

氏名・（本籍）	牧 浦 弥恵子（大阪府）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博士第169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6年3月23日
学 位 論 文 題 目	Morphological analysis of ileal grafting following ileocystoplasty in the rat: A kinetic and ultrastructural study of the intestinal epithelium (ラット腸管利用膀胱拡大術における小腸上皮の細胞動態と微細構造の研究)
審 査 委 員	主査 教授 服 部 隆 則 副査 教授 前 田 敏 博 副査 教授 友 吉 唯 夫

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

ラットを用いて腸管利用膀胱拡大術をおこない、吸収能を有する腸管を蓄尿臓器として利用した際の移植小腸上皮が示す細胞動態と微細構造の変化の関係を、BrdU（bromodeoxyuridine）、PCNA(proliferating cell nuclear antigen)免疫染色ならびに電子顕微鏡を用いて検討した。

〔方 法〕

ラットの膀胱頂部を切除して、同一個体の回盲部より約8cm口側の回腸約1cmを腸間膜反対側にて切開し、有茎性に膀胱に移植した。術後1ヵ月から18ヵ月にBrdUを腹腔内投与し、0.5日から4日まで0.5日間隔で拡大膀胱を摘出、BrdUおよびPCNA免疫組織化学染色を施し光学顕微鏡で観察した。また、電子顕微鏡にて上皮の微細構造を観察した。対照としては、同一個体の移植片に隣接する回腸および正常ラットの回腸を用いた。

〔結 果〕

電解質、腎機能は術後種々の期間経過したラット8匹において異常所見はみられず、術後短期（1ヵ月）の1例を除き尿培養も陰性であった。

拡大膀胱の移植片上皮は小腸様構造を示す部位と被蓋上皮様部位とに分けられるが、これらの変化は術後1ヵ月以降どの時期においても観察された。また、同一個体でも陰窩および絨毛の長さは移植小腸片の部位により様々に変化しており、正常回腸と同様の陰窩、絨毛を有するvillous areaと、絨毛が消失し平坦な上皮のみが存在するavillous areaの大きく二つに分けられた。しかし、18ヵ月間いずれの時期でも陰窩、絨毛を有する腸上皮は存在しており、術後経過時間と組織の形態的变化との間に相関関係はなかった。

正常小腸上皮、移植小腸上皮のいずれにおいてもPCNA免疫陽性細胞は陰窩にのみ存在し、即ち、腸上皮の細胞増殖は陰窩でのみおこり、BrdU免疫陽性細胞は絨毛先端へ向かって移動し脱落していた。正常ラット回腸ではこの細胞移動に2～3日を要した（「移動速度」）。

陰窩の長さを小腸様構造部位で対照と比較して、短いもの、正常、長いものに分けたところ、各個

体間における三者の割合に一定の傾向はみられなかった。一方、絨毛の起始部には花弁様細胞が密集して存在する場合と存在しない場合とがあり、短いまたは正常の長さの陰窩を有する絨毛には必ず花弁様細胞が存在した。花弁様細胞のない絨毛では細胞の「移動速度」は速かったが、花弁様細胞の存在する絨毛では陰窩の長さによらず「移動速度」は遅かった。

また、移植小腸片絨毛上皮の核下部は無構造な細胞質で満たされており、隣接細胞および基底膜と密接に癒着していた。同様の所見は正常回腸では絨毛頂部の脱落直前の細胞にのみみられた。また、核上部では“のみこみ”小胞は著しく減少し、terminal web下方には棍棒状の形態をした多くの分泌顆粒様物質がみられた。正常回腸では陰窩上部と絨毛下部の細胞に同様の特徴がみられた。移植小腸片の絨毛起始部に存在していた花弁様細胞も、その基底部で隣接細胞と密着しており、“のみこみ”小胞に乏しく細胞質内に多くの空胞が存在していた。

[考 察]

花弁様細胞をもたない絨毛は常に長い陰窩を有しており、それは細胞増殖の増大の反映と思われ、事実、これらの絨毛での細胞移動は速かった。これは尿中に含まれる物質の化学的刺激により速い細胞脱落がおこるために生じた現象と考えられる。一方、正常より短いもしくは同じ長さの陰窩を有する絨毛には常に絨毛起始部に花弁様細胞が密集し、細胞移動は妨げられ、BrdU免疫陽性細胞は長期間絨毛下部にとどまっていた。花弁様細胞が細胞移動を妨げたために、細胞増殖の増大が抑制される結果となったのではないかと思われる。電子顕微鏡所見では移植片上皮細胞はその基底部で隣接細胞や基底膜と密着していた。正常回腸ではこのような密着構造は細胞脱落直前の絨毛頂部でみられ、内容液の浸透防止機構とされているが、常に尿にさらされている状況では、吸収上皮細胞の成熟の早い段階で浸透防止機構が出現し、その結果、上皮細胞の上行が妨げられたと考えられる。また、花弁様細胞は多くの細胞内空胞を有し、“のみこみ”小胞や分泌顆粒に乏しかった。これは細胞移動が遅いために、絨毛起始部ですでに吸収上皮細胞の凝縮やhypermaturationがおこったためと思われる。

[結 論]

回腸利用拡大膀胱における小腸部位では陰窩において増殖細胞数を増やすことで外的刺激によって脱落する細胞を補っているが、吸収上皮として機能することに対する防御機構の一つとして腸上皮細胞の基底部に密着構造が生じ、これによってしばしば細胞移動が妨げられたと考えられた。これが花弁様細胞であり、その結果、細胞脱落は阻止され、多様な陰窩、絨毛が生じたものと思われた。

学位論文審査の結果の要旨

腸管を用いて膀胱を再建する手術は広く行われている。本研究では本来吸収能を有する腸管がどのような機構で蓄尿臓器として存続しうるのかを探索する目的で、移植小腸上皮の細胞動態と微細構造をラットの実験モデルを用いて検討したものである。著者はWistar系雄ラットの膀胱頂部に回腸を有茎性に移植し、1から18ヵ月後に移植部分の形態変化を調べ、細胞動態はbromodeoxyuridine(BrdU)とproliferative cell nuclear antigen(PCNA)の免疫組織化学で検討している。

回腸利用拡大膀胱粘膜には、術後種々の比率で移行上皮や被蓋上皮様に変化した部分が出現したが、常に腸的形態を残す部位がみられた。そのうち腸的形態を残す部位について検討したところ、PCNA免疫染色陽性細胞を指標とする陰窩の長さは術後経過時間とともに多様となった。一部の絨毛では起

始部に花弁様の形態を示す細胞が密集していたが、上皮細胞は隣接細胞および基底膜と密着する微細構造を保持していた。花弁様細胞をもつ粘膜では陰窩は短く、絨毛上皮は“のみこみ”小胞をほとんどもたず、細胞質に空胞を有する正常回腸絨毛頂部脱落前の吸収上皮細胞に似た形態を示し、BrdU標識で調べると移動速度は遅かった。一方、花弁様細胞をもたない粘膜は常に長い陰窩を有し、絨毛上皮は“のみこみ”小胞をほとんどもたず、分泌顆粒を有する未熟な細胞で移動速度は速かった。

以上の結果から、移植された腸管では、陰窩における増殖細胞数を増やしかつ細胞の移動を速めることで、外的環境の変化による脱落細胞を補っており、その結果吸収能を十分獲得していない未熟な吸収上皮細胞が出現し、再吸収抑制に有利にはたらいっていると考えられた。尿の再吸収抑制機構として細胞間隙の狭小化や基底膜との密着がおこり、そのため一部の絨毛で細胞移動が妨げられ花弁様細胞が出現する。また、細胞増殖が減少する陰窩が生じ、多様な形態の粘膜が生じ、続いておこる化生変化のもとになると考えられた。本研究では、腸管利用膀胱再建術に伴う移植腸管粘膜の蓄尿臓器として変化していく過程とその安定性を示したもので、博士（医学）の学位を授与するに値するものと考えられる。