

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590216

研究課題名(和文) ヒト骨盤出口筋の臨床解剖学的研究ならびにその発生学的研究

研究課題名(英文) Clinical anatomic study and embryological study of the pelvic outlet muscles

研究代表者

秋田 恵一 (Akita, Keiichi)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：80231819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)： 肛門・直腸領域の臨床の進歩により、この領域の詳細な解剖学的知見が必要となった。我々は、超音波、MRIとの対比を含めた詳細なマクロ解剖学的研究、肛門管の筋や線維の種類を考慮した組織解剖学的研究をおこなった。さらに、マウス胚の詳細な観察により肛門管の発生過程を追い、ヒトの構造との比較を行った。

これらの結果より、これまであまり注目されてこなかった肛門管の縦走平滑筋層の重要性が明らかになった。この筋層が外肛門括約筋を貫くという密接な関係はヒトに特有であり、マウスではみられないことが分かった。また、外生殖器の正中癒合部の形態が沿う排泄腔の中の尿生殖直腸中隔によるということが明らかになった。

研究成果の概要(英文)： With the development of clinical devices and skills in anorectal region, detailed anatomical information is required in these days. We performed detailed gross anatomical research and compared with the images of ultrasound, and magnetic resonance imaging. We also performed histological analyses with muscles and connective tissue surrounding the anal canal. Histological analyses were also performed with mouse embryos to add the information concerning developmental processes.

From these observations, we revealed the importance of longitudinal smooth muscle layer of the anal canal in human. The longitudinal muscle layer penetrated the external anal sphincter muscle. This structure is not observed in mice, and thought to be unique in human. After urorectal septum descend to separate the urogenital sinus and anorectal canal, it grew anteriorly, and contributed to the median raphe of external genitalia such as raphe of scrotum.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・解剖学一般(含組織学・発生学)

キーワード：解剖学 臨床解剖学 発生学 大腸肛門外科学 画像診断学 骨盤出口筋 直腸縦走筋 内外肛門括約筋

1. 研究開始当初の背景

本研究は、肛門・直腸領域の臨床において必要となる肛門管の基本的な解剖を理解したいというところから始まった。そのための基本的な解剖を行うとともに、肛門管がどのようにしてできたのかということ明らかにするということを目指した比較解剖学的な研究を行うことにした。

肛門の詳細な解剖学的研究についてはこれまでも数多くの研究が見られてはいるが、これらの多くは、肛門直腸領域の癌の手術的な研究から始まったものである。しかし、近年の腹腔鏡をはじめとした鏡視下手術の発展は、術野の劇的な拡大をもたらした。そのため、これまでではあまり注目されないような領域にいたるまで、確認することができるようになった。そのような状況に合わせて、解剖もマクロ的視野とミクロ的視野の融合を進める必要がでてきたといえる。

ミクロ的視野の融合というのは、単にミクロ構造を明らかにするというにとどまらず、組織学的性質をもってマクロの構造を解釈するというようなことを行い、またその発生学的性質も含めて理解をするということであらわしている。

これらのことを踏まえて、新しい解剖学的知見の集積を目指したいという機運が広まってきたと考え、今回の研究を企画するに至った。

本研究課題については、研究を進めるまでに必要な標準となるマウス胚のHE標本などはすでに揃っていた。また、解剖学的な所見についても、形態の変化ならびに分化についての基本的なデータがあった。よって、それらの統合を目指すというのが今回の研究の主眼であったといえる。

2. 研究の目的

マウス胚を用いて、肛門直腸領域の基本的な発生パターンを理解することを明らかにしたい。これにより、泌尿器系の先天異常とと消化器系の先天異常とに分けられ、それぞれ議論されることが多かったこの領域について、整理することをめざすものである。

今までの我々の基礎的な研究から、生殖結節の発生が肛門の発生およびその位置の決定に大きく影響を与えていることがわかった。また、プログラム細胞死の分布の空間的・時間的変化によって肛門直腸領域の形態

が調節され、作られていることを明らかにしてきた。

本研究では、それを発展させ、生殖結節の発生のコントロールをおこなっている遺伝子の発現とその発現の下流にある遺伝子の発現を明らかにし、発現の見られるパターンと肛門直腸領域のプログラム細胞死の空間的・時間的パターンを解析する。さらに、プログラム細胞死を調節する遺伝子の発現パターンを明らかにしたいと考える。

申請者が今までおこなってきた骨盤部の比較解剖学的研究ならびに骨盤部の臨床解剖学的研究を基にして、さらに、発生学的な研究をおこなうという点で、マクロから発生生物学的研究まで広くおこなうことによって、初めて骨盤部の解剖が総合的に理解されるものと思われる。つまり、単に発生学的なストーリーを構築するばかりではなく、それがもたらす形態が、解剖学的な神経、血管等の空間的配置と矛盾しないものであることが必要だからである。

従来の研究では、尿生殖洞および生殖結節の発生は泌尿器科領域の研究として、また、肛門直腸領域の発生については(小児)外科領域の研究として独立におこなわれることが多く、それぞれの先天異常の説明は、それぞれの領域の発生学的研究によってそれぞれ説明されてきた。本研究ではこれらを総合的に理解することを目標としている。

生殖結節の発生が十分におこなわれることによって初めて肛門直腸領域の発生が正常におこなわれるということを明らかにすることができるかと期待されるとともに、肛門の発生を決定するプログラム細胞死を誘導するための遺伝子の発現パターンを明らかにすることを期待できる。

肛門直腸領域の発生についての研究は、19世紀より実に多くの研究がなされている。しかし、近年になっても、その発生過程についての検証がまだ続けられているというのが実態である。

コンピュータによる3次元立体構築像の作製により、空間的な位置関係の認識が容易になった。しかし、そのもととなる標本の作製そのものは、時代が変わってもほとんど変わらないのである。よって、できるだけ詳細なデータを収集するという点で、今まで推測で作られてきたモデルの間隙を埋めると

ということが可能になると考える。

生殖器系については、今までは内生生殖器系つまり性腺についての研究が多く見られたが、Haraguchi et al. (2000)が外生殖器とくに生殖結節の発生時に発現する遺伝子のパターンをはじめて明らかにし、この分野についての研究が再びはじまったところである。肛門直腸系の研究と泌尿器系の研究を一つの物として明らかにすることを目的としたものは今までにほとんど見られないことから、本研究はその意味で、非常に重要であると考えられる。

3. 研究の方法

本研究は、以下のような様々な手法を用いることにより、多角的に肛門管の形態の解析をおこなう。

(1). マクロ解剖学的研究

骨盤内よりの解剖

解剖実習体の骨盤部を取り出し、半切し、それを内面より1層ずつ剥がしていくことによって肛門管の層構造ならびに肛門管周囲との家計の理解を進めていく。また、会陰筋の構造の解析を進める。この研究のために、専用の解剖実習体、男女それぞれ7体14側を用いて解剖を行った。

超音波画像所見との比較

臨床の場で撮像された肛門管のラジアル、リニアの超音波画像をマクロ解剖で得られた解剖学的所見との比較を行った。肛門の層構造が超音波画像によって見えているかの対比を行うことにより、各層構造の空間的な広がりを検証する。

MRI所見との比較

肛門管内の腫瘍の位置や進展についての評価のために、MRIの所見を記載するフォーマットを作る。とくに肛門管の前後の形態の評価を行うための解剖所見との対比を行うことにより、筋の走行の連続性を追う。

(2). 組織解剖学的研究

放射状断面像の解析

本研究には、男女各5体を用い、肛門管を含めた範囲を大きく切り出した。それから肛門管を中心から30度ごとに放射状に切り出し、組織標本を作る。それにより、肛門管壁の構造の変化を明らかにすることができる。

免疫組織学的解析

肛門管の構造についての組織切片を、抗骨格筋抗体と抗平滑筋抗体によって染色する。これにより、外肛門括約筋を中心とした骨格筋と直腸・肛門管壁を構成する平滑筋とを染め分け、両者の関係について明らかにする。

(3). マウス胚の解析

正常胚の解析

マウス正常胚を6~12時間ごとに取り出し、連続切片を作製して、肛門管の構成について確認するとともに、肛門管の平滑筋壁と外肛門括約筋の関係を免疫組織学的染色により観察する。

Shhの発現パターンの解析

内胚葉に由来する上皮はShhの発現が観察されることは知られている。Shhを発現した細胞の分化や進展のパターンの解析をおこなうことにより、内胚葉由来の上皮が作る構造を明らかにする。

4. 研究成果

(1). マクロ解剖学的研究

骨盤内よりの解剖

平滑筋成分の最内層には縦走線維が見られた。これは、内肛門括約筋の最内層の筋線維の走行が転じて形成されているということがわかった。この筋線維が肛門外科におけるTreitz筋と呼ばれるものだと考えられる。これまでこの筋は直腸の縦走筋層が内肛門括約筋を貫いて形成されると言われてきたが、新しい成果を導くことができた。また、平滑筋成分を除去した後、恥骨直腸筋を観察したところ、本筋には前束と考えられる筋束があり、これが外肛門括約筋の前壁に付着しているのがわかった。外肛門括約筋の理解において非常に大きな成果である。

超音波画像所見との比較

臨床的に簡便におこなうことのできる超音波画像所見であるが、この解析はいまだに十分に明らかとはいえない部分がある。それは、直腸の縦走筋層の存在を認める立場と認めない立場があるからである。今回、解剖所見において、明瞭な直腸縦走筋層が明らかとなり、それが、内肛門括約筋と外肛門括約筋の間にある黒く映る層に対応することがわかった。超音波画像でこれまでの解剖学的知識では十分に解釈しがたい筋束が肛門管の前壁に認められていたが、これが縦走筋層に

連続するものであるということが確認できた。

MRI所見との比較

外肛門括約筋の形態はMRIにおいて確認できるが、後壁の形態はしばしば様々な変異が見られ、その解釈がしばしば難しかった。しかし、解剖学的な観察と対比して考察したところ、肛門管の収縮期と弛緩期による違いであることが明らかになった。つまり、肛門管の変異は、どちらも正常な所見の時期の違いであり、構造的な違いによるものではないことを示した。

(2). 組織解剖学的研究

放射状断面像の解析

肛門管の形態は、方向によって違いがあることが知られている。その縦方向の断面ごとの変化を解析した。それによって、方向ごとに肛門拳筋と肛門管の付着形態に違いが見られること、外肛門括約筋と肛門拳筋に重なりが見られる部分があること、肛門拳筋の浅層に平滑筋層があって肛門管の縦走筋層と連続することなどを明らかにした。これらの所見は肛門管の手術の際のアプローチに対する解剖学的基盤となりうるものである。

免疫組織学的解析

肛門管に対する抗骨格筋抗体と抗平滑筋抗体による染色は、肛門拳筋と肛門管の付着形態を明らかにした。これによって、肛門管の前側壁から側壁において、肛門拳筋は肛門管の平滑筋壁と腱組織などを介することなく直接的に付着することがわかった。これまで肛門拳筋は肛門管を取り巻くというように理解されていたが、かなりの付着が見られることが明らかになったことは重要である。

(3). マウス胚の解析

正常胚の解析

マウスの肛門管の構造の形態についてヒトと比較したところ、かなり多くの違いがあることがわかった。これは外肛門括約筋の形態に対する肛門管縦走筋層の関わり、役割が異なっていたのである。肛門管の伸長を調節するために縦走筋層が関わるという複雑な形態はヒトにおいてかなり特異的なものであることが明らかになった。肛門管の役割や構造を理解するうえで非常に重要な比較解剖学的所見と言える。

Shhの発現パターンの解析

マウスの生殖結節の正中部の構造は、総排泄腔を前後に分ける中隔の細胞が前方に突出して形成されることがわかった。しかも、それは本来、内胚葉性上皮であったものが外胚葉性上皮に転化したことを示している。このことは、これまでの外生殖器の発生についての一般的な記述をかなり進歩させることにつながったと考える。従来、外生殖器の正中部の雌雄差については、左右の構造の癒合程度ということで説明されてきたが、それが前後方向への細胞の進展程度の差にあるということが明らかになったことは非常に重要な所見である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

Miyagawa S, Harada M, Matsumaru D, Tanaka K, Inoue C, Nakahara C, Haraguchi R, Matsushita S, Suzuki K, Nakagata N, Ng RC, Akita K, Lui VC, Yamada G. Disruption of the temporally regulated cloaca endodermal β -catenin signaling causes anorectal malformations. *Cell Death Differ.* 2014 Jun;21(6):990-7. doi: 10.1038/cdd.2014.21. 査読有

Tamaki T, Oinuma K, Shiratsuchi H, Akita K, Iida S. Hip dysfunction-related urinary incontinence: A prospective analysis of 189 female patients undergoing total hip arthroplasty. *Int J Urol.* 2014 Mar 4. doi: 10.1111/iju.12404. 査読有

Muro S, Yamaguchi K, Nakajima Y, Watanabe K, Harada M, Nimura A, Akita K. Dynamic intersection of the longitudinal muscle and external anal sphincter in the layered structure of the anal canal posterior wall. *Surg Radiol Anat.* 2013 Nov 21.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00276-013-1228-8>. 査読有

Araki J, Nishizawa Y, Sato T, Naito M, Akita K, Tashiro K, Iida T, Koshima I. Anorectal transplantation in human cadavers: mock anorectal allotransplantation. *PLoS One.* 2013 Jul 11;8(7):e68977. doi: 10.1371/journal.pone.0068977. 査読有

秋田 恵一、加藤友康、加川隆三郎、女性骨盤底の局所解剖学 女性骨盤器脱の機序を理解するために、臨床婦人科産科、67 巻、3 号、pp. 336-341、2013 年、査読無

小林 宏寿、秋田 恵一、杉原 健一、外科 =

Surgey : 臨床雑誌、75 巻、13 号、pp. 1433-1437、2013 年、査読無

Yamaguchi K, Kobayashi M, Kato T, Akita K. Origins and distribution of nerves to the female urinary bladder: new anatomical findings in the sex differences. Clin Anat. 2011 Oct;24(7):880-5. doi: 10.1002/ca.21186. 査読有

〔学会発表〕(計 32 件)

秋田恵一、肛門から直腸の形成、第 15 回 Update on Colorectal Cancer Surgery、2014 年 2 月 28 日、東京

秋田恵一、肛門管とそれを支える構造について、第 5 回臨床肛門病研究会学術集会、2014 年 2 月 9 日、東京

秋田恵一、骨盤内臓を支える構造について、第 1 回 Pelvic Floor Urological Meeting、2014 年 1 月 24 日、東京

奥村敬子、田巻達也、老沼和弘、白土英明、巴ひかる、秋田恵一、人工股関節手術前後における女性の尿失禁症状の変化について、第 40 回日本股関節学会、2013 年 11 月 29-30 日、広島

奥村敬子、田巻達也、老沼和弘、白土英明、巴ひかる、秋田恵一、人工股関節置換手術が尿失禁に与える影響についての検討～人工股関節置換術前後での尿失禁症状の変化～、第 20 回日本排尿機能学会、2013 年 9 月 18-21 日、静岡

奥村敬子、田巻達也、老沼和弘、白土英明、巴ひかる、秋田恵一、人工股関節置換手術が尿失禁に与える影響についての検討、第 15 回日本女性骨盤底医学会、2013 年 7 月 27-28 日、東京

Akita K, Muro S, Watanabe K, Yamaguchi K, Nakajima Y, Harada M. Spatial arrangements of the muscle layers of the posterior wall of anal canal. European Joint Congress of Clinical Anatomy 2013, 26-29, June, 2013, Lisbon.

Yamaguchi K, Mikami T, Akita K. Spatial distribution of muscles around anal canal in mice. European Joint Congress of Clinical Anatomy 2013, 26-29, June, 2013, Lisbon.

秋田恵一、骨盤の解剖の新しい知見と視点、第 25 回みなと泌尿器カンファレンス、2013 年 6 月 20 日、東京

Akita K, Yamaguchi K, Muro S, Watanabe K, Harada M. Morphology of the perineal skeletal muscle revisited. 5th international Symposium of Clinical and Applied Anatomy/ 1st Paneuropean Meeting of Anatomists, 24-26, May, 2013, Graz.

Yamaguchi K, Mikami T, Akita K. Three dimensional analyses of the spinal arachnoidal villi. 5th international Symposium of Clinical and Applied Anatomy/ 1st Paneuropean Meeting of Anatomists,

24-26, May, 2013, Graz.

秋田恵一、骨盤出口筋と周囲構造の再検討とくに直腸縦走筋との関係、第 26 回大腸外科検討会、2013 年 4 月 6 日、東京

Kagawa R, Akita K. Morphology of anal sphincter muscle in females and superficial transverse perineal muscle route of anal fistulae specific to females, The 1st Congress of the Asian Association of Clinical Anatomists, 2-4, Nov, 2012, Busan.

山口久美子、山本良平、加藤友康、秋田恵一、女性の膀胱における神経分布の解剖学的研究、第 35 回日本産婦人科手術学会、2012 年 9 月 29-30 日、京都

加藤友康、林(芝)奈津子、山口久美子、秋田恵一、後腹膜腔内へ進展した cotyledonoid leiomyoma の 1 例、第 16 回臨床解剖研究会、2012 年 9 月 8 日、名古屋

秋田恵一、手術のための骨盤解剖、国立国際医療センター外科主催セミナー、2012 年 9 月 5 日、東京

加藤友康、戸上真一、山口久美子、秋田恵一、尿管膀胱移行部に分布する自律神経の外科解剖、第 52 回日本婦人科腫瘍学会、2012 年 7 月 19-21 日、東京

秋田恵一、骨盤底を学ぶ、第 22 回骨盤外科機能温存研究会、2012 年 6 月 23 日、東京

加藤友康、戸上真一、山本良平、山口久美子、秋田恵一、尿管下腹筋膜に注目した膀胱子宮靱帯の外科解剖、第 22 回骨盤外科機能温存研究会、2012 年 6 月 23 日、東京

秋田恵一、男と女: 形の違いの研究の進歩、第 13 回 T T S ファミリー記念会、2011 年 12 月 25 日、名古屋

秋田恵一、会陰筋群の解剖の再検討による会陰切開における傷害の検討、第 34 回日本産婦人科手術学会学術講演会、2011 年 11 月 25-27 日、久留米

秋田恵一、骨盤出口筋: 男女の違い、第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会、2011 年 11 月 25-26 日、東京

加川隆三郎、秋田恵一、女性の肛門括約筋の形態と女性に特有な痔瘻の浅会陰横筋経路、第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会 2011 年 11 月 25-26 日、東京

加川隆三郎、秋田恵一、大腸及び肛門部病変に対する画像診断の進歩 MRI による痔瘻診断、第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会 2011 年 11 月 25-26 日、東京

秋田恵一、解剖学的観点から見た股関節手術の影響、第 50 回東京股関節研究会、2011 年 11 月 25 日、東京

秋田恵一、肛門管の発生と骨盤出口筋の形態の再考、第 43 回東海肛門疾患懇談会、2011 年 11 月 5 日、浜松

秋田恵一、山口久美子、加川隆三郎、加藤友康、男女の骨盤出口筋の解剖の再考、第 22 回日本性機能学会学術集会、2011 年 9 月 29 日-10 月 1 日、倉敷

28 秋田恵一、加川隆三郎、山口久美子、宮川哲平、福与涼介、加藤友康、男女の会陰筋群の解剖学的再検討、第 21 回骨盤外科機能温存研究会、2011 年 6 月 18 日、神戸

29 Akita K, Yamaguchi K, Miyagawa T, Fukuyo R, Kato T. An anatomical study of the perineal muscles and pelvic outlet muscles. The 11th scientific congress of the European association of clinical anatomy, 29th June-1st July, 2011, Padova

30 Yamaguchi K, Nariai R, Mori M, Akita K. Development of the pelvic floor muscles in mice. The 11th scientific congress of the European association of clinical anatomy, 29th June-1st July, 2011, Padova

31 Kato T, Yamaguchi K, Akita K. Course and distribution of pelvic autonomic nerves in the vesicouterine ligament. The 11th scientific congress of the European association of clinical anatomy, 29th June-1st July, 2011, Padova

32 Kagawa R, Akita K. An anatomical study of the courses of deep anal fistulae tracts as analyzed by MRI. The 11th scientific congress of the European association of clinical anatomy, 29th June-1st July, 2011, Padova

〔図書〕(計 1 件)

大川淳、秋田恵一、南江堂、ポケットチューター体表からわかる人体解剖学、2014 年、271

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.tmd.ac.jp/grad/fana/index.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

秋田 恵一 (AKITA, Keiichi)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：23590216

(2) 研究分担者

山口 久美子 (YAMAGUCHI, Kumiko)
東京医科歯科大学・医歯学融合教育支援センター・講師
研究者番号：90376799

二村 昭元 (NIMURA, Akimoto)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師
研究者番号：40622098

原田 理代 (HARADA, Masayo)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教
研究者番号：80555756

(3) 連携研究者

研究者番号：