

氏名・(本籍) 大久保 貴 子 (愛媛県)
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 博士 第240号
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日 平成9年3月24日
学位論文題目 Carbohydrate antigen 19-9 expression by folliculo-tubular structures of normal and neoplastic pituitary
(正常及び下垂体腫瘍の濾胞ないし管状構造におけるCarbohydrate antigen 19-9の発現)

審査委員 主査 教授 服 部 隆 則
副査 教授 狭 間 章 忠
副査 教授 越 智 幸 男

論文内容の要旨

【目的】

今回の研究では、下垂体が耳下腺と組織起源を同じくすることに注目し、唾液腺導管に発現する抗原のうちcarbohydrate antigen 19-9(CA19-9)の発現の有無と分布を正常組織で検討し、下垂体を構成する細胞の新たな形質の検出を試みた。同様の検索を腫瘍性病変でも行い、下垂体腫瘍の特性や発生機序について検討を加えることを目的とした。

【方法】

成人剖検時に得られた正常下垂体5例と下垂体腺種15例及びラトケ嚢胞3例につき、H-E染色、Alcian blue染色、及びCA19-9, epithelial membrane antigen(EMA), chromogranin A, synaptophysin, human growth hormone, prolactin, adrenocorticotrophic hormoneに対する免疫染色を行い比較検討した。

【結果】

正常下垂体前葉には、いずれも小濾胞ないし管状構造が見られた。その管腔面はAlcian blueに陽性を示し、内部にはAlcian blue陽性の内容物が含まれるものもあったが、空のものもあった。下垂体腺種においても、ホルモン産生の有無や産生されるホルモンの種類に関わらず、大部分の症例で同様の構造が認められたが、その頻度や大きさはまちまちであった。非腫瘍、腺種の如何を問わず、これらの構造の管腔面には免疫組織化学的にCA19-9及びEMAの陽性所見を得た。この所見は中間葉の管状構造でもほぼ同様であった。前葉におけるCA19-9及びEMA陽性細胞の一部はchromogranin A, synaptophysin growth hormone, prolactin, adrenocorticotrophic hormoneにも陽性所見を示し、内分泌細胞としての性格を併せ持っていることが明らかとなった。過去にtransitional cell tumorとして報告された一例では、腫瘍組織の中に線毛細胞を含む壁細胞に裏打ちされた粘液を含む大きな嚢胞が認められたが、これ以外の下垂体腺種の中にも、この嚢胞と同様の細胞から成り粘液を含む顕微鏡的小嚢胞構造がしばしば見られ、それらにもCA19-9及びEMAが証明された。ラトケ嚢胞においても、サイズや臨床的症状の有無に関わらずその壁にはCA19-9及びEMAの発現が確認された。

【考察】

CA19-9は膵癌など、外分泌系マーカーとして見出された糖蛋白であるが、内分泌器官における存在は知られていなかった。今回の研究により、正常の下垂体前葉の濾胞構造および中間葉で、この抗原がほぼ例外なく発現されていることが発見された。下垂体前葉及び中間葉におけるこの抗原の発現は、その発生母地(ラトケ嚢)が唾液腺の発生母地である原始口腔底と共通していることに関連した現象と考えられる。またこの形質は下垂体の腫瘍化に際しても保持され、最も一般的な腫瘍である腺種でも極めて高頻度に検出された。実験動物では下垂体前葉における濾胞部の細胞は、

生後内分泌細胞の増殖点としての役割を担い、そこで増殖した細胞が分化後に濾胞外へと移動するものと報告されている。ヒトの下垂体濾胞部の細胞も同様の機能を有している可能性が高く、内分泌細胞の前駆細胞が外分泌導管上皮のマーカー(CA19-9)を有し、成熟し濾胞外へ移動するにつれてそれを失うものと類推される。このように内分泌前駆細胞に外分泌導管細胞の形質が存在し、成熟とともにそれが消失するという現象は膵臓ラ氏島でも確認されている。従って、ヒト下垂体濾胞内に見られる細胞のうちホルモンとCA19-9の両者を発現しているものは、前駆細胞から内分泌細胞へ成熟途上細胞である可能性が考えられる。

今回の観察では、ラトケ嚢胞は顕微鏡レベルの小さいものも含めるとかなりの頻度で認められ、その壁を構成する細胞も免疫組織学的に濾胞構造の細胞と同様の染色結果を示した。さらにCA19-9がsialomucinの構成要素であることを考慮すれば、濾胞細胞がCA19-9を過剰に産生した場合には、粘液貯溜を生じうるものと考えられる。従って、ラトケ嚢胞は必ずしも発生過程における胎児組織の遺残に起源を求める必要はなく、正常の濾胞構造から後天的に発生すると考えても矛盾しないと思われる。

Transitional cell tumorは壁を線毛上皮で覆われた大きなラトケ嚢胞と内分泌細胞の両方の成分を有する腫瘍で、当初は下垂体発生途上で内分泌細胞がラトケ嚢から分化する時期の異常によりできるものと考察されていた。検索した症例のうち一例は過去にtransitional cell tumorとして報告されているが、この症例の嚢胞部の免疫組織化学所見は正常ないし腺種における濾胞構造或いは単純なラトケ嚢胞の細胞と同様であった。従ってTransitional cell tumorの由来についても、当初考えられたようにその起源を下垂体発生途上で異常に求める必要はなく、通常の腺種に高頻度に随伴する濾胞成分の形質が強調して発現したものと解釈しても矛盾しないものと考えられた。

【結 論】

外分泌系マーカーであるCA19-9が正常及び腺種性下垂体の濾胞ないし管状構造の管腔面に発見され、内分泌器官として初めてその存在が明らかとなった。同様の所見がラトケ嚢胞及びtransitional cell tumorにおける嚢胞にも認められ、これらの一連の病変が同じ形質、由来を共有する後天性のものである可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

正常腺性下垂体には、好酸性粘液様物質を含む濾胞ないし管状構造が多数認められる。しかし、これらの生物学的機能、或いは周囲内分泌細胞素との相異についての検索はこれまで十分になされていなかった。本研究では腺性下垂体が唾液腺と共通の原基に由来することに着目し、外分泌マーカーであるCA19-9及びその他の内分泌系マーカーを用いて、これらの構造物の特性と内分泌細胞との関係、及び種々の下垂体病変の発生機序を解明することを目的としたものである。

その結果、腺性下垂体におけるこれらの構造はAlcian blue陽性物質を含み、管腔面にCA19-9を有していること、またその一部の壁構成細胞の細胞質には内分泌マーカーであるsynaptophysin、chromogranin及び種々の下垂体ホルモンを有していることがわかった。また同様の構造は下垂体腺腫においても保持され、免疫組織学的所見も同様であった。さらにRathke嚢胞、transitional cell tumorにおける嚢胞壁細胞でも同様の結果を得た。

以上の結果は下垂体におけるCA19-9の存在を初めて明らかにしたものであり、正常下垂体だけでなく下垂体腺腫、Rathke嚢胞及び発生分化過程の細胞から生じるとされていたtransitional cell tumorなどの下垂体病変が共通の由来であること、また内分泌細胞が本来外分泌の機能を有する導管壁の前駆細胞から分化することを示したもので、博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。