

氏 名 (本籍)	いけ だ ひで とし 池 田 秀 敏
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 9 7 5 号
学位授与年月日	昭 和 6 2 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 外科学系専攻
学位論文題目	ヒト脳下垂体の形態形成と分化

(主 査)

論文審査委員 教授 鈴木 二郎 教授 笹野 伸昭

教授 伊藤 恒敏

論 文 内 容 要 旨

発生過程における細胞の種々の方向への分化は、細胞環境の変化により調節されており、特に細胞間相互作用は、組織分化、器官原基の形態形成に必要であるとされている。そこで、ヒト脳下垂体原基形成に関与する細胞間相互作用等の環境因子を明らかにするため、ヒト胎児の連続切片を用い、器官形成期における下垂体原基、並びに周囲組織の3次的に再構築を行ない検討した。また、同時に、下垂体原基の増殖分化における Rathke's pouch の自由表面上皮の役割についても検討した。stomodeum 上皮より発生した Rathke's diverticulum は、間充織の中を上方向かかって伸展し、胎令5週に、既に、間脳と接触している。Rathke's pouch と間脳との接触部位は、発生の経過とともに、rostral から caudal へと移動し、胎令13週頃には、新生児とほぼ同じ位置関係となっている。したがって、下垂体原基形成に関与する環境要因として、間充織と間脳とがあげられるわけであるが、Rathke's pouch の構成細胞のうち、間脳と近接しているところ程、被蓋上皮の性格を維持するのに対し、間脳と近接していないところ程、内分泌細胞への分化が早い。また、ACTH 細胞の出現時期・場所を免疫組織化学(ABC法)により観察すると、ACTH 細胞は、まず Rathke's pouch と間充織とが接触する場所に出現する。また、間脳と接触している部分(のちの中間葉となる部分)では、ACTH 細胞の出現は、前葉よりも遅れる。一方、胎令21週頃までには、中間葉のほとんどの細胞が、ACTH 陽性となっていた。このようなことから、下垂体原基形成に関与する環境要因の1つである間脳は、下垂体原基と発生早期に接触することにより、中間葉の形成(ACTH細胞の分化)に影響を及ぼしているものと考えられる。また、Rathke 腔上皮の表面積は、少なくとも胎令21週までは増大する傾向にあることから、発生早期における下垂体原基の増殖に、Rathke 腔上皮の増殖が深くかかわっていることが示唆された。

審査結果の要旨

近年、組織・器官の初期発生に環境因子が重要な役割を果たすことが明らかになるに及び、発生の時間軸を再検討する必要性が生じてきた。従来より、時間軸の指標として、CR length, ovulation age 等が繁用されているが、この指標では、発生における個体差という bias を処理できず、環境因子を正しく捉えられない不都合が生ずる。これを解決するために、器官の3次元の形態の形成過程、分化度を時間軸に定め、その各々の過程において作用する環境因子、細胞の分化度を見ようとした研究である。ヒト下垂体の発生過程を3次元的に捉えようとした研究は数編見られるが、環境因子は何かという観点で、周囲環境も含め3次元構築をした仕事はない。また、従来の下垂体細胞の分化の研究も、時間軸の決定が、個体差を考慮されないものを指標としているために、報告者により、データのバラツキが多く、比較の対象とはならなかった。本論文は、発生の時間軸を形態の形成程度に定めている故に、個体差によるデータの信頼性が問われる心配のない確固たる土台の上に立った下垂体発生の研究といえる。3次元構築によって、下垂体原基の発生過程における分化度も空間的に一様なものでなく、間脳と近接している程、被蓋上皮としての性格を維持する傾向が強いことが明らかとなった。最近開発された高感度の免疫組織化学的手法（ABC法）を用い、下垂体ホルモンの3次元発現様式を調べた研究も漸新なものであり、下垂体ホルモンの出現時期・分布に関し、新しい知見を与えるものである。また、下垂体原基の増殖に、Rathke 腔上皮の増殖が係わっていることに着目した研究はなく、下垂体の発育は、一般の腺管の発育と似た形態をしめすことを、数字で裏づけた比類をみない研究であり、勿論、博士論文に値するものである。