

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 消化器外科学分野 氏名 鍵谷 卓司
(論文題目) Microanatomical profiles on the lymphatic system in the human ampulla of Vater (immunohistochemistry and scanning electron microscopy) (ヒトの Vater 乳頭部におけるリンパシステムの微細解剖学的特徴)	
(内容の要旨) 【研究背景】 十二指腸乳頭部癌 (Vater 乳頭部癌) は、他の消化管癌と比較して悪性度が高い腫瘍である。早期癌と診断された症例に対しては局所切除が行われるが、リンパ節転移を高頻度にしたため、膵頭十二指腸切除術が行われる場合が少なくない。膵頭十二指腸切除術は侵襲の大きい治療であるため、より低侵襲な治療戦略の策定が必要と考えられる。そのためには、Vater 乳頭部における詳細なリンパシステムの解明が必要不可欠と考えられるが、ヒトでの詳細はまったく不明である。 これにより、本研究ではヒトの Vater 乳頭部のリンパシステムの詳細な構造について免疫組織化学および走査電子顕微鏡を用いて解析を行った。	
【方法】 全ての研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会のガイドラインのもとで実施された (弘前大学倫理承認: No. 2015-227)。3 名の成人男性の解剖体から、総胆管、膵頭部および Vater 乳頭部を含む十二指腸と、脈管分布の比較のために胃体部壁を採取し、10%ホルマリン液で固定した後、Vater 乳頭部から総胆管に向かって 1cm 毎に横断しパラフィン包埋組織切片を作製した。組織切片は hematoxylin-eosin 染色と免疫染色 (D2-40 および CD31) を施し、光学顕微鏡で観察した。組織切片観察後のパラフィン包埋組織は、脱パラフィン化を行った後に、オスミウム・タンニン酸による導電染色を施し、走査型電子顕微鏡観察に供した。得られた光学顕微鏡像から、無作為に 10 視野を設定し、単位面積内に観察された血管・リンパ管の密度の比較を行い、統計学的解析を加えた。得られた解析結果をもとにイラストレーションソフトウェアを用いて Vater 乳頭部のリンパシステムを描出した。	
【結果】 ヒトの Vater 乳頭部では、粘膜層から Oddi 括約筋の括約筋間層、括約筋外層まで毛細リンパ管からなるリンパ管網が形成されていた。それらは、十二指腸のリンパ管系とは独立して発達しており、総胆管に向かって連続していた。	
1. 免疫組織化学と走査電子顕微鏡による観察 Vater 乳頭部では、粘膜層、括約筋間層、括約筋外層のいずれにおいても CD31 陽性の血管と D2-40 陽性のリンパ管が密に分布していた。リンパ管は互いに連絡しながら叢状のネットワークを形成していた。走査電子顕微鏡観察により、それらは表面平滑な単層性の内皮細胞から構成される毛細リンパ管の特徴を呈していた。	

2. 脈管分布の比較

粘膜層、括約筋間層、括約筋外層に分布するリンパ管数と血管数をそれぞれの層で比較したところ、いずれの層でもリンパ管数に比して血管数が有意に多く認められた。また、胃の粘膜層と Vater 乳頭部の粘膜層、胃の固有筋層と Vater 乳頭部の括約筋間層との間では、リンパ管の密度に有意な差は認められなかったが、胃の漿膜下層に比較して Vater 乳頭部の括約筋外層にはより高密度なリンパ管の形成が認められた。

【考察】

本研究はヒトの Vater 乳頭部におけるリンパシステムの微細解剖学的特徴を初めて系統的に明らかにしたものである。

1. 臨床的に十二指腸乳頭部癌は、粘膜層に局限しており、Oddi 括約筋まで達しない場合にはリンパ節転移の可能性がきわめて低く、深達度が上がるにつれてリンパ節転移の頻度が高くなるとされている。本研究で得られた、Vater 乳頭部における全層性の毛細リンパ管のリンパシステムの所見は、毛細リンパ管が免疫細胞や癌細胞の輸送や吸収に重要な役割を果たすことより、十二指腸乳頭部癌が容易にリンパ節転移をきたしうる機能的特徴を持つことを示唆している。

2. 胃壁と比較して、Vater 乳頭部では括約筋外層にも多数の毛細リンパ管が認められたことから、粘膜層に局限した腫瘍に対しての局所切除は根治切除となりうるが、括約筋層に浸潤する腫瘍に対しては、潜在的なリンパ節転移の確率が高いため、臍頭十二指腸切除術を根治切除として選択すべきと考えられた。

本研究所見は、十二指腸乳頭部癌のリンパ節転移メカニズムに関する臨床および基礎医学研究において必要な形態学的基盤を提供する。

※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。