

学位論文題名

Pathomorphological studies of cholangiohepatitis
in broiler chickens

（ブロイラー鶏における胆管肝炎の病理形態学的研究）

学位論文内容の要旨

ブロイラー鶏には肝臓の腫大、硬化、褪色を特徴とする肝病変が報告されている。本病変はしばしば胆嚢炎と胆汁を容れた肝外胆管の拡張を伴って発生し、組織学的にはび慢性線維化、著明な肝内胆管の増殖、胆汁うっ滞ならびに多病巣性の偽好酸球とリンパ球の浸潤からなる。その原因には*Clostridium perfringens* (*C. perfringens*) の感染が示唆されている。しかし、その病理発生の詳細は十分に解明されていない。最近、同様の肝病変が日本国内のブロイラー鶏にも認められるようになってきた。本研究では、日本のブロイラー鶏に見られた同様の肝病変の中に肝外胆管奇形による肝内胆汁うっ滞を原因とするものがわずかながら存在することを明らかにした。次に、肝外胆管結紮を行った実験鶏ならびに野外例の肝臓における伊東細胞を病理形態学的に検索し、これらの肝臓で発生するび慢性線維化に果たす伊東細胞の役割を検討した。

第1章では、肉眼的に肝臓の腫大、硬化を示した88症例と健常な肝臓を持つ4症例を食鳥処理場で収集し、これらを肉眼的、組織学的ならびに免疫組織学的に検索した。検索材料はいずれも56日例のブロイラー鶏から得たもので、肝外胆管系、十二指腸ならびに脾臓も同時に採取して検索した。検索した肝臓は肉眼的には腫大、硬化、褪色のほか、肝臓表面の粗ざう化を特徴とし、ときおり肝実質には白色小結節が認められた。検索した肝臓のうち6例に肝外胆道閉鎖症が認められた。組織学的な検索においても胆管の奇形が認められなかった82例が、これまでに報告されている胆管肝炎と一致した。胆道閉鎖症をあらわした6例の肝臓はび慢性線維化、小胆管のび慢性増殖、小葉間胆管の拡張、胆汁の形成、偽好酸球浸潤、巣状の凝固または融解壊死からなり、閉鎖、拡張した肝外胆管には筋層の肥大、線維化、胆管上皮の乳頭状増生、胆汁うっ滞による拡張が認められた。細菌感染を示唆する肉芽腫は6例中2例にしか認められなかった。これらを含む3例の肝内胆管で、免疫組織学的に、A型エンテロトキシン陽性の*C. perfringens* が検出されたが、肉芽腫以外の領域では細菌に対する炎症性反応はごく軽度に過ぎなかった。胆道閉鎖症をあらわした6例の肝臓所見は、肉芽腫性病変を除き肝外胆管結紮により長期にわたって胆汁をうっ滞させた肝臓の組織像に類似していた。以上の所見から、腫大、硬化、

褪色を特徴とするブロイラー鶏の肝疾患の中には、肝外胆管奇形に起因した胆汁うっ滞を原因とするものが存在することが示唆された。

哺乳類の肝線維症や肝硬変では、伊東細胞（脂肪摂取細胞）によって Disse 腔内に細網線維およびコラーゲン線維が産生されることが知られている。しかし、鳥類の肝線維症では伊東細胞の性状ならびに機能について十分に明らかにされていない。第2章では、鳥類の肝臓のび慢性線維化における伊東細胞の形態学的変化を明らかにするため、ブロイラー鶏の肝外胆管を実験的に結紮し、肝臓内にあらわれる伊東細胞の変化を免疫組織化学的ならびに超微形態学的に検索した。3週齢のブロイラー鶏12羽の肝外胆管を外科的に結紮して3、5、7または9週後に剖検した。対照には無処置の健常なブロイラー鶏8羽を使用した。胆管結紮3週後の肝臓は肉眼的に腫大し、肝表面は粗ざうで、軽度に硬く緑色調を示した。これらの変化は9週後まで同様に認められ、その程度は週齢を経るごとに増していた。これら肝臓の組織学的特徴はび慢性線維化、小胆管のび慢性増殖、小葉間胆管の拡張、胆汁栓の形成、偽好酸球浸潤ならびに巣状壊死であった。免疫組織化学的に健常な肝臓の伊東細胞は HHF35 抗筋系アクチン抗体、ビメンチン、デスミン、グリア 線維性酸性蛋白 (GFAP) およびサイトケラチンに対し陽性を示し、肝臓全域の Disse 腔内に均等に分布していた。これに対し、肝外胆管を結紮した肝臓では、HHF35 とデスミン陽性の伊東細胞が線維化領域でしばしば観察された。これらの細胞は健常の伊東細胞よりも腫大し、免疫組織学的には各抗体に対してより強い反応性を示した。また、超微形態学的には、結紮3週後から伊東細胞の細胞質に豊富な粗面小胞体が認められ、これら細胞の近傍にコラーゲン細線維が形成されていた。以上の所見により、哺乳類と同様に、鶏の肝臓でも胆汁うっ滞によるび慢性の肝細胞障害に対して伊東細胞が活発に反応、増殖し、肝臓内で生じる線維化に重要な役割を演じていることが示唆された。

第3章では、胆管肝炎の自然例（8例）と胆管奇形を伴う肝病変（6例）における伊東細胞の免疫組織化学的性状について検索した。いずれの群の肝臓にも組織学的にび慢性の線維化が認められ、線維化巣には HHF35、デスミンに対して陽性を示す伊東細胞が活発に増殖していた。使用した抗体に対する免疫組織学的反応性は、健常な肝臓の伊東細胞に比較して増強されていた。胆管奇形を持つ肝臓と持たない肝臓の間で伊東細胞の反応性に差は認められなかった。これらの所見により、胆管肝炎ならびに肝外胆管奇形を伴う肝病変においても、実験的に胆汁をうっ滞させた肝臓（第2章）と同様に、肝臓の線維化巣では免疫組織学的反応性が増強した伊東細胞が活発に増殖していることが示唆された。以上の成績から、自然発生した胆管肝炎で認められる肝臓のび慢性線維化は重度の胆汁うっ滞によって肝細胞がび慢性に障害され、これに対して伊東細胞が反応、増殖した結果、生じることが示唆された。

本研究は野外で発生するブロイラー鶏の胆管肝炎の中には胆汁うっ滞を伴う肝外胆管奇形の起因するものが存在すること、ならびに自然発生したブロイラー鶏の胆管肝炎と実験的に胆汁をうっ滞させた肝臓に認められるび慢性線維化には伊東細胞が重要な役割を演じ、その免疫組織学的性状は増強されていることを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 梅 村 孝 司

副 査 教 授 橋 本 晃

副 査 教 授 岩 永 敏 彦

副 査 助 教 授 落 合 謙 爾

学 位 論 文 題 名

Pathomorphological studies of cholangiohepatitis in broiler chickens

(ブロイラー鶏における胆管肝炎の病理形態学的研究)

ブロイラー鶏には肝臓の腫大、硬化、褪色を特徴とする肝病変が報告されている。本病変はしばしば胆嚢炎と胆汁を容れた肝外胆管の拡張を伴って発生し、組織学的にはび慢性線維化、著明な肝内胆管の増殖、胆汁うっ滞ならびに多病巣性の偽好酸球とリンパ球の浸潤からなる。その原因には *Clostridium perfringens* の感染が示唆されている。しかし、その病理発生の詳細は十分に解明されていない。

まず最初に、肉眼的に肝臓の腫大、硬化を示した 88 症例を食鳥処理場で収集し、これらを肉眼的、組織学的ならびに免疫組織学的に検索した。検索した肝臓のうち、6 例に肝外胆道閉鎖症が認められた。検索例のうち 82 例の病理所見はこれまでに報告されている胆管肝炎と一致した。以上の所見から、腫大、硬化、褪色を特徴とするブロイラー鶏の肝疾患の中には肝外胆管奇形に起因した胆汁うっ滞を原因とするものが存在することが示唆された。

次に鳥類の肝臓のび慢性線維化における伊東細胞の形態学的変化を明らかにするため、ブロイラー鶏の肝外胆管を実験的に結紮し、肝臓内にあらわれる伊東細胞の変化を免疫組織化学的ならびに超微形態学的に検索した。免疫組織学的に健常な肝臓の伊東細胞は HHF35 抗筋系アクチン抗体、ビメンチン、デスミン、グリア線維性酸性蛋白 (GFAP) およびサイトケラチンに対し陽性を示した。胆汁うっ滞させた肝臓の伊東細胞は健常の伊東細胞より腫大し、免疫組織学的には各抗体に対してより強い反応性を示した。また、超微形態学的には、結紮 3 週間後から伊東細胞の細胞質に豊富な粗面小胞体が認められ、これら細胞の近傍にコラーゲン細線維が形成されていた。

胆管奇形を持つ肝臓と持たない肝臓の間で伊東細胞の反応性に差は認められなかった。いずれの群の肝臓にも組織学的にび慢性の線維化が認められ、線維化巣には HHF35、デスミンに対して陽性を示す伊東細胞が活発に増殖していた。これらの所見により、胆管肝炎ならびに肝外胆管奇形を伴う肝病変においても、実験的に胆汁をうっ滞させた肝臓と同様に、肝臓の線維化巣で伊東細胞が活発に増殖していることが示唆された。自然肝病変と実験的に胆汁をうっ滞させた肝臓に認められるび

慢性線維化には伊東細胞が重要な役割を演じ、その免疫組織学的性状は増強されていることを明らかにした。

以上の研究により、鶏の自然発生胆管肝炎の中には、胆管奇形による胆汁うっ滞に基因するものがあることを見出した。よって、審査員一同はエコワティ ハンダ ルヤニ氏が博士（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る。