

学位論文題名

ヒツジの甲状腺C細胞の過形成に関する形態学的研究

学位論文内容の要旨

哺乳動物のC細胞は甲状腺に広く分布するが、その分布状態およびC細胞の形態は、動物種により多少異なる。免疫組織化学的に、C細胞はカルシトニンの他に、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、ソマトスタチン、クロモグラニンAおよび神経特異エノラーゼ（NSE）などのホルモンおよびペプチドに陽性反応を示すことが報告されているが、その免疫染色態度は動物種により異なる。イヌ、ネコ、ラット、マウス、モルモット、ハムスター、ウサギ、ウシ、ヤギ、ブタなど多くの動物種では、C細胞の形態学的研究が免疫組織化学的手法を用いてなされている。しかし、ヒツジのC細胞の形態についての詳細は不明である。

本研究では、①正常なヒツジのC細胞の分布ならびに形態について、②ビタミン（V）D₃投与による高カルシウム血症誘発後の甲状腺内C細胞の動態について、③ウシ白血病ウイルス（BLV）接種により、リンパ肉腫を発症したヒツジに認められたC細胞過形成例ならびに1例ではあるがC細胞癌例について、免疫組織化学的ならびに超微形態学的に検索した。

最初に、正常な1～3歳の雄、雌および去勢ヒツジの甲状腺と上皮小体および第四胸腺のC細胞の形態、分布を免疫組織化学的に検索した。HE染色標本では、C細胞と甲状腺の濾胞上皮細胞とを識別することは困難であったが、免疫染色によりC細胞は特異的に染め出された。すなわちC細胞は、抗ブタカルシトニン血清および抗ウシクロモグラニンA血清に対し強陽性を、抗ヒトカルシトニン血清、抗ヒトクロモグラニンA血清に対しては中等度陽性を、抗ウシNSE血清に対しては弱陽性反応を示した。抗ラットCGRP血清に対しては、一部のC細胞のみが強陽性を示し、大部分のC細胞は陰性であった。C細胞は、形態学的には類円形もしくは多角形で、孤在あるいは数個の細胞が集合して小集団を形成し、濾胞上皮に接して、あるいは濾胞間結合組織に存在していた。C細胞は、甲状腺に広く分布していたが、辺縁に行くに従いその数は減少していた。なお、C細胞は峽部には認められなかった。C細胞は、内上皮小体および第四胸腺に認められたが、外上皮小体には認められなかった。免疫組織化学的にヒツジのC細胞を検索する場合、抗ヒトカルシトニン血清により抗ブタカルシトニン血清を使用した方が特異性が高かった。また、

ヒツジの甲状腺ならびに上皮小体におけるC細胞の形態および分布状態は、他の動物種と比較すると、ヤギのそれらと類似していた。

次に、1～2歳の去勢ヒツジ5頭ずつを3群に分け、VD₃ 2万IUを10日間、20日間および30日間毎日筋肉内に注射して、C細胞過形成を作出し、これを形態学的に検索した。検索した血清カルシウム値はVD₃投与前約9 mg/dlであったのに対し、VD₃投与10日、20日および30日後では、10.28±1.00mg/dl、11.86±0.62mg/dlおよび10.44±0.82mg/dlと有意に上昇した。血清無機リン値も、VD₃投与前の約5～6 mg/dlからVD₃投与後、11～13mg/dlと有意に上昇した。C細胞は増殖し、濾胞基底部分(旁濾胞領域)に数個から数10個で構成される大小の結節を形成した。VD₃投与20日群ならびに30日群では、結節性に増殖したC細胞は、しばしば濾胞を取り巻き、濾胞を置換することもあった。また、増殖したC細胞には、核の有糸分裂像がしばしば認められた。免疫組織化学的には、増殖したC細胞のプタカルシトニン、ウシクロモグラニンAおよびラットCGRP抗血清に対する陽性反応が、VD₃投与期間に比例して漸減し、脱顆粒が明らかであった。これに対し、C細胞の抗ウシNSE血清に対する陽性反応は顕著に増大していた。

超微形態学的には、対照群の正常ヒツジでは、ほとんどのC細胞が細胞質内に多数の成熟分泌顆粒(平均直径200 nm)を有し、これは分泌サイクル中の貯蔵期に相当していた。VD₃投与群の増殖したC細胞の電顕的検索では、対照群で主体を占めた分泌サイクル中の貯蔵期のC細胞に代わって、発達したゴルジ装置周囲に多数の前分泌顆粒を有する分泌・梱包期の細胞と、粗面小胞体が層板状に配列する合成期の細胞が主体を占めていた。また、対照群では認められなかった変性・萎縮細胞がVD₃投与群において散見された。

以上のように、ヒツジに過剰のVD₃を与え高カルシウム血症を誘発すると、C細胞は二次的に腫大・増殖し、C細胞の抗カルシトニン血清に対する陽性反応は弱くなった。これに対し、エネルギー補充酵素としてのNSEの含有がC細胞で高まっていた。また増殖したC細胞は、カルシトニンの合成能が高まり、その分泌を持続していることが、超微形態学的に裏づけされた。ヒツジのC細胞の形態学的な細胞活性状態、すなわち機能相において、免疫組織化学的所見と電顕的所見は、密接に関連していた。

さらに、実験的にBLVを接種し、リンパ肉腫を作出した11頭のヒツジの甲状腺を検索した結果、2例に両側性の多中心性C細胞過形成が、他の1例に多中心性C細胞過形成を伴う両側性の結節性C細胞癌が見られた。過形成の1例とC細胞癌例の血清カルシウム値は、それぞれ10.0mg/dlおよび10.8mg/dlと軽度の上昇し、残る過形成例のそれは8.4mg/dlと軽度に低下していた。

C細胞過形成例では、多くのC細胞が濾胞を置換するように増生していた。免疫組織化学的に、C細胞過形成を示した2症例の増生したC細胞は、抗カルシトニン血清に強陽性を、抗ウシクロモグラニンA血清および抗ウシNSE血清に弱陽性を示した。また、一部のC細胞が抗ラットCGRP強陽性を呈した。C細胞癌のほとんどの腫瘍細胞および結節性に増生したC細胞、プタカルシトニン、ウシクロモグラニンAおよびウシNSE抗血清に強く染色された。また、多くの腫瘍細胞は抗ラットCGRP血清に対して陰性で、少数の腫瘍細胞が陽性を示した。C細胞癌例の腫瘍細胞および増生したC細胞の細胞質内には、発達したゴルジ装置、粗面小胞体、多数のミトコンドリアおよび多数の分泌顆粒が認められた。C細胞過形成の2例とC細胞癌1例は、転移性石灰沈着を示さないこととC細胞の増生様式から、原発性（前癌病変）と思考された。

以上のように、本研究では、ヒツジにおけるC細胞の形態学的特徴と、過形成性変化の特質を機能的動態を含めて明らかにした。

学位論文審査の要旨

主査	教授	板倉	智敏
副査	教授	杉村	誠
副査	教授	菅野	富夫
副査	教授	前出	吉光

哺乳動物のC細胞は甲状腺に広く分布するが、その分布状態ならびに形態のほかカルシトニンをはじめとする種々のホルモンおよびペプチドに対する免疫染色態度は、動物種により多少異なる。申請者は、正常なヒツジのC細胞の分布ならびに形態、実験的高カルシウム血症誘発例の甲状腺内C細胞の動態、およびウシ白血病ウイルス（BLV）接種によりリンパ肉腫を引き起こしたヒツジの甲状腺を、免疫組織化学的ならびに電顕的に検索し、本論文をまとめた。本論文は和文75頁からなり、4章で構成されている。

第1章では、1～3歳の正常なヒツジの甲状腺のC細胞の形態、分布を免疫組織化学的に検索した。C細胞は、プタおよびヒトカルシトニン、ウシおよびヒトクロモグラニンA、ウシ神経特異エラノーゼ（NSE）ならびにラットカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）抗血清に対して陽性を示した。甲状腺のC細胞は類円形もしくは多角形で、孤在あるいは数個の細胞が集合

し、濾胞上皮に接するかあるいはこれと無関係に濾胞間結合組織に存在していた。これらのC細胞は、甲状腺に広く分布していたが、辺縁に行くに従いその数は減少していた。以上の所見から、ヒツジの甲状腺C細胞の形態および分布状態は、他の動物種と比較すると、ヤギのそれらと類似していた。

第2章では、1～2歳の去勢ヒツジにビタミン(V) D₃ 2万IUを10日間、20日間および30日間毎日筋肉内に注射し、これらの甲状腺を形態学的に検索した。10日間のVD₃の投与例のC細胞は濾胞基底部(傍濾胞領域)で増生し、数個から数10個で構成される大小の結節を形成した。VD₃ 20日間ならびに30日間投与例では、結節性に増生したC細胞はしばしば濾胞を取り囲んだり、あるいは濾胞を置換していた。免疫組織化学的には、増生したC細胞のブタカルシトニン、ウシクロモグラニンAおよびラットCGRP抗血清に対する陽性反応が、VD₃投与期間に比例して漸減した。これに対し、C細胞の甲状腺ウシNSE血清に対する陽性反応は顕著に増大していた。

第3章では、第2章の症例を超微形態学的に観察していた。VD₃投与例の増生したC細胞では、対照例で主体を占めていた分泌サイクル中の貯蔵期のC細胞に代わって、発達したゴルジ装置周囲に多数の前分泌顆粒を有する梱包・分泌期の細胞と、粗面小胞体が層板状に配列する合成期の細胞が主体を占めていた。また、対照例では認められなかった変性・萎縮細胞がVD₃投与例において散見された。

以上の第2章ならびに第3章の所見から、ヒツジに過剰のVD₃を与え高カルシウム血症を誘発すると、C細胞は続発性に腫大・増生してカルシトニン合成能を高め、その分泌を持続しているようであった。つまり、ヒツジのC細胞の形態学的な活性状態の免疫組織化学的所見と電顕的所見は密接に関連していた。

第4章では、実験的にBLVを接種してリンパ肉腫を作出した11例のヒツジの甲状腺を検索した。その結果、2例に両側性の多中心性C細胞過形成が、他の1例に多中心性C細胞過形成を伴う両側性の結節性C細胞癌が認められた。C細胞過形成例では、多くのC細胞が濾胞を置換するように増生していた。免疫組織化学的に、C細胞過形成を示した2例の増生したC細胞は、抗カルシトニン血清に強陽性を、抗ウシクロモグラニンA血清および抗ウシNSE血清に弱陽性を示した。また、一部のC細胞が抗ラットCGRPに強陽性であった。C細胞癌のほとんどの腫瘍細胞および結節性に増生したC細胞は、ブタカルシトニン、ウシクロモグラニンAおよびウシNSE抗血清に強く染色された。また、多くの腫瘍細胞は抗ラットCGRP血清に対して陰性を示し、少数の腫瘍細胞が陽性を示した。C細胞癌例の腫瘍細胞および増生したC細胞の細胞質内

には、多数の分泌顆粒が認められた。

これらC細胞過形成の2例とC細胞癌1例の変化は、転移性石灰沈着を示さないこととC細胞の増生様式から、原発性（前癌病変）と思考された。

以上のように、申請者はヒツジにおけるC細胞の形態学的特徴を機能相を含めて明らかにした。これらの知見は、反芻動物の原発性および続発性C細胞過形成の発生机序解明に大きく貢献するものである。よって審査員一同は、岡田洋之氏が博士（獣医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。