はそれぞれ13.1±0.56％、6.9±0.52％と明らかに杯細胞において低く、我々のヒト大腸粘膜での検討でもこの傾向が認められた。従って、遠位大腸で標識率が低いのは杯細胞の比率が高いことによると考えられた。逆に構成細胞別標識率は、大腸の各部位で一定であることが推測されるが、今後なお一層の検討を要する。

また、現在に至るまで構成細胞の分布は二次元的検討のみなされていたが、我々が考案した単離腺管の立体的染色法は、構成細胞の三次元的分布の検討に特に有用であり、今後標識細胞の立体的分布の検討にも利用性が高い。

論文審査の結果の要旨

大腸疾患は特に大腸癌のように大腸の部位によって、発生状態、頻度などかなり相違する。それについては疾患の種類によって種々の要因が考えられるとしても、一見して均等的形態を呈するようにみえる大腸粘膜に、構造的或いは細胞動態的に差異があるか否か検討する必要がある。

それらを解明するため申請者は外科手術材料を用いて、近位大腸と遠位大腸に分け、1）腺管の長さ及び単位腺管当たりの細胞数、2）ＥＣ細胞の出現頻度と分布、3）腺管の吸収上皮細胞と杯細胞の比率、4）ex vivo 標識による標識率と標識細胞の分布を求めた。それらの結果は論文要旨に記載された通りである。これらの研究のあるものについては、マウスについての成績が発表されているが、ヒトの大腸について上記の事項は申請者らによって初めて研究された。方法論的には、構成細胞の立体的構築を検索するために、申請者らの考案した単離腺管の立体的染色法により構成細胞の三次元的分布が解析されるようになった。遠位大腸腺管が近位大腸のそれに比較して有意に長く、杯細胞の占める比率が高いこと、また、遠位大腸腺管の長いことは細胞数の増加に対応するよりも杯細胞の占める比率の高いことによることを明らかにした。大腸粘膜上皮の細胞動態が、申請者らの共同研究によって開発された外科手術材料によるex vivo 標識によって行われた。従来はマウスによるin vivoの実験成績があるのみであった。

以上のようにしてヒトの大腸において、しかも近位大腸と遠位大腸の比較を主眼として形態及び細胞動態の正常状態が詳細に解明されたことは高く評価された。申請者らの初めの課題であった大腸癌の遠位大腸における発癌率が近位大腸より高いという理由を直接解明することはできなかった。しかし、遠位大腸において粘膜保護作用の強いことを形態的に明らかにした。申請者らの研究成果が大腸疾患の病理学的研究に如何に応用発展させ得るかは今後の課題であろう。

なお、審査の経過中次のような問題点が指摘され質疑があった。

1）期待した研究結果について
2）大腸部位による標識細胞の腺管における分布の差のあることについて
3）遠位大腸に杯細胞の比率が高い理由について
4）大腸正常腺管の細胞増殖帯について
5）大腸腺腫、大腸癌の標識細胞について
6）杯細胞の比率算定の際、単離細胞にする段階で細胞の種類別による変性崩壊について
7）癌病巣周辺粘膜上皮の細胞の標識状態について
8）ＥＣ細胞の作用について
9）特に大腸におけるＥＣ細胞の役割について
10）単離腺管作製過程の問題点及び構成細胞の算定方法について

以上の点について申請者は審査委員と討論し、質疑に対し応答したがそれらはおおむね適切であった。

以上の審査の結果、本論文は医学博士の学位授与に値する充分な内容を具えているものと審査委員会全員一致で判断した。

論文審査担当者　主査　教授　浅野　稔
副査　教授　桜井信夫　副査　教授　白澤春之
副査　助教授　金子栄蔵　副査　助教授　馬場正三