

Virus HST (Hamazaki) の向内臓性に就て

(第三編)

Virus HST に因る肉芽性炎症の組織学的研究

岡山大学医学部病理学教室 (指導 浜崎教授)

助手 佐々木俊夫

[昭和 27 年 6 月 10 日受稿]

緒言

Virus HST (Hamazaki) は 1950 年浜崎教授¹⁾が吉田腫瘍腹水から分離に成功したもので該腫瘍転移形成には不可欠の濾過性因子である。この Virus をマウスの脳内に接種して累代移植を行ふと、マウスの肝臓・肺臓に特有な増殖性肉芽性炎症を生ずる事は曩に報告した処である。(第一編参照) 即ちクロマチンに富む楕円形乃至は紡錘形の核をもち、原形質に乏しく細胞の境界の著く不明瞭な未分化の間葉性細胞が旺に増殖して之が主体となり、之に単球や少数の好中球や好酸球が浸潤し、中には「ラ」氏型巨態細胞も現れ、之等が境界の明瞭な結節を形成する事が特徴である。而うしてこの結節形成に予る間葉性細胞が何処から由来し、如何なる機能をもつかといふ事は興味のある問題である。抑々炎症性肉芽組織を構成する細胞は、多核白血球、リンパ球、プラズマ細胞、組織球、巨細胞、結締織成形細胞等であるが、我々の場合この間葉性細胞と組織球性細胞との区別が問題となる。この組織球性の細胞を独立させたのは清野であるが、この間葉性細胞の由来を知る為には一般血球の発生論を検討する必要がある。即ち清野²⁾・勝沼³⁾等は夫々生体染色、オキシダーゼ反応等の詳細な研究から血球の発生について次の如き結論を得ている。メゼンヒム組織から遊離原始遊走細胞と内皮・血球原始細胞束とが生じ、後者は位置的に外層細胞(外膜細胞)、内層細胞(血球)、中間層細胞(壁細

胞)とに分れ互に移行型がある。外層、内層細胞は遊離原始遊走細胞と共に分化して類リンパ球細胞と類組織球細胞とを生じ、前者は更に進んで赤血球、リンパ球、顆粒白血球、大単核球及移行形等の成熟細胞となる。又後者は成熟して組織球、網様織細胞となり、組織球は炎症等の場合更に巨態細胞になる。一方中間層細胞は所謂内皮細胞となるのであるが、一部は組織球性の性格を帯びて、網様織細胞、組織球と屢々移行しうるものであるといふ。然るに単球に関しては、清野は組織球性のもの、骨髓細胞性のもの、リンパ球性のものが混合していると見なし、勝沼は骨髓性細胞説をとるが、天野⁴⁾は独立した単球系の発生説を主張している。そこで私は Virus HST 接種に際して現れる間葉性細胞が形態的に一定の分化した間葉性細胞と異なり、未分化の細胞と思はれるので、清野、勝沼、天野等がその系統発生論の論拠とした各血球の形態、生体染色所見、貪喰能、超生体染色所見、安定性オキシダーゼ反応所見に準じて、本間葉性細胞の細胞学的性格を明かならしめんと試みた。手技の困難から超生体染色は結果が得られなかつたが、好銀性線維形成能をも検索したので之等について報告する。

実験材料並に実験方法

(I) 生体染色

当教室に於て吉田腫瘍腹水から分離した Virus HST (Hamazaki) をマウスの脳内に累代移植して(詳細は高橋⁵⁾論文参照)凡そ 30

代に及ぶマウスの脳乳剤を約 0.02c.c. 健康マウスの脳内に接種し、接種後 4, 6, 7, 9, 10, 16, 17 日目より毎日 0.5% 「トリパン」青色素液を 0.3~1c.c. 宛該マウスの腹腔内に注入すること 4~12 回に及び最後の注射後 24 時間を経て之を屠殺し、肝、肺を型の如くパラフィン切片となして H-E 染色或いはケルンエヒテロート核染色を行つて生体色素攝取の状況を検索した。(表 I)

表 I

動物番号	ビールス接種後日数	1 回色素注入量	回数
No. 0188	4	0.3 cc	12
No. 956	6	1. //	4
No. 941	7	1 //	6
No. 973	7	0.5 //	7
No. 0289	9	0.3 //	9
No. 0290	9	0.3 //	9
No. 962	10	1 //	4
No. 0270	16	0.3 //	12
No. 0265	17	0.3 //	9

(I) オキシダーゼ反応 (Nadi 反応)

同じく Virus HST を累代接種したマウスの脳乳剤を健康マウスの脳内に接種し、接種後 3, 5, 8, 10, 13, 19, 21 日に及ぶマウスの肝、肺をホルマリン固定後凍結切片となし Winkler-Schultze 氏法を用い、次いで同じ切片に H-E 染色を施してオキシダーゼ反応陽性細胞の形態を確認した。(表 II)

表 II

動物番号	ビールス接種後日数
No. 0282	3
No. 919	5
No. 939	5
No. 894	8
No. 897	8
No. 774	10
No. 974	13
No. Ke1	19
No. Ke8	19
No. 0206	21

(II) 銀好性線維

著明な結節形成を示す肝の凍結切片をとり、

Bielschowsky 氏法によつて鍍銀法を行い、この結節内の銀好性線維形成の状況を検索した。

実験成績

(I) 生体染色

No. 0188 Virus 接種後 4 日目よりトリパン青溶液 0.3c.c. 宛 12 回注入

肝 実質内には処々星細胞が数ヶ集積しているが、中に大きい骨髄様巨態細胞が現れている。星細胞は強く色素攝取を行ふが、後者では攝取色素は粗大顆粒状で淡く、境界がやゝ不明瞭である。毛細管内には単球の浸潤があるが、色素は攝取されていない。小血管の周囲に小結節形成があり、核の比較的丸い間葉性細胞と星細胞からなり、前者には色素顆粒を見ないか、又は少数の微細顆粒が攝取され原形質内に凡そ瀰漫性に散布されているのを認めた。

肺 間質及びそれに近い胞隔に増殖炎があり間葉性細胞が集積しているが、色素攝取は極く軽微で、胞体内に淡く散在性に小顆粒を認めた。

No. 956 Virus 接種後 6 日目よりトリパン青溶液 1c.c. 宛 4 回注入

肝 星細胞の腫大増殖は殆んど認められない。血管周囲に軽度に結節形成が見られる。色素注入後日が浅いため星細胞も色素攝取が悪いが、間葉性細胞胞体内に瀰漫性に淡明な円形小顆粒を認め、一般にクロマチンにとんだ小さい核をもつた細胞に多い。

No. 941 Virus 接種後 7 日目より色素液 1c.c. 宛 6 回注入

肝 星細胞は可成良く染つている。細葉内に境界の鋭利な中等大の結節があり、主に単球と少数の間葉性細胞から成る。後者の生染色素は例外的に粗大顆粒状で比較的量も多い。一部血管に沿ひ鞘状に紡錘形の核をもつた間葉性細胞が増殖しているが、之等では淡く胞体内に散在性小顆粒として認められる。

肺 間質血管周囲から肋膜下組織にかけて間葉性細胞、中隔細胞、単球の増殖があり、

前者では微細粉末状、散在性に生染顆粒をみる。一部は肋膜外へ遊出し、多数の粉末状生染顆粒を胞体内に現した。

No. 973 Virus 接種後 7 日目より色素液 0.5c.c. 宛 7 回注入

肝 血管主として門脈周辺に壁在性やひは半環状に結節があり、間葉性細胞の増殖が強く単球や好中球の浸潤を伴ふ。間葉性細胞の胞体には大体微細小円形の生染顆粒を多数見るが、腫大した細胞には大小不規則で塊状のものが現れる。又クロマチン流出により空核となつた細胞体内に多数生染顆粒が充満するものがある。

肺 胞隔の肥厚が瀰漫性に強く、増殖した中隔細胞には微細粉末状に色素を攝取する細胞がある。

No. 289 Virus 接種後 9 日目より色素液 0.3 c.c. 宛 9 回注入

肝 多数の結節形成が認められ No. 0188 同様の所見である。

肺 間質気管支周囲に半環状に淋巴球様間葉性細胞の集積巣があるが色素攝取は行はれない。組織球の増殖浸潤も殆んど認められない。

No. 0290 Virus 接種後 9 日目より色素液 0.3c.c. 宛 9 回注入

肝 主として門脈周辺に半環状に結節形成があり、大小結節が散在する。小結節は主として単球からなり色素の攝取は微弱であるが、中等大の結節には間葉性細胞が増殖して、その胞体内には或場合には充満性に核を圍み、或場合には核偏側に散在性に少数の生染顆粒を認め、又殆んど色素の存在しないものもあり、各種各様であるが、一般に大きく腫大したものより類円形の核細胞の方に多く認められる。

肺 殆んど変化はない。

No. 962 Virus 接種後 10 日目より色素液 1c.c. 宛 4 回注入

肝 一般に星細胞の色素攝取は良くない。多数の結節形成があり、楕円形乃至多角形の核の間葉性細胞が多数増殖しているが、色素

攝取はごく軽微で淡く瀰漫性に見える。中に「ラ」氏型の巨態細胞が現れ、之等にも軽度ながら淡明な色素顆粒が瀰漫性に現れる。腫大した星細胞と間葉性細胞は形態的に頗る良く類似するが生染顆粒の存在に於て可成の差異を示している。

肺 間質の血管、気管支周囲に淋巴球様間葉性細胞が多数増殖しているが、色素は淡く瀰漫性小顆粒状に攝取されている。然し全く攝取されない細胞も多数あり、その生体染色性は不定である。

No. 0270 Virus 接種後 16 日目より色素液 0.3c.c. 宛 12 回注入

No. 0265 Virus 接種後 17 日目より色素液 0.3c.c. 宛 9 回注入

何れも上記同様の生染所見を呈する。

(I) オキシダーゼ反応 (Nadi 反応)

肺には好中球以外にオキシダーゼ反応陽性細胞を認め得なかつたのでこゝでは肝について述べる。

No. 0282 Virus 接種後 3 日目

No. 919, 939 Virus 接種後 5 日目

No. 894 Virus 接種後 8 日目

は何れも陰性で No. 939, No. 894 は血管周囲に軽度の単球集積巣を認めたが、間葉性細胞の増殖は見出されなかつた。

No. 897 Virus 接種後 8 日目

血管周囲或ひは細葉内に甚だ多数の結節形成が認められるが、瀰漫性に星細胞も増殖して之等結節と浸潤性に連絡する為結節の境界は不明瞭である。結節内には多数の単球が増殖し、少数の間葉性細胞が増殖しているが、何れも類円形で比較的小さい核をもつた細胞のみから成り、オキシダーゼ反応陽性顆粒は認められなかつた。

No. 774 Virus 接種後 10 日目

血管周囲或ひは細葉内に小結節が形成され、瀰漫性に星細胞の増殖が強い。之等小結節は中等数の単球と間葉性細胞の増殖からなり、後者には類円形の核をもつものが多くオキシダーゼ反応陰性である。又実質内に既に肉芽性基質をもつ可成大きい結節があり、長楕円

形乃至は紡錘形の腫大した核をもつた間葉性細胞が多数増殖し之等はオキンダーゼ反応陽性で、顆粒は類円形で好中球の様に累積せず散在性に並ぶ。

No. Ke₁ Virus 接種後 19 日目

大小の結節形成が見られ、中に可成大きい結節が肝細胞索を周辺に圧排し、之に沿つて長楕円形核の間葉性細胞が増殖しており、之等にはオキンダーゼ反応陽性顆粒を認めた。小さい結節内には類円形の核をもつた間葉性細胞が多く、之等は何れも陰性で、中に長楕円形の核をもつた間葉性細胞も見られたがオキンダーゼ反応陽性顆粒は確認出来なかつた。

No. Ke₈ 同様

No. Ke₁ と同様の所見である。

(■) 銀好性線維

No. 897 Virus 接種後 8 日目

散在性に小乃至中等大の細胞集積巣を認め、小結節では間葉性細胞は少く殆んど単球の浸潤からなり、之等は既存線維とは関係ないか一部既存線維を周辺に圧排している様に見える。中等大の結節内には細小線維が現れているが、之も連続性でなく各所に断裂し、或部では密で或部では粗であるが、又一部では銀好性線維は全く缺如し間葉性細胞との連りも明かではない。従つて之が新生されたものか既存のものかが明瞭でない。

No. 774 Virus 接種後 10 日目

実質内に可成大きい結節があり、その周囲には太い門脈血管壁線維と連なる太い銀好性線維が圧排されて走り、結節内には細い線維が多数に走つて網眼を形成し、その中に 1~2 個或ひは相当数の間葉性細胞を入れている。この銀好性線維は明かに基質内に新生されたものと思はれる。

No. Ke₁ Virus 接種後 19 日目

殆んど単球ばかりからなる結節があり、その基質には荒く太い線維が走り各所に断裂しているが之は既存組織に由来するらしい。中等大の結節には No. 774 同様な所見が見られた。

No. Ke₈ Virus 接種後 19 日目

明瞭な変化は認め難い。

總括並に考按

天野氏⁴⁾の単球系論によればモノプラステン→プロモノチーテン→モノチーテンの過程を経て成熟単球が現れ、モノプラステン、プロモノチーテンは清野、勝沼等の記載せる類淋巴球、類組織球出現期に既に独立的に現れるものである。そして之等単球系細胞の特性は形態的に早期から核陥入を生じていること、超染所見として中性赤ロゼッテがプロモノチーテン及び単球に現れること、機能的には墨粒貪喰能があり之は幼弱細胞程微弱となること、可成初期から運動性をもつこと及び Nadi 反応が陽性で之は分化するにつれて陽性率は低くなることである。貪喰能が著しい為に組織球との鑑別が必要となるが、組織球は形態的に核陥凹を認めるが、特有な籠様核構造を持つこと、Nadi 反応が陰性であること、単球には陰性である生体染色顆粒が陽性であることで区別しうるといふ。

そこで我々の場合の間葉性細胞の性格を顧るに核は大きい結締織成形細胞よりやゝ小さく、形態は多くは楕円形或ひは類円形、桿状形、紡錘形で、時には中央に軽度に「くびれ」の生ずる事があるが多くの核には殆んど陥凹は認められない。クロマチンは結締織成形細胞より遙かに多く、核仁は不明で核膜はやゝ明瞭である。原形質に乏しくその境界は不明瞭で、結核結節の類上皮細胞に類似する。之等間葉性細胞には種々の程度に生体色素攝取或ひは貪喰能のある事が認められた。即ち色素は胞体内で核の一側に微細粉末状に攝取される場合もあり、比較的大きい類円形の顆粒があまり数多くなく散在性に存在する場合があり、個々まちまちで必ずしも色素を攝取しているとは限らず、一般に星細胞の貪喰能に較べると甚しくおとり、個々の顆粒が融合して粗大塊状の顆粒を形成する様な事は無い。大体類円形の小核の細胞ほど色素の攝取能力は良い様に見える。中には「ラ」氏型の

巨態細胞が現れる事が屢々あるが、之等胞体内には軽微ながら淡明で境界が不鮮明でやゝ瀰漫的な色素顆粒が認められた。単球には色素攝取は認められない。肺では肋膜下組織、間質結締織内の少数の組織球に強い貪食作用を認めるが、間質血管及び気管支周囲に増殖する淋巴球様間葉性細胞の少数に若干の微細粉末状色素を認め得たのみである。中隔細胞にも屢々同様な色素攝取所見が見られた。

次は Nadi 反応であるが、好中球は勿論であるが、間葉性細胞の或るものには胞体内に平等に散在する美しいオキシダーゼ顆粒が現れた。この顆粒は比較的大きい肉芽性結節内で結節形成に与る間葉性細胞中、核が大きくて胞体は比較的細長く楕円形から桿状形をなす細胞に現れ、核が小さく比較的丸味をもつ細胞には認め難い。即ち同一標本内の結節でも前者の様な細胞の多数集積する結節は美麗に反応陽性に現れるが、円形細胞の集積から出来ている結節では陰性である。

清野によれば未分化のメゼンヒューム細胞には生体染色、不安定性オキシダーゼ、超生体染色、貪食能等の陽性顆粒が存在し、分化するにつれて夫々の陽性度に差異が現れ、夫々に強陽性、弱陽性、陰性の性質を持ち来るといふ。Virus HST の間葉性細胞の場合、核の形能即ち核陥凹のないこと及び生体染色が陽性であることから単球を否定する事が出来る。そして生体染色陽性である事から組織球性のものではないかと考えられる。併し組織球の分化に伴ふオキシダーゼの変化を見るに未分化のものには唯不安定性オキシダーゼがあるのみで安定性オキシダーゼを缺いており、間葉性細胞に安定性オキシダーゼのあることは却つて単球の未分化細胞に類似する。以上からみてこの間葉性細胞は胎生期幹細胞より分化し、組織球性の性格に近いが単球系の要素をも帯びた未分化の細胞であろうと思はれる。かゝる未分化細胞の出現の原因、過

文

- 1) 医崎：癌，42；237。(1951)
- 2) 清野：生体染色の研究，全 南江堂(昭4)
- 3) 勝沼：日病会誌，8；7。(大8)

程の詳細は不明である。

尙鍍銀法を試みて銀好性線維形成の有無を検索したが、初期単球浸潤時には何等変化はなく、軽度に肝の既存線維を周囲に圧排しているが、結節の増大につれて間葉性細胞の増殖が強くなると之等細胞間に周囲から銀好性線維が入り、結節内には微細な新生線維を形成する。銀好性線維形成は網状内皮系の特徴とされていたが、この線維の細胞内形成には今日尙賛否両論があつて決定の域に達していない。赤崎⁶⁾によれば銀好性線維は発生学的にみても細胞成分に接着している基質内に好んで出現するものであり、肝星細胞の発生について検索した結果も、銀好性線維が星細胞の原形質突起の形で形成されるといふ事に関しては否定的であつた。故にこの銀好性線維新生それ自身をもつて、間葉性細胞の網状内皮系所属を証明することにはならないが、間葉性細胞の増殖する基質は多少に拘らず銀好性線維形成の機運が与えられているものといえよう。

結 語

1) Virus HST (Hamazaki) をマウスの脳内に接種した際、主として肝・肺に生ずる肉芽性炎症の主体をなす間葉性細胞の性格を決定する目的で生体染色、Nadi 反応、鍍銀法を試みた。

2) その結果この間葉性細胞は軽度ながら生体染色陽性、安定性オキシダーゼも陽性で軽度に銀好性新線維形成と関連性をもつ特異な未分化細胞である。

3) 結節内の間葉性細胞中紡錘形の核をもつ細胞には美しいオキシダーゼ顆粒が平等に現れるが、類円形の核をもつ細胞には之を認め難い。

この研究に文部省科学研究費の補助を受けたことを深謝する。

擧筆するに臨み終始御懇篤な御指導並に御校閲を賜つた医崎教授に深く感謝致します。

献

- 4) 天野：日本血液学会雑誌，6；269。(昭17)
- 5) 高橋：岡医誌 64；1258(昭27)
- 6) 赤崎：最新医学，7；(5)，1。(昭27)