

学位論文題名

膀胱・尿管の平滑筋と結合組織の超微形態学的構築

— 走査電子顕微鏡による研究 —

学位論文内容の要旨

膀胱・尿管の平滑筋と結合組織の立体的な構築と機能との関連を知るために、走査電子顕微鏡による観察を中心に、超微形態学的な研究を行った。また先天性疾患による病的な膀胱と尿管における構築を調べ、正常との差異からその病的な意味を探った。

研究1：膀胱・尿管の平滑筋および結合組織の構築を観察するための試料作成手技の確立

マウス、モルモット、ヒトの膀胱・尿管組織に組織の化学的消化法を適用し、目的の構造を露出するための至適条件を調べた。

- a) アルカリ/水細胞浸軟法：コラーゲンの構築を変えずに他の成分を除去するためには、10%水酸化ナトリウム水溶液で処理（マウスで3~4日、モルモットで5~6日、ヒトで6~7日）した後、蒸留水で洗浄（マウスで1~2日、モルモットで2~3日、ヒトで3~4日）するのが最適であった。
- b) 水酸化カリウム/コラゲナーゼ結合組織消化法：細胞成分の構築を変えずに他の成分を除去するためには、62°に加熱した30%水酸化カリウム水溶液で処理（マウス、モルモットで7~8分間、ヒトで8から9分間）した後、コラゲナーゼで3時間処理するのが最適であった。この方法では弾性線維などのエラスチン成分もよく保存されることが判明した。これらの方法を走査電子顕微鏡での観察に組み合わせることで、平滑筋と結合組織（コラーゲン線維、エラスチン線維）の立体的な構築を知ることが可能となった。

研究2：平滑筋細胞と結合組織との関係—膀胱の拡張・弛緩・収縮に伴う変化

モルモット膀胱を用い、a) 弛緩した状態 b) 充満させた状態 c) 塩化カリウム溶液で強く収縮させた状態、を作製し、平滑筋細胞と周囲のコラーゲン組織との関係を観察した。

個々の平滑筋細胞の周囲にはコラーゲン細線維が鞘状構造（コラーゲン細線維鞘）を形成していた。コラーゲン細線維は波状あるいは渦巻き状に走行し、幾重にも重なりながら平滑筋細胞に巻きついており、その形態は平滑筋細胞の形態に密接に対応していた。膀胱の充満・収縮によって平滑筋細胞は大きく伸展・収縮した形態を示したが、コラーゲン細線維もこれに密接に対応して変化した。このコラーゲン細線維鞘は隣接する細胞間で密接し共有される形になっており、全体として蜂巢状をなしていた。

このコラーゲン細線維鞘は平滑筋細胞を過伸展などの外力から保護し、形態を維持する意義のほか、細胞の伸展・収縮の方向を規定する・収縮力の作用点としてはたらく・複数の細胞の収縮力を同じ方向にまとめるなどの役割を担い、膀胱機能に大きく関与するものと考えた。

研究3：ヒト膀胱における結合組織の三次元構築

正常ヒト膀胱壁を用い、全層にわたる結合組織（コラーゲン線維、エラスチン線維）と平滑筋の構築を調べた。

コラーゲンは膀胱壁の各層で特有の形態を示し、その形態から膀胱壁を粘膜層（浅層・中間層・深層）・筋層・漿膜に細分した。また粘膜層の中間層と深層との間には、細い平滑筋束が粗い網

状の構築をなす層が介在していた。これは消化管組織での粘膜筋板に相当し、粘膜の収縮に関与するものと推察された。

粘膜層では深層がもっとも厚く、緩やかなコイル状・撚糸状のコラーゲン線維が疎な網状構造を形成していた。この構造は受動的な伸展に対応して大きく伸びており、膀胱が拡張するさいの内圧の上昇を緩衝する・筋層の急激な収縮を緩衝して粘膜に伝える・筋層と粘膜との位相のずれを復元する、などの役割を担うものと推察された。

筋層では、個々の平滑筋と周囲のコラーゲン細線維鞘が検討2と同様に観察された。また20～50個の平滑筋細胞がコラーゲンとエラスチンからなる膜構造（筋膜）で包まれ、小さな筋束を形成していた。これらの小さい筋束は波状の太いコラーゲン線維で連結されていた。小さい筋束は10～30個単位で集まって大きな筋束を形成していた。これらの大きな筋束の間を血管や神経が走っていた。隣接した筋束は相互に波状のコラーゲン線維で連結されていた。

こうした筋束の構造は、その内部の平滑筋細胞の収縮を一つにまとめる役割のほか、筋束同士の空間的な位置関係を保障するものと考えた。

研究4：先天性神経因性膀胱における結合組織の異常と神経分布との関係

二分脊椎による神経因性膀胱の症例について、筋層および粘膜層における結合組織と平滑筋の構築の変化を調べ、同時に筋層における神経分布密度を測定して関連を調べた。

膀胱コンプライアンス低下群では、個々の平滑筋細胞は萎縮性で、細胞間隙は広がっていた。細胞周囲のコラーゲン細線維鞘は厚いフェルト状を呈し、細胞間隙にはコラーゲン線維が密に詰まっていた。筋束と筋束との間にもコラーゲン線維が厚く詰まっていた。筋層における神経の分布密度は正常例の約3分の1であった。これに対し、コンプライアンスが改善した群では平滑筋の形状・コラーゲンの構築・神経分布密度に関して正常例との差異を認めなかった。

二分脊椎では先天的な除神経状態（完全あるいは不完全）にあり、そのために平滑筋が正常に機能できずに伸展性に異常をきたすほか、異常なコラーゲンの蓄積を引き起こして膀胱の伸展性を損なうと考えた。これらの所見は臨床的な重症度をよく反映し、膀胱機能の予後を推定する指標になり得ると考えた。

研究5：正常尿管と病的尿管（先天性腎盂尿管移行部狭窄症）における結合組織構築の異常と神経分布との関係

ヒト正常尿管と腎盂尿管移行部狭窄症（先天性水腎症）の尿管について、病変部と健常部における平滑筋・結合組織の構築と神経分布密度を調べた。

病変部組織には健常部や正常例と比べて以下のような差異があった：a) 平滑筋細胞が萎縮性で分布もまばらであった b) コラーゲン細線維鞘は厚くフェルト状を呈していた c) 筋束間隙はコラーゲン線維で密に埋まっていた d) 神経分布密度を調べると、粘膜下に分布する神経には差がないが、筋層内に分布する神経では正常の約3分の1であった。

これらの所見から、腎盂尿管移行部狭窄症においては、筋層の神経が欠失するため平滑筋細胞の運動能・コラーゲン産生能に異常をきたし、筋の萎縮と筋層の異常なコラーゲン蓄積を生じていると考えられ、こうした変化が腎盂尿管移行部の運動性を妨げて機能的な狭窄を招来すると推察できた。

以上の研究から、膀胱・尿管の壁において結合組織とくにコラーゲン線維は、各層ごとに特異的な構築を有しており、その構築は機能面からみるときわめて合目的に構成されていることがわかった。また平滑筋とその周囲のコラーゲン細線維鞘とは不可分の関係にあり、収縮・伸展という能動的な変化に適応する構造をなすと考える。これに対し、粘膜層（とくに深層）は撚糸状のコラーゲン線維の粗い網状構造からなり、これは受動的な伸展・収縮に適応する構造である。

膀胱・尿管の伸展性が先天的に失われている二分脊椎や腎盂尿管移行部狭窄症においては、神経分布の減少・平滑筋の萎縮・コラーゲン構築の異常が生じており、これが組織の伸展性を障害していることを明らかにした。またこうした組織学的な所見は臨床的な予後を判定し得ると期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 柳 知 彦
副 査 教 授 阿 部 和 厚
副 査 教 授 渡 邊 雅 彦

学 位 論 文 題 名

膀胱・尿管の平滑筋と結合組織の超微形態学的構築

— 走査電子顕微鏡による研究 —

膀胱は蓄尿・排尿に際して伸展・収縮を繰り返すが、こうした形態変化を可能にする構造は不明である。そこで走査電子顕微鏡を用いて正常組織と病的組織の平滑筋と結合組織の構築を観察した。

正常のヒト膀胱では、粘膜下層において撚糸状のコラーゲン線維が疎な網を構成しており、受動的な膀胱の伸展性や復元力をもつ構築となっていた。筋層では、個々の平滑筋細胞の周囲にコラーゲン細線維が鞘状構造を形成していた。また筋束はコラーゲンの膜に包まれ、隣接した筋束は波状のコラーゲン束で連結されていた。筋層におけるコラーゲンの構造は、筋細胞や筋束を保護するだけでなく、筋細胞の形態を維持し、複数の筋細胞の伸展・収縮の程度を規定し、全体の収縮力を同じ方向にまとめるという機能的な役割に大きく関与すると考えた。この考えを確認するために、モルモット膀胱筋層を用いて弛緩・伸展・収縮の各状態における平滑筋細胞と周囲のコラーゲン細線維鞘の変化を調べた。これらの結果から、筋層は能動的な収縮・伸展に関与することを示した。

次に、二分脊椎症例で伸展性の低下した膀胱組織では、筋層において平滑筋の動きを障害するようなコラーゲンの構築異常が生じていること、神経分布密度が減少していること、またこうした変化は重症例で認められて軽症例では認められないことを解明し、組織学的変化が膀胱機能の転帰を予見する指標となることを示した。

同様の方法を用いて正常の尿管と腎盂尿管移行部狭窄症における平滑筋・神経・結合組織の構築を調べ、筋層における神経分布の減少が平滑筋の発達/機能異常を起こし、コラーゲン構築の異常を招いていることを示した。

結論として、結合組織の構造は機械的な保護だけではなく膀胱や尿管の生理機能に深く関わっていること、またコラーゲン量の多寡ではなく構築のパターンが重要であることを強調した。

問：病的組織では神経の異常が平滑筋やコラーゲン構築の異常に先行するか。答：平滑筋の正常な発達/機能維持には神経が必須であり、他の研究からも神経の重要性が示唆される。問：結合組織異常を起こす疾患での変化は。答：エーラース・ダンロース症候群の膀胱では収縮性の低下を示す所見があった。問：結合組織全体にコラーゲンやエラスチンが占める割合について。答：コラーゲンが大部分を占める。エラスチンは筋膜や漿膜直下に分布する。問：他臓器に同様なコラーゲン構築が存在する

か。答：消化管粘膜下層、皮下組織など、伸展性が必要な部分に偏在している。問：隣接した平滑筋細胞どうしが接触する部分の鞘構造について。答：細胞の小突起に対応して鞘の壁に小孔がある。問：消化管と比較して、膀胱壁の形態変化を最も特徴づける動きは何か。また消化管よりも筋束の間隙が広い理由は。答：収縮・伸展のさいに球面として動くことが特徴である。収縮時に筋束が複雑に重なり合う必要があるため、可動性のよい形態を持つと考えられる。問：培養した平滑筋細胞は鞘構造を形成するか。答：ストレスを与えないとコラーゲンを産生しない。問：後部尿道弁など、神経の先天異常を伴わない低コンプライアンス膀胱におけるコラーゲン構築と神経分布について。答：後部尿道弁では膀胱が胎児期から高圧環境におかれるため、末梢レベルの神経発達遅延が想定され、治療後に発達してくる可能性がある。また慢性腎不全の萎縮膀胱ではコラーゲン構築や神経分布が正常のまま保たれており、腎移植を受けると正常に機能する。問：尿閉後の膀胱で機能が回復しない例における変化は。答：過伸展によってコラーゲン構築が障害されると治癒過程において線維化が生じるが、伸展・収縮に対応した形態にはならない。問：二分脊椎症における組織学的な構築の変化は、尿道抵抗が低い群ではどうか。答：膀胱の伸展性が障害されていれば同様の変化が生じると考える。

この論文は、膀胱・尿管の組織学的な構築、特に結合組織と平滑筋の構築を、生理的な機能と深く結びつけて解明し、さらに先天性疾患における病態生理の本質に迫るもので高く評価され、今後臨床への応用や再生工学分野への展開が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。