

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	村中太
論文審査担当者	主査 菅野祐幸 副査 佐々木克典・田中榮司
論文題目	A comparative immunohistochemical study of anal canal epithelium in humans and swine, focusing on the anal transitional zone epithelium and the anal gland (ヒトおよびブタにおける、肛門移行帯上皮および肛門腺を中心とした肛門管上皮の比較免疫組織化学的研究)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】 肛門管は大腸の末端部に位置し、その粘膜上皮は近位側から結腸・直腸型円柱上皮、移行帯上皮および扁平上皮の3種から構成されている。その移行帯上皮は主として肛門洞を被覆しており、肛門洞には肛門腺が開口している。これまで移行帯上皮は重層円柱上皮で、形態的には結腸・直腸型円柱上皮から扁平上皮への移行過程の上皮と考えられてきた。また、肛門管を構成する上皮の多彩性から、肛門管には多彩な腫瘍が発生し、直腸原発腫瘍との鑑別が必要となる。本研究では、肛門管発生腫瘍の組織診断と組織発生の理解に必要な肛門管上皮および肛門腺の組織構造と免疫表現型を明らかにするためヒトと肛門腺が発達しているブタにおける比較免疫組織学的検討を行った。</p> <p>【材料および方法】 ヒトの組織については直腸癌切除材料の健常部肛門管 360 例 (1989~2011) を用いた。ブタの試料は外科手術のトレーニング動物として使用されたもの 5 例を用いた。典型的な肛門移行帯および肛門腺の含まれるヒト 15 例、ブタ 2 例を用いて免疫染色を行い検討した。免疫染色はムチン (MUC: MUC2, MUC5AC, MUC5B)、Desmoglein3, p63, CDX2, SOX2、およびα-平滑筋アクチン (α-SMA) について検討を行った。</p> <p>【結果】 ブタの肛門管では、肛門洞の底部に肛門腺が開き、重層円柱上皮で覆われていた。肛門移行帯は重層円柱上皮で覆われており、粘膜細胞も認めた。MUC5AC は肛門移行帯上皮を覆う粘液細胞および円柱上皮細胞で陽性となり、MUC5B は肛門移行帯上皮と近位の排泄管の内腔の細胞で不均一に発現していた。MUC2 は肛門移行帯上皮では発現を認めなかった。SOX2 は肛門移行帯でびまん性に発現しており P63 も移行帯上皮の基底層において発現を認めた。</p> <p>ブタの肛門腺は複合腺で、MUC5AC は肛門腺の粘液腺房でまばらに陽性となり、遠位の排泄管で陰性となった。MUC5B は肛門腺の粘液細胞の細胞質にびまん性に強く発現した。SOX2 は肛門腺の細胞核にびまん性に発現を認めた。P63 は遠位排泄管部位で管腔細胞周囲の基底細胞で検出された。α-SMA は肛門腺の腺房周辺で陽性となった。</p> <p>ヒトの肛門管でも肛門腺は肛門洞の底部に開口していた。ヒトの移行帯上皮では、表面内層に粘液細胞が並ぶように存在した。それらは MUC5AC がびまん性に発現し、MUC5B は内腔 (粘液および円柱) 細胞に不均一に発現した。MUC2 は陰性で、SOX2 は重層円柱上皮の部位でびまん性に発現を認めた。p63 は重層円柱上皮の基底層および中間層で発現を認めた。Desmoglein3 は、移行帯上皮の表層以外の部分でびまん性に発現した。</p> <p>ヒトの肛門腺の大きな導管では、粘液細胞が最表層に分布する重層円柱上皮であった。</p> <p>免疫染色では肛門腺管上皮の表面内層細胞において MUC5AC はびまん性に強い発現を示した。腺房粘液細胞では MUC5B が強く発現したが、表層細胞に向かって発現は減少した。MUC2 は発現しなかった。SOX2 は肛門腺上皮にびまん性に発現し、層状化した導管上皮では、p63 がびまん性に発現した。デスモグレイン 3 も p63 の発現に概ね一致して発現した。ヒトの肛門腺では α-SMA は陰性であった。</p>

【考察】ブタとヒト肛門管上皮の組織構造では、類似点として移行帯上皮は重層円柱上皮からなり、その表層に粘液細胞が一列に並ぶ構造であった。相違点としてはブタの肛門腺は複合線で、筋上皮をもった混合腺であった。対してヒトの肛門腺は筋上皮をかいた単一線であった。

肛門腺には2種類の粘液細胞が存在し、一つは表層粘液細胞で移行帯表層と肛門腺導管上皮に存在し、MUC5AC>MUC5B, MUC2 (-) という染色様式をしめした。もう一つは線粘液細胞で肛門線の腺房を構成しており、MUC5B>MUC5AC, MUC2 (-) という染色様式をしめした。これらは粘液の粘稠度に関係し滑らかな排便を可能にすることが推測された。ただし ATZ 上皮および肛門腺における各ムチンの機能を調べるために、さらなる研究が必要である。

これまで肛門移行帯上皮は形態的には直腸円柱上皮から肛門皮膚への移行過程の上皮であり、表層の粘液細胞は直腸の杯細胞と理解されてきたが、これらの免疫染色の結果から肛門移行帯上皮は直腸円柱上皮から肛門皮膚への移行過程の上皮とは異なる上皮であることがわかった。肛門移行帯上皮の表層粘液細胞は直腸杯細胞とは異なった免疫表現型を示すことから、直腸原発腫瘍と直腸移行帯粘膜・肛門腺原発腫瘍の鑑別への応用が期待される。