

学位授与番号：乙 3 0 5 8 号

氏 名：加藤美由紀

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 4 月 24 日

学位論文名：

閉塞性黄疸における増生細胆管の起源に関する組織学的および免疫組織化学的研究

主論文名：

Histological and immunohistochemical study on the origin of proliferating ductules in extrahepatic cholestasis

(閉塞性黄疸における増生細胆管の起源に関する形態的及び免疫組織化学的研究)

学位審査委員長：福永眞治教授

学位審査委員：酒田昭彦教授、矢永勝彦教授

論 文 要 旨

論文提出者名	加藤 美由紀	指導教授 羽野 寛
<p data-bbox="150 501 312 533">主論文題名</p> <p data-bbox="181 555 1423 640">Histological and immunohistochemical study on the origin of proliferating ductules in extrahepatic cholestasis (閉塞性黄疸における増生細胆管の起源に関する形態的及び免疫組織化学的研究)</p> <p data-bbox="181 712 979 743">Jikei medical journal vol.59 No3&4 29-36 December 2012</p> <p data-bbox="150 815 1423 1120">種々の肝疾患に伴い細胆管の増生が認められるが、これらの細胆管がどのような細胞を起源としているかは明らかにされておらず、その起源を明らかにする事を目的に本研究を行った。11例の閉塞性黄疸例と2例の正常対照例の肝臓を対象とした。組織標本を作製し、一般染色、免疫単染色、免疫二重染色を行った。一般染色による観察では、黄疸の遷延に伴って、門脈域の線維化、増生胆管の数が増加していた。免疫染色には CK7、CK19、HHA に対する抗体を用いた。正常肝臓組織では、CK7、CK19 は胆管上皮細胞に陽性、HHA は肝細胞に陽性となる。</p> <p data-bbox="150 1137 1423 1545">閉塞性黄疸例では、HHA と CK7 を同時に発現している肝細胞が門脈域周辺と小葉内に出現し、このような肝細胞は特に黄疸の経過が長い例に多く観察された。また、HHA 陽性の肝細胞と、HHA と CK7 が共発現している肝細胞、CK7 陽性の上皮細胞が混在し、連続している像が観察された。これらの所見は、肝細胞と上皮細胞が密接に関連していることを示唆している。加えて、HHA と CK7 を共発現している肝細胞はドレナージにより減黄が奏功した症例で減少していた。これらの免疫染色の結果から、HHA 陽性の肝細胞は HHA と CK7 陽性の肝細胞を経由して、CK7 陽性の細胆管上皮に変化する可能性が示唆された。以上より、閉塞性黄疸で認められる増生細胆管は、肝細胞が直接的な分化転換を起こすことにより生じると考えた。</p>		

論文審査の結果の要旨

加藤美由紀氏の学位審査論文は主論文1編、副論文2編よりなり、主論文は“Histological and immunohistochemical study on the origin of proliferating ductules in extrahepatic cholestasis”日本語で“閉塞性黄疸における増生細胆管の起源に関する組織学および免疫組織学的研究”と題した英文論文で病理学講座 羽野寛教授の指導により作成され、2012年に Jikei Medical Journal 誌に掲載された。以下、論文要旨と審査委員会の結果を報告する。

増殖細胆管の起源については長年にわたり2つの説が唱えられており、既存の小葉間胆管からの増殖による説と肝細胞の化生説である。progenitor cell (肝幹細胞) から発生しているという説が最近提案されている。本研究では肝外胆汁鬱滞の症例を対象とし、HHA と CK7 の免疫単染色と二重染色を施行し、肝細胞と増生細胆管の染色性について検討した。

本研究での肝外胆汁鬱滞に伴って生じる組織学的変化は、概ね従来の記載と同様である。早期例(14日まで)では増生細胆管は門脈域の外縁、すなわち本来の限界板を含む領域を主座に分布し、場所によっては門脈域内の細胆管と肝細胞索との連続性がみられた。遷延例(14日以降)では、細胆管増生の持続により細胆管の数が増加し、古い増生細胆管は、門脈域の拡大した線維化の中に分布していた。肝細胞索と増生細胆管の密接な関連性が示唆された。減黄が奏功した症例では増生細胆管が消退することは注目すべき点である。これは、減黄ドレナージが施行されるまでに増生した細胆管が、ドレナージ後、胆汁排泄のために再配列するのではないかと考えられた。結果として、細胆管の一部は消失し、他の細胆管は残存する。残存した細胆管は完全に線維化部分に組み込まれ、既存の細胆管に類似した形態を示した。この過程で HHA と CK7 を共発現する細胞は明らかに減少した。これは、病的な状態が消失した後、細胞構築的に不安定な状態から安定した状態へと移行したことを示したと考えられる。

免疫組織学的に肝細胞は CK7 陽性であり、早期例では、門脈域の周辺部において肝細胞が HHA と CK7 をともに発現しており、肝細胞は肝細胞の形質を保持しながら、胆管上皮細胞の形質も示すことを示唆された。加えて重要なことは、黄疸が遷延した症例の肝細胞索では、HHA、CK7 が共発現している肝細胞は著しく増加し、これらの肝細胞と CK7 のみ陽性の肝細胞が混在していることである。一方で、減黄が奏功した症例では HHA と CK7 を共発現する肝細胞は目立って減少していた。これらは HHA 陽性の肝細胞と HHA、CK7 を共発現する肝細胞の間に移行があることが示唆された。更に、門脈域周辺で、HHA 陽性の肝細胞と CK7 陽性の増殖細胆管の連続性がみられ肝細胞と増殖細胆管の間には密接な関連性があると推定された。

正常な HHA 陽性の肝細胞は HHA 陽性、CK7 陽性を共発現する肝細胞を経由して、CK7 陽性の胆

管細胞に変化することより、増殖細胆管は肝細胞が起源であると考えられた。これは他細胞を介することなく、直接他の細胞になるという direct trans-differentiation (直接的分化転化) と考えられる。HHA と CK7 を共発現する肝細胞はその状況によって HHA 陽性の正常肝細胞に戻ることができ、この変化はある時点までは可逆的な変化であると考えられる。

閉塞性黄疸においては早期から見られる増生細胆管および小葉間胆管上皮の核の淡明化腫大と細胞質に淡明化腫大を示す細胞には CD56 が表出されており、しかも黄疸の解除された症例では消失していた。CD56 が cellular matrix interaction に関与するということから、細胆管の増生の調整に関与している可能性が示唆された。

論文審査委員会の審査結果報告

以上のテーシスに対し、平成25年4月9日、酒田昭彦教授、矢永勝彦教授、羽野寛教授の御臨席のもと、公開学位論文審査委員会を開催した。加藤氏による研究概要の発表に続いて口頭試問を実施した。席上、以下のような質疑がなされた。

- 1、 細胆管増生は可逆反応であり臓器の適応現象として理解してよいのか
- 2、 黄疸発症14日までのものを早期黄疸とし、それ以降を遷延例と規定しているが、14日は何を根拠としているのか
- 3、 経時的に観察をした症例はあるのか
- 4、 ヘリング管の組織学的特徴について
- 5、 増生細胆管は形態学的にどのように定義されるのか
- 6、 本来の小葉間の胆管の動態はどうか
- 7、 小葉間胆管の増生によるとする学説は否定できるのか
- 8、 細胆管増生と胆汁栓の形成についての相互の関係

など、多く質問がなされたが、加藤氏はそれぞれに適切に回答をした。その後、両教授と慎重に審議し、本論文は学位論文として十分価値あるものと認定した。