胸腺組織の皮質と髄質における胸腺上皮細胞の組織学的, 形態学的, 免疫組織化学的検討

野守 裕明, 石原 恒夫, 鳥潟 親雄*

要 旨

胸腺組織の皮質と髄質における胸腺上皮細胞を組織学的, 形態学的, および免疫組織化学的に検討した. 皮質上皮細胞の核はほぼ円形で, クロマチン構造が疎で, 核小体が顕著に認められた. 髄質上皮細胞の核は卵円型から紡錘形を呈し, クロマチン構造が比較的密で, 核小体はあまり目立たなかった. 上皮細胞の核面積は皮質のほうが髄質より有意に大きかった. 免疫染色では皮質の最外側の上皮細胞は Leu 7 と keratin に陽性で, 皮質内側と髄質の上皮細胞は Leu 7 に陰性で keratin に陽性であった. 以上の様に, 胸腺の皮質と髄質の上皮細胞はそれぞれ組織学的, 形態学的, および免疫組織化学的に異なった所見を呈した.

索引用語: 胸腺組織, 皮質と髄質, 組織所見, 核面積, 免疫組織化学,
Thymus, Cortex and medulla, Histology, Nuclear area, Immunohistochemistry

はじめに

胸腺組織は皮質と髄質より構成され, それぞれにおける胸腺上皮細胞は組織学的および免疫組織化学的に異なることが報告されている^{1, 8)}. 今回, 皮質と髄質における胸腺上皮細胞の組織学的な差異をさらに形態学的に明らかにするために, 退縮胸腺と胸腺過形成におけるそれぞれの上皮細胞の核面積を比較検討した. また Leu-7 と keratin の抗体を用いて免疫染色を施行し, 皮質と髄質の上皮細胞のそれらの抗体に対する染色体の差異を比較検討した.

症例と方法

1970 年より 1987 年までに慶應義塾大学病院外科で胸腺腫と合併切除あるいは myasthenia gravis (MG) の治療目的で切除した胸腺組織 37 例を対象とした. 図 1 のごとく Hematoxylin eosin (HE) 染色標本において組織学的に ger-

minal center の認められるものを Levine と Rosai の定義にしたがい胸腺過形成とし, germinal center の認められないものを退縮胸腺とした¹⁾. 上皮細胞の核面積を測定するため, 以前に報告した方法にしたがって Olympus 画像処理機を用いて HE 標本において 1 例につき皮質および髄質の上皮細胞の核面積をそれぞれ

図 1 Germinal center. H & E (×100)

慶應義塾大学外科, * 同病理
〒160 東京都新宿区信濃町35
原稿受付 1989年2月20日
原稿採択 1989年4月12日

表1 Myasthenia gravis 合併と germinal center の関係

	Germinal center		Total
	+	-	
	(胸腺過形成)	(退縮胸腺)	
MG	21	4	25
non-MG	2	10	12
Total	23	14	37

MG: myasthenia gravis

100個ずつ測定し、その平均値をそれぞれの上皮細胞の平均核面積とした^{9,10}。なお perivascular space は胸腺実質外領域であるため、そこに存在する上皮細胞は核面積測定の対象より除外した¹¹。また髄質に存在する Hassall 小体内の上皮細胞は髄質上皮細胞としては特殊なので、それも核面積測定の対象より除外した。

免疫染色はホルマリン固定パラフィン包埋標本より厚さ 3 μ m のスライド標本を作成し、Becton-Dickinson 社の抗 Leu-7 抗体と Dako 社の抗 keratin 抗体を用い、ABC 法で行なった¹²。これらの抗体の希釈倍数は Leu-7 は10倍、keratin は200倍とした。

有意差検定は MG 合併と germinal center の

存在の関連性の検討では χ^2 検定を用い、核面積の比較では Wilcoxon 検定を用いた。

結 果

MG 合併と胸腺組織内の germinal center の存在の有無の関係を表1に示す。Germinal center の認められない退縮胸腺は14例、germinal center の認められる胸腺過形成は23例であった。MG 合併例は25例でそのうち退縮胸腺は4例 (16.0%)、胸腺過形成は21例 (84.0%) であった。MG 非合併例は12例でそのうち退縮胸腺は10例 (83.3%)、胸腺過形成は2例 (16.7%) であった。MG 合併例には非合併例にくらべて胸腺過形成の症例が多く、危険率0.01以下で有意差があった。

組織学的な検討では胸腺皮質の上皮細胞の核は円形で、クロマチン構造は疎で、明瞭な核小体を有していた (図2)。胸腺髄質の上皮細胞の核は皮質の上皮細胞の核にくらべて辺縁が不整で卵円形から紡錘形を呈し、クロマチン構造は比較的密で、核小体はあまり明瞭ではなかった (図3)。

退縮胸腺および胸腺過形成における皮質と髄質の上皮細胞の平均核面積を図4に示す。皮質

図2 胸腺皮質上皮細胞。H & E (×400)

図3 胸腺髄質上皮細胞。H & E (×400)

図4 胸腺過形成と退縮胸腺における皮質および髄質上皮細胞の核面積。

の上皮細胞の核面積は退縮胸腺では 33.8 ± 2.7 (mean $\pm$ S. D.) μm^2 , 胸腺過形成では 36.2 ± 3.1 μm^2 で, 髄質の上皮細胞の核面積は退縮胸腺では 24.8 ± 1.3 μm^2 , 胸腺過形成では 25.5 ± 1.2 μm^2 であった。退縮胸腺および胸腺過形成において, 皮質の上皮細胞は髄質の上皮細胞にくらべて核面積が大きく, 危険率0.001以下で有意差があった。また皮質および髄質において胸腺過形成の上皮細胞は退縮胸腺の上皮細胞に比べてやや大きい傾向を示したが, 有意差はな

表2 皮質上皮細胞と髄質上皮細胞の Leu 7 と keratin に対する染色性

マーカー	皮 質		髄 質
	最 外 側	内 側	
Leu 7	++	—	—
Keratin	+	+	++

++: strong positive staining

+: positive staining

—: negative staining

図5 免疫染色 (Leu 7). 胸腺皮質の最外側の上皮細胞が陽性所見を示す. ($\times 40100$)

った。

免疫染色の結果を表2に示す。皮質上皮細胞のうち最外側の上皮細胞は Leu-7 に陽性を示

図6 免疫染色 (Keratin). 胸腺皮質および髄質の上皮細胞が keratin に陽性所見を示す。Hassall 小体は最も強く陽性所見を示す. ($\times 100$)

した(図5). しかしそれより内側(髄質側)の皮質上皮細胞は Leu-7 に陰性であった. なお Leu-7 陽性の皮質最外側の上皮細胞と陰性の皮質内側の上皮細胞の組織学的所見および核面積の差異は認められなかった. Keratin に対しては皮質上皮細胞は外側および内側の領域ともに陽性を示した(図6). ただし皮質上皮細胞の keratin に対する染色性は皮質最外側の上皮細胞の Leu-7 に対する染色性にくらべて弱い傾向を示した. 一方, 髄質上皮細胞は Leu-7 に陰性で keratin に陽性を示し, その keratin に対する染色性は皮質上皮細胞の keratin に対する染色性に比べて強い傾向を示した(図6). また, Hassall 小体は最も keratin に強く染色された.

考 察

胸腺上皮細胞は皮質と髄質においてそれぞれ組織学的に異なることが報告されている^{1,2)}. 今回, それらの組織学的な差異に加えて morphometrical な手法により, 皮質上皮細胞は髄質上皮細胞にくらべて有意に核面積の大きいことが証明された.

胸腺上皮細胞は皮質と髄質において種々のマーカーに対して異なった免疫組織化学的所見を示すことが報告されている³⁻⁸⁾. それらの報告によると皮質上皮細胞は HLA-DR, Leu-7, keratin に陽性を示し, thymosin α_1 および human T cell leukemia virus に対するモノクローナル抗体の一種である A1B5, RFD-4 には陰性を示す. 一方, 髄質上皮細胞は keratin, thymosin α_1 , A1B5, RFD-4 に陽性を示し, HLA-DR には弱陽性を示し, Leu-7 には陰性である. われわれは現在までの報告のごとく Leu-7 は皮質の最外側の上皮細胞に陽性を示し, keratin は皮質および髄質の上皮細胞に陽性を示すことを認めた. 以上のごとく, 胸腺組織の皮質と髄質の上皮細胞の間には形態学的および免疫組織化学的に明らかな差異があり, また皮質内において最外側と内側の上皮細胞の間にも免疫組織化学的に差異のあることが認められた.

結 語

- 1) 胸腺皮質と髄質の上皮細胞の間に組織学的な差異が認められた.
- 2) 胸腺皮質の上皮細胞は髄質の上皮細胞にくらべて核面積が有意に大きかった.
- 3) 胸腺皮質では最外側の上皮細胞は免疫組織化学的に Leu-7 と keratin に陽性で, 内側の上皮細胞は Leu-7 に陰性で keratin に陽性であった.
- 4) 髄質上皮細胞は Leu-7 には陰性で keratin に陽性を示した.

稿を終えるにあたり, Olympus 画像処理機をお貸ししていただいた国立癌センター研究所病理部部長, 下里幸雄先生に深く感謝いたします.

参考文献

- 1) Levine GD, Rosai J.: Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol.* 9: 495-515, 1978.
- 2) Marino M, Müller-Hermelink HK.: Thymoma and thymic carcinoma. *Virchows Arch. [Pathol Anat]* 407: 119-149, 1985.
- 3) Bofill M, Janossy G, Willcox N, et al.: Microenvironments in the normal thymus and the thymus in myasthenia gravis. *Am J Pathol.* 119: 462-473, 1985.
- 4) Dalakas MC, Engel WK, McClure JE, et al.: Immunocytochemical localization of thymosin α_1 in thymic epithelial cells of normal and myasthenia gravis patients and in thymic cultures. *J Neurol Sci.* 50: 239-247, 1981.
- 5) Goldstein AL, Low TLD, Thurman GB, et al.: Current status of thymosin and other hormones of the thymus gland. *Rec Progr Hormone Res.* 37: 369-415, 1981.
- 6) Janossy G, Thomas JA, Bollum FJ, et al.: The human thymic microenvironment: an immunohistological study. *J Immunol.* 125: 202-212, 1980.
- 7) Janossy G, Thomas JA, Goldstein G, et al.: The human thymic microenvironment. In *Microenvironments in Haematopoietic and Lymphoid Differentiation*. (Ciba Foundation Symposium 84.) Pitman Medical, London, pp. 193-214, 1981.
- 8) Janossy G, Bofill M, Treidosiewicz LK, et al.: Cellular differentiation of lymphoid subpopulations and their microenvironments in the human thymus. In *Human Thymus*, H. K. Müller-Hermelink. Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1983.
- 9) Nomori H, Horinouchi H, Kaseda S. et al.:

- Evaluation of the malignant grade of thymoma by morphometrical analysis. *Cancer*. **61**: 982-988, 1988.
- 10) Nomori H, Shimosato Y, Kodama T. et al.: Subtype of small cell carcinoma of the lung: morphological, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Hum Pathol*. **17**: 604-613, 1986.
- 11) Hsu SM, Raine L, Fanger H.: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*. **29**: 577-580, 1981.

Thymic epithelial cells in the cortex and medulla: a histological, morphometric, and immunohistochemical analysis

Hiroaki Nomori, Tsuneo Ishihara, Chikao Torikata.*

Departments of Surgery and Pathology*, School of Medicine, Keio University

Thymic epithelial cells of cortex and medulla were studied by histological, morphometric, and immunohistochemical analysis. Epithelial cells in the cortex had large round nuclei with fine chromatin and conspicuous nucleoli. Those in the medulla had oval to spindle-shaped nuclei with irregular margins, coarse chromatin, and inconspicuous nucleoli. The nuclear area of epithelial cells in the cortex was significantly larger than in the medulla. Immunohistochemical studies showed that the epithelial cell in the outer cortex contained Leu7 and keratin, while those in the inner cortex and in the medulla contained keratin but no Leu7. These results show that the epithelial cells of the cortex and medulla differ histologically, morphometrically, and immunohistochemically.