

子宮内膜修復細胞に関する研究

新潟大学医学部産科婦人科学教室（主任：竹内正七教授）

後 藤 明

Studies on Human Endometrial Tissue Repair Cells

Akira GOTO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata
University School of Medicine*

To investigate the morphological cytodynamics of human endometrial tissue repair cells, cytomorphological changes in regeneration of experimentally induced mechanical endometrial injuries were studied by means of cytology, light microscopy and electron microscopy.

Twenty five grossly normal uteri curetted in the proliferative phase and removed one to 14 days after curettage were studied.

In cytological specimen, the endometrial tissue repair cells first appeared two days after curettage. In some specimen, the endometrial tissue repair cells continued to appear 8 days after curettage.

The new surface epithelium was observed to derive from the exposed ends of basal glands 2 days after curettage by light microscopy and scanning electron microscopy.

Using an immunoperoxidase technique, new surface epithelial cells were positive for keratin.

The curetted part was covered completely with flattened new surface epithelium consisted of repair cells 4 days after curettage.

Participation of the stromal cells adjacent to the denuded part could not be considered for surface re-epithelialization.

In this study, it was concluded that the endometrial tissue repair cells associated with endometrial regeneration might derive from the glandular cells in basal layer of the endometrium.

Key words: Cytology, Endometrial tissue repair cell, Endometrial regeneration
細胞診, 子宮内膜修復細胞, 子宮内膜再生

Reprint request to: Akira GOTO,
Department of Obstetrics and Gynecology
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町1番町757
新潟大学医学部産科婦人科学教室
後 藤 明

緒 言

子宮内膜細胞診において時折出現する細胞に子宮内膜修復細胞がある。この細胞群は核の大小不同著しく明瞭な核小体を持ちクロマチンも多く、時によっては悪性細胞に類似した形態をとる事が一般に知られている。細胞の形態から類推するとかなり生物学的活性が高いと考えられるが、この細胞の出現機序に関しては不明な部分が多い。

子宮内膜は、特に性成熟期に於けるそれは、卵巢ホルモンの影響で周期的変化を示し、脱落と再生を繰り返す特異な組織である。細胞の形態は、内分泌環境の微妙な変化により刻々と変わり、また外的原因によっても様々な変化を示す。例えばホルモン剤の服用、炎症、流産も含む妊娠性の変化、子宮内リングの挿入などである。自然の状態における子宮内膜修復細胞の位置付けは、その症例毎に多くの要素を含んでおり大変難しいと言える。

このたび、子宮全摘術に於ける術前検査の1つとして行われる子宮内膜組織診により、人工的に作り出された子宮内膜損傷部の治癒過程、すなわち子宮内膜の再生を経時的に剝離細胞学的、組織学的に解析し、子宮内膜修復細胞に関する興味ある知見を得たので報告する。

対 象 と 方 法

子宮筋腫や子宮頸部上皮内癌の診断にて子宮全摘術を受ける予定であった症例のうち、性成熟期にあり、かつ排卵周期の順調であった25症例を対象とした。それらの症例に対しては、いずれも増殖期において術前検査も兼ねキュレットを用いて子宮内腔後壁より子宮内膜組織診を施行した。すなわち子宮内膜の機能層を線状に掻き取り一条の傷をつけた。

その後1日から14日を経てから子宮全摘術を施行、摘出された子宮を注意深く切り開き先につけた線状の損傷部を露出させ、その部分の周囲の健常子宮内膜とともに筋層内をも一部含めて切り出した。切り出したブロックはそれぞれが損傷部とそれに隣接する正常子宮内膜を含むように3～4部分に分け、捺印標本、光学顕微鏡（以下光顕）による通常切片、走査電子顕微鏡（以下走査電顕）、それに4症例については透過電子顕微鏡（以下透過電顕）にて観察すべく以下の処理を施した。

第一の部分は損傷部を剝離細胞学的に観察する為、切り出したブロックを静かに数回スライドグラスに押し付け、捺印標本を採取した。それらを直ちに95%エタノールで固定、パパニコロー染色後、光顕にて観察した。

第二の部分は光顕用にブアン液で固定後パラフィンにて包埋した。切片はヘマトキシリンエオジンで染色し、子宮内膜の再生状態を観察した。又一部の標本については免疫組織学的手法により、新生されつつある上皮におけるケラチンの存在を調べた。

第三の部分は走査電顕で観察すべく切り出した直後に表面を傷つけぬ様注意深くコルク板にピンで張り付け、2%グルタルアルデヒドで固定、タンニン・オスミウム法で処理をした。脱水後中間液として酢酸イソアミルを使い臨界点乾燥させ金パラジウムを蒸着し走査電顕にて観察した。

第四の部分については透過電顕にて観察する為、損傷部を隣接する正常子宮内膜とともに薄くスライスし、2.5%グルタルアルデヒドで前固定後1.0%オスミウム酸で後固定、脱水後アラルダイトで包埋した。その後超薄切片を作成し酢酸ウランとクエン酸鉛で二重染色後透過電顕にて観察した。

結 果

1. 子宮内膜損傷部から採取された捺印標本に関する検討

損傷後1日目の標本では、いわゆる子宮内膜修復細胞は見られず、細胞の崩壊物、浸出液、正常子宮内膜細胞等が主に観察された。

損傷後2日目の標本から、いわゆる子宮内膜修復細胞出現した。すなわちN/C比が大きく、好塩基性の細胞質を持ち、明瞭な核小体と細顆粒状クロマチンパターンの核を備えた細胞集団がシート状に観察され始めた。

症例によっては損傷後8日目の標本にも同様の細胞集団が見られたが、それぞれの標本においては異型度に微妙な差が見られた。核の大小不同、核小体の数、クロマチンの量等から見て最も異型が強いと考えられたのは、損傷後4日目に出現した子宮内膜修復細胞であった。

2. 光顕による組織切片の検討

損傷後1日目の標本では損傷部表面にはフィブリンや浸出液に覆われ、付近の間質には軽度の浮腫と僅かな小円形細胞浸潤が見られた。損傷部の内膜腺開口部は上部を破壊され、もぎ取られた様に断端をさらしていた。

損傷後2日目の標本に於いては損傷部に開口した幾つかの内膜腺上皮より連続的に扁平でごく薄い上皮が損傷部を正に覆いつくさんとしている像が観察された。それらの再生上皮は既存の内膜腺上皮の細胞に比し扁平で、胞体は好塩基性に染まり、大小不同の核はそれぞれ著明な核小体を有していた。免疫組織学的手法によりこの再

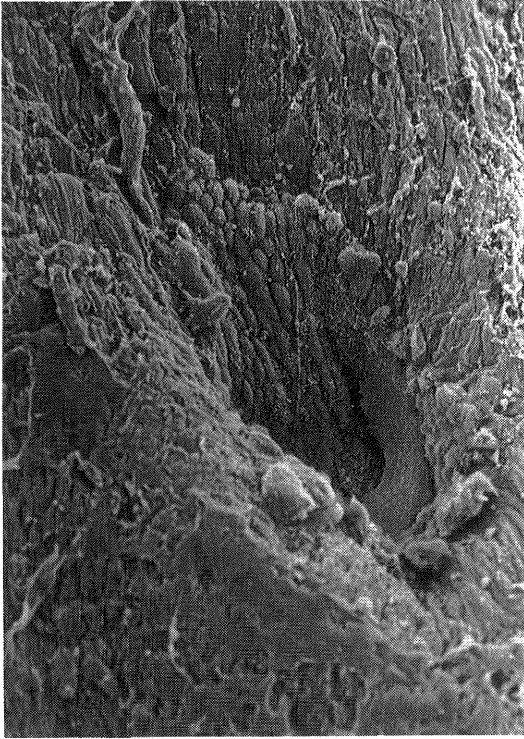


写真 1 搔爬後 1 日目、損傷部の内膜腺開口部再生上皮はまだ出現していない。(× 250)

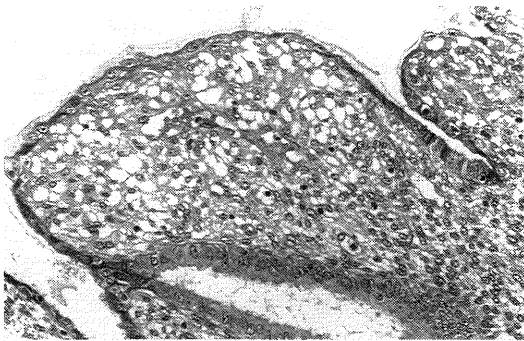


写真 2 搔爬後 2 日目、損傷部の残存する内膜腺上皮より連続的に薄い新生上皮がのびている。(H.E 染色, × 200)

生上皮には keratin の存在が確認された。

損傷 4 日目の標本では扁平だった新生上皮は丸みを帯び、核の大小不同が更に著しくなり、その他核小体の数の増加や核分割像も観察された。

その後の内膜の損傷部位は、表面を覆う再生上皮が日を追って周囲の正常子宮内膜と同じ形態をとってきたの

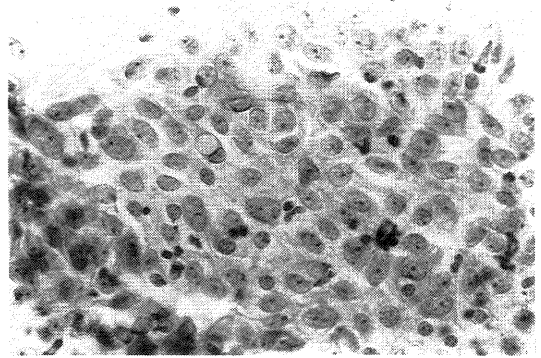


写真 3 2 日目の捺印標本に初めて出現した子宮内膜修復細胞、シート状配列、著明な核小体、核クロマチン増量有り。(Pap 染色, × 400)

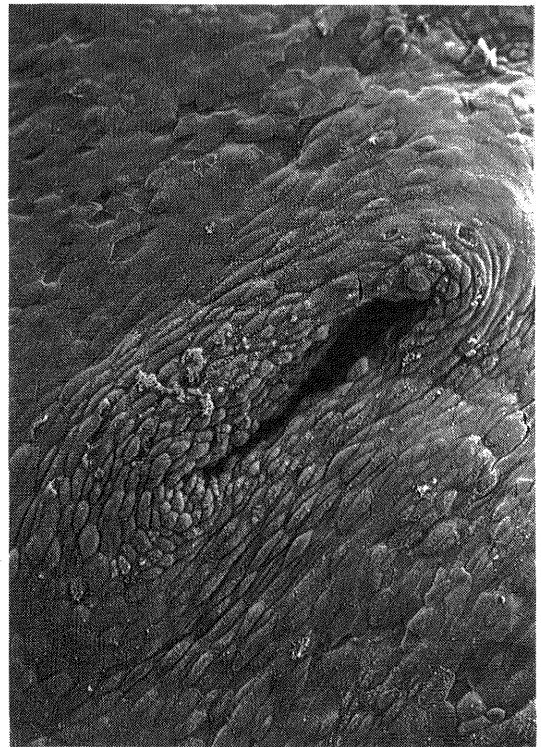


写真 4 搔爬後 2 日目、既存の内膜腺上皮と連続し、同心円状に伸展してきた再生上皮。(× 250)

に比し、間質部の回復は遅延し、搔爬によって作られた一条の溝は、少なくとも 8 日目までの標本までは容易に識別可能であった。全経過を通じ損傷部の間質は浮腫状で間質細胞が疎らに存在し、目立った変化は観察でき

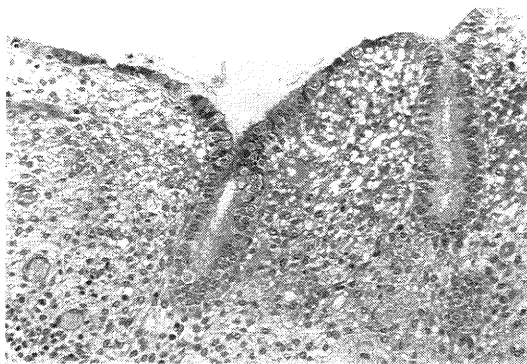


写真 5 搔爬後4日目、扁平であった新生上皮は丈が高くなり核の大小不同、細胞分裂像も有り。(H.E染色、×200)



写真 8 写真7の拡大写真、内膜腺の開口部と開口部の間は、紡錘形の微絨毛を持った細胞が折り重なるように増生している。(×190)

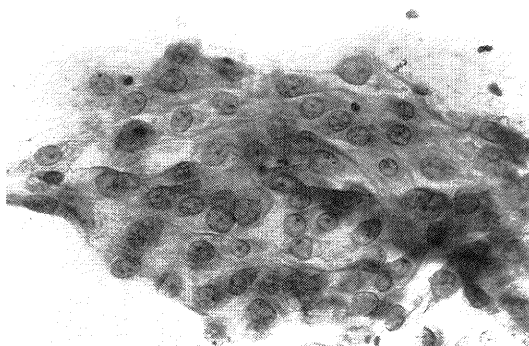


写真 6 搔爬後4日目の子宮内膜修復細胞、核の大小不同著しく、異型が強い。(Pap染色 ×400)

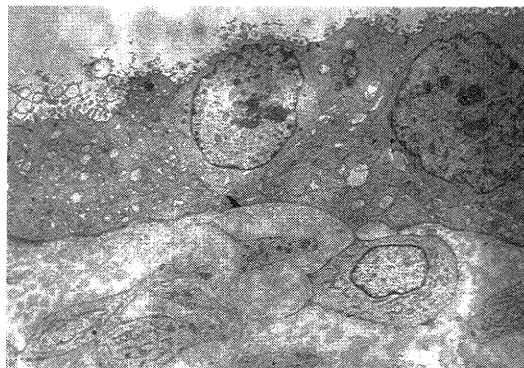


写真 9 搔爬後4日目、明瞭な基底板、疎らで短い微絨毛、間質細胞が再生上皮の基底部へ接近し、胞体を密着させている。(×2,000)



写真 7 搔爬後4日目、舟型の損傷部は既に全面再生上皮に覆われている。(×42)

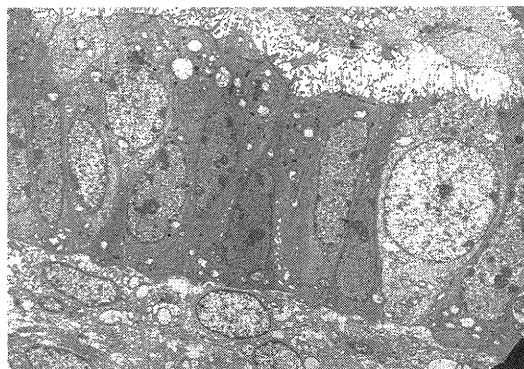


写真10 搔爬後5日目、細胞の丈は高くなり、微絨毛の密度も増加、隣接する細胞とは基底近くでは嵌合により、腺腔側ではdesmosomeで接合。(×2,000)

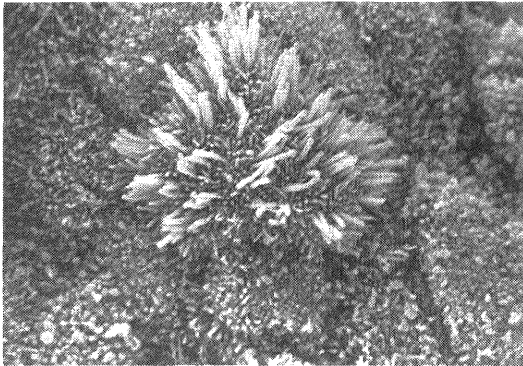


写真11 搔爬後4日目、再生上皮の中には ciliogenesis を呈する細胞も散見されるようになった。(×2,000)

なかった。

3. 走査電顕による損傷部表面の検討

損傷後1日目の標本では損傷部はフィブリンや細胞の崩壊物と思われる物に覆われており所々に内膜腺開口部が観察された。内膜腺は搔爬の為不自然に断裂しており、内膜再生像はまったく見られなかった。

損傷後2日目の標本では、損傷部基底にある数多くの内膜腺開口部より、疎らな微絨毛を持ち細胞境界が明瞭で扁平な新生上皮が同心円状に、あたかも朝顔の花の様に周囲に拡がり始めるのが観察された。その新生上皮には絨毛細胞は殆ど見られず、同じ検体の正常部分の、絨毛細胞が多数存在する内膜腺開口部の所見とは著しく異なっていた。

損傷後4日目の標本では内膜腺開口部より伸展してきた新生上皮の、疎らで短かった微絨毛も均一となり個々の細胞も丸味を増し、中には ciliogenesis を示す細胞も散見されるようになった。それぞれの内膜腺の開口部の間のスペースは、紡錘形の、微絨毛を持った細胞が折り重なるように増生し、損傷部は完全に新生上皮で覆い尽くされていた。

損傷後10日目の標本では、既に分泌期に入った症例に於ては新生された上皮からの盛んな分泌像も観察された。

4. 透過電顕による新生上皮の検討

損傷後4日目の標本に於ける新生上皮は明瞭な基底板を備え、短く且つ疎らな微絨毛を有し、個々の細胞は比較的丈が低く、互いに嵌合により接合していた。類円形の核が胞体に占める割合は大きく、核膜は全周にわたって緩やかな陥凹を示し、mitochondria は細胞質中には平等に分布していた。又間質細胞が新生上皮の基底部へ接近し、その胞体の一部を新生上皮の基底板へ密着さ

せている像も観察できた。

損傷後5日目の標本に於ける新生上皮は、微絨毛もより密で且つ長くなり、丈も高く比較的まっすぐな形質膜を有し、基底部に近い所では嵌合により、腺腔側では desmosome による接合が見られた。

考 案

修復細胞という語は純粋に剝離細胞学的名称であり、腺細胞領域であれ、扁平上皮細胞領域であれ、その組織学的背景として、上皮の再生が行われている時に出現する細胞とされている。子宮内腔という半ば閉ざされた場所、且つホルモンの影響を受け微妙な周期的変化を繰り返す子宮内膜細胞のなかに混じって時折出現する子宮内膜修復細胞に関する研究は比較的少なく、その由来も推測の域を出ていないのが現状である。

今回の研究は増殖期後期のヒト子宮内膜にキュレットで線状の傷をつける事により、人工的に子宮内膜再生という動的状態を作り出し、剝離細胞学でいう子宮内膜修復細胞を出現させ、内膜の修復過程における子宮内膜修復細胞の動態を確認したものである。子宮内膜修復細胞は、子宮内膜損傷後2日目からシート状配列で出現し、4日目に最も強い累型を呈した。剝離細胞は総て捺印標本として採取した為、位置関係がはっきりしており子宮内膜修復細胞が内膜損傷部に由来する事は明らかであった。

子宮内膜修復細胞を考える上で最終的に行き着く所は、子宮内膜の再生がどのような機序で起こるかという事である。

ヒト子宮内膜の再生に関する研究は過去に於て数多くなされている。主に月経時の再生に関するものであるが、その他子宮内膜の搔爬後の再生に関するもの¹⁾、流産、分娩後の再生に関するもの²⁾などがある。又ヒト子宮内膜の再生機序解明に大きな示唆を与えるものとしてラビット³⁾⁴⁾⁵⁾ラット⁶⁾の子宮内膜再生に関する研究もある。それらの仕事に共通する大切なポイントがある。それは子宮内膜の再生開始時期と、それに要する時間、そして新たに出現した再生上皮の由来である。

月経時のヒト子宮内膜再生の開始時期とそれに要する時間に関しては、月経開始後2～3日で始まり月経周期5～6日で終了するとされ⁷⁾¹²⁾、どの研究に於ても大きな差はない。再生上皮の由来に関しては諸説が存在するが大きく2つに分ける事ができる。一方は再生上皮の起源を残存した子宮内膜腺上皮に求める説⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾であり、他方はその起源を間質細胞に求める説¹⁴⁾¹⁵⁾で

ある。

今回の損傷子宮内膜の修復過程の観察では既に2日目にして基底部分の子宮内膜腺開口部から連続的に薄い新生上皮が出現し、4日目に損傷部の総てが完全に覆い尽くされた。その新生上皮には keratin の存在が証明され、透過電顕にて明瞭な基底板が存在していた。一方再生上皮出現前後の損傷部周囲の間質細胞は細胞分裂像も少なく全体におとなしく間質細胞から上皮細胞への移行像は観察されなかった。ただ損傷後4日目の標本の透過電顕での観察で、小数の間質細胞が再生上皮の基底部に接近し、胞体の一部を再生上皮の基底板に密着させている像が見られた。胎生期のある時期に間葉系の細胞とそれに接近する上皮細胞との間に複雑な相互関係が存在する事が一般に知られている¹⁶⁾¹⁷⁾。新生上皮はその成熟分化等に於いて、直下に存在する間質細胞の影響を受けているのかも知れない。

子宮内膜修復細胞は腺癌細胞と紛らわしい形態をとる事からも分かるように、かなり生物学的活性が高いと考えられる。この度の実験での再生上皮の出現時期、その形態、シート状の配列、又部位の特定がしやすい捺印標本での子宮内膜修復細胞の位置等を考え合わせると、その細胞の由来はどうあれ、子宮内膜修復細胞とは、損傷部位を一挙に覆い尽くさんとする、勢いの旺盛な新生上皮そのものと考えられる。

子宮内膜再生に及ぼす卵巣ホルモンの影響については過去に幾つかの研究がある。卵巣を摘出したラビットを使った実験で卵巣ホルモンは内膜再生に何等影響を与えないとするもの⁵⁾や、またヒト子宮内膜の修復過程を観察し、増殖期と分泌期では再生速度が違うとしたもの¹⁾などである。このたびの実験では卵巣ホルモンの影響を極力少なくすべく症例は総て順調な排卵周期を持つ者に限定し、且つできる限り同じ月経周期（主に増殖期後期）にキュレットにて子宮内膜に傷をつけたが、中には4～5日月経周期が異なった症例もあった。しかし内膜再生に関しては時間的に見ても形態学的に見てもそれらの間に明らかな差は認められなかった。但し症例が少なかった為、卵巣ホルモンが内膜の再生に如何なる役割を演ずるのかは不明であった。

子宮内膜損傷部の表面は4日にして新生上皮に覆われるものの、損傷部の間質は損傷されなかった部分に比して薄く、即ち搔爬による線状のくぼみは8日目の標本でも容易に確認できた。同様の事実を述べた論文¹⁾もあるが、結局は月経周期と内膜の搔爬の時間との関係と考えられる。搔爬後の内膜再生も月経時の再生とはほぼ同じ機

序で起こるとされているものの、少なくとも間質の増殖に関しては他の要因も考える必要があると思われる。

結 語

細胞診で言われているヒト子宮内膜修復細胞の出現機序を解明すべく、子宮摘出予定であった25症例を選び、あらかじめ子宮内膜に損傷を与え（術前検査としての内膜組織診施行）、人工的に子宮内膜再生という動的状態を作り出し、摘出標本について剝離細胞学的見地から子宮内膜修復細胞を検討し、又子宮内膜の再生過程を光顕と電顕で観察し、以下の結果を得た。

1) 細胞診で言われている子宮内膜修復細胞と一致する細胞が内膜損傷後2日目から出現し、症例によっては8日目でも見られた。経時的に子宮内膜修復細胞を観察すると、一番異型の強かったのは4日目のものであった。

2) 光顕の観察では、損傷後2日目より損傷部の内膜腺上皮より薄い新生腺上皮が伸び始め4日は完全に新生腺上皮で覆われた。この新生腺上皮には免疫組織学的手法により keratin の存在が証明された。

3) 走査電顕による観察では、損傷後2日目より損傷部基底に存在する多数の内膜腺開口部からそれぞれ同心円状に疎らな微絨毛を持った薄い新生上皮が伸び始め、4日目には完全に損傷部を覆いつくした。その頃には新生腺上皮の微絨毛も密になり、ciliogenesis を呈する細胞も散見された。

4) 透過電顕での観察では新生上皮は既に4日目にして明瞭な基底板を備え、疎らな微絨毛を持ち丈の低いこれらの細胞は互いに嵌合により接合していた。

5) 損傷部分の表面は4日にして新生腺上皮で覆われたものの、間質の修復は遅く、8日目の標本においてもキュレットによる線状のくぼみは明らかに確認できた。

6) 最低14日までの総ての標本において新生腺上皮直下の間質細胞には分裂像も少なく、間質細胞から新生上皮への移行像、またはそれを示唆するよう像は捉える事ができなかった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導をいただいた新潟大学医学部産科婦人科学教室・竹内正七教授、新潟大学医学部第三解剖学教室・藤田恒夫教授、それに香川医科大学母子科・半藤保教授に深謝いたします。

（本論文の要旨は第36回日本産科婦人科学会総会、および Fifth World Congress of International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy

にて発表した.)

参 考 文 献

- 1) **McLennan, C.E.:** Endometrial regeneration after curettage, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **104**: 185~194, 1969.
- 2) **Rutherford, R.N. and Mezer, J:** Regeneration of uterine mucosa after spontaneous abortion and normal delivery, *J.A.M.A.*, **119**: 124~128, 1942.
- 3) **Schenker, J.G., Sacks, M.I. and Polishuk, W.Z.:** Regeneration of rabbit endometrium following curettage, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **111**: 970~978, 1971.
- 4) **David, A., Kaplun, A., Serr, D.M. and Czernobilsky, B.:** Effect of intrauterine contraceptive device on the regeneration of rabbit endometrium, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **117**: 473~479, 1973.
- 5) **Ferenczy, A.:** Studies on the cytodynamics of experimental endometrial regeneration in the rabbit, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **128**: 536~545, 1977.
- 6) **Singer, A., Reid, B. and Coppleson, M.:** The role of peritoneal mononuclear cells in the regeneration of the uterine epithelium of the rat, *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol.*, **8**: 163~170, 1968.
- 7) **McMinn, R.M.H.:** Genital organs, in *Tissue Repair*, New York, 1969, Academic Press, Inc., pp. 331.
- 8) **Novak, E. and TeLinde, R.W.:** The endometrium of the menstruating uterus, *J.A.M.A.*, **83**: 900~906, 1924.
- 9) **Sturgis, S.H. and Meigs, J.V.:** Endometrial cycle and mechanism of normal menstruation *Am. J. Surg.*, **33**: 369~384, 1936.
- 10) **McLennan, C.E. and Rydell, A.H.:** Extent of endometrial shedding during normal menstruation, *Obstet. Gynecol.*, **26**: 605~621, 1965.
- 11) **Flowers, C.E., Jr. and Wilborn, W.H.:** New observation on the physiology of menstruation, *Obstet. Gynecol.*, **51**: 16~24, 1978.
- 12) **Ferenczy, A.:** Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **124**: 64~73, 1976.
- 13) **Ferenczy, A.:** Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **124**: 582~595, 1976.
- 14) **Papanicolaou, G.N.:** Epithelial regeneration in the uterine glands and on the surface of the uterus, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **25**: 30~37, 1933.
- 15) **Baggish, M.S., Pauerstein, C.J. and Woodruff, J.D.:** Role of stroma in regeneration of endometrial epithelium, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **99**: 459~465, 1967.
- 16) **Dodson, J.W.:** On the nature of tissue interactions in embryonic skin, *Exptl. Cell Res.*, **31**: 233~235, 1963.
- 17) **Ross, R. and Odland, G.:** Human wound repair, II Inflammatory cells, Epithelial-mesenchymal Interrelations, and Fibrogenesis, *J. Cell Biol.*, **30**: 152~168, 1968.

(平成元年 2 月 23 日受付)