

# 膠質粒子の血管壁通過と組織内貯溜に関する研究

## 第 2 篇

### 正常家兎の肝および肝門リンパ節における観察

岡山大学医学部第一解剖学教室（指導：尾曾越文亮教授）

専攻生 町 田 清 三

〔昭和41年6月29日受稿〕

#### 緒 言

前篇<sup>1)</sup>において著者は骨髓の類洞壁における膠質粒子の沈着と通過、ならびに実質内貯溜について報告したが、本篇では骨髓の類洞とよく似た構造をもつ肝の類洞壁における膠質粒子の沈着と通過、ならびに実質内貯溜について記述する。

肝の類洞は一層の薄い内皮の被覆をもつだけで、基底膜を欠き、しかも内皮細胞間にはかなり大きな(5000 Å 内外の)間隙が存在するといわれている(Bennett ら 1959<sup>2)</sup>)。したがって、血漿蛋白は自由に内皮間隙を通過して出入するが、類洞と肝細胞との間にはいわゆる Disse<sup>3)</sup>の血管周囲腔(perivascular space of Disse)という狭いリンパ腔が存在する。これは小葉間リンパ管に連なり、さらに小葉間リンパ管は集まって肝リンパ管となつて肝門から出て、肝門リンパ節にそそぐ。それ故、血行内に注入された膠質粒子は、その大部分が類洞壁の食食内皮(Kupffer の星細胞)に摂取されるが、一部は内皮細胞間の間隙を通過して Disse のリンパ腔に移行し、リンパ流によつて短時間内に肝門リンパ節に運ばれてそこに集積する(Osogoe ら 1965<sup>4)</sup>)。また、肝星細胞に摂取された墨粒子の一部は、ごく微量ではあるが、肝細胞の胞体内に取込まれる(Patek と Bernik 1960<sup>5)</sup>)。このように、血行内に注入された膠質粒子は、星細胞に摂取されるもの、流域リンパ節(肝門リンパ節)に運ばれてそこに集積するもの、および微量ながら肝細胞に取込まれるもの、の3通りに分けられて処理されるわけである。

#### 実験材料と実験方法

実験材料と実験方法は第1篇に記した通りで、骨髓の観察に供した家兎の肝と、その流域リンパ節で

ある肝門リンパ節について観察した。肝門リンパ節は通例3個の小豆大乃至大豆大のリンパ節の集まりであつて、肝リンパ流に乗つて運ばれた墨粒子が、3個のリンパ節にはほぼ平等に集積する場合と不平等に集積する場合とがある。

#### 実験成績

##### A. 墨粒液を静注した場合

##### 1. 肝の類洞壁における墨粒子の沈着

血行内に注入した墨粒子は、注射直後には類洞内壁に全面的に薄く沈着するが、墨粒子の大部分は洞壁のところどころに存在する星細胞に強く摂取され、星細胞の形にしたがつて黒塊を形成する(図1)。沈着した墨粒子は、3時間後にはほとんど消失し、星細胞の胞体内に摂取された墨粒子の量が著しく増加する(図2)。24時間後には、墨粒子を高度に摂取した星細胞が2乃至数個ずつ互に癒合して合胞体を形成するために、かなり大きな黒塊が多数生ずる(図3)。この時期には、肝細胞の胞体内に微量ながら墨粒子が認められる。

注射後2日を経過すると、前記の大きな黒塊にはばらばらに解離して崩壊しつつあるものが現われる。また崩壊しなくとも、墨粒子の密度が疎となるか、あるいは部分的に墨粒子の脱落した個所が認められるようになる。それと同時に、遊離状態とみなされる大小様々の墨粒の小塊がかなり多数に出現する(図4)。このような所見は、星細胞の胞体内に蓄積された墨粒子の一部が胞体外に放出されることを示す。また、墨粒子を食食した星細胞のなかには死滅、崩壊するものもあるようである。

7日乃至14日後になると、肝細胞の胞体内に取込まれている墨粒子と遊離状態にあると思われる墨粒子の小塊が著しく増加する。墨粒子を食食した星

細胞が合胞体を形成する傾向はそれほど強くないが、そのような星細胞の崩壊像がところどころに認められる(図5と6)。しかし、注射後1月を経過すると、墨粒子を摂取した星細胞が合胞体を形成する傾向が再び強くなり、肝細胞に取り込まれた墨粒子や遊離状態の墨粒子はすくなくなる(図7)。そして、6月後には、肝実質内の墨粒子量が著しく減少する。すなわち、墨粒子を摂取した星細胞の合胞体(巨細胞)がやや大きさを増すとともに、その数がすくなくなり、肝細胞内に取り込まれた墨粒子や遊離状態の墨粒子が著しく減少する(図8)。要するに、星細胞に摂取された墨粒子は、星細胞の合胞体形成によつて次第に集められ、遂には大きな黒塊として合胞体(巨細胞)の胞体内に封じ込められる。かくして墨粒子の清掃がおこなわれる。なお、上記の大きな黒塊は実質と小葉間結合組織を通じてほぼ均等に分散し、後者にとくに多く出現する傾向は認められなかった。

## 2. 肝門リンパ節における墨粒子の集積

肝の類洞内皮には内皮細胞間にかなり大きな(5000Å内外)の間隙があり、しかも基底膜を欠いているので、赤血球は通さないが、膠質粒子は(墨粒子のような大きなものでも)自由に通過させる筈である。そして、類洞の内皮細胞間隙を通過して洞外に出た膠質粒子は、類洞と肝細胞の間に存在するDisseのリンパ腔に入り、リンパ流に乗って流域リンパ節である肝門リンパ節に集積することが予想されたが、このことは、本実験によつて如実に実証された。すなわち、大量の墨粒液を静注した場合には、例外なく肝門リンパ節に墨粒子の集積がおこり、黒化する。注射直後(10~30分)には、墨粒子はリンパ節の髓洞にはじめは遊離状態で蓄積される(図9)が、時間の経過とともに墨粒子は髓洞や髓索の細網細胞に貪食され、24時間後には墨粒子が髓質から皮質に移動し、皮質の細網細胞に摂取されるようになる(図10)。この際、墨粒子を貪食した髓洞や髓索の細網細胞が髓質から皮質に移動したのか、あるいは墨粒子が細胞から細胞へと受け渡されながら髓質から皮質に移動したのか、本実験ではいづれとも判定し得なかつた。

いづれにしても、髓質から皮質に移動した墨粒子は、その後それを摂取した細網細胞が互に癒合して合胞体を形成するためにところどころに集められ、7日後には合胞体が巨細胞化するので、大きな黒塊となる(図11)。そして注射後6月を経過すると、

皮質または皮質と髓質の境界部に巨大な黒塊が形成される(図12)。これは墨粒子を貪食した多数の細網細胞が癒合して生じたものである。

## B. 含糖酸化鉄を静注した場合

含糖酸化鉄「フェジン」の膠質粒子(F粒子と略記)を静注した場合の肝および肝門リンパ節における所見は、墨粒子を静注した場合とほぼ同様であるが、2,3の点で異なる。その第1は、F粒子は肝類洞の星細胞には強く摂取されるが、類洞の内壁には沈着しない。第2は、星細胞に摂取されたF粒子は徐々に分解され、1月内外で消失する。そしてF粒子を摂取した星細胞が合胞体を形成して巨細胞化する傾向はほとんど認められない。そして第3は、肝門リンパ節の髓洞に集積したF粒子の一部は皮質に移動するが、大部分はそのまま次第に分解され、2月後にはほぼ完全に消失する。皮質に移動したF粒子は細網細胞に摂取され、細網細胞の巨細胞形成とともにその胞体内に封じ込まれるが、1月後にはF粒子は大部分消失し、巨細胞の核が明瞭に認められる。

## 考 察

### 1. 類洞内皮への膠質粒子の沈着

血行内に注入された膠質粒子、殊に墨粒子は、骨髓の類洞内皮にははじめ全面的にはほぼ均等に沈着し、然る後に洞内皮の核の周辺に限局されてくる。このことから、墨粒子ははじめ内皮細胞の表面に粘着してから、次第に胞体内に取込まれることが推定された(第1篇<sup>1)</sup>参照)。肝の類洞内皮における墨粒子の沈着状況は、上述の骨髓の類洞におけるそれとは異なり、最初から墨粒子がKupfferの星細胞に強く沈着し、その他の洞内皮には薄く沈着するにすぎない。肝の類洞内皮には、食作用がきわめて弱い内皮と、きわめて強い内皮、ならびに両者の移行型とが区別され(田中, 1960<sup>67)</sup>)、墨粒子の沈着にも食作用の強弱に応じて難易があるものと想像される。これに対して骨髓の類洞内皮は、ほぼ同程度の強い食作用をあらわす。

### 2. 膠質粒子の類洞外への逸出

さきにも述べたように、肝の類洞壁には内皮細胞間にかなり大きな(5000Å内外)の間隙があり、しかも基底膜を欠いているので、流血中の膠質粒子は墨粒子の如き大きな(約440Å)のものでも、この間隙を通過して洞外に逸出する筈である。このこと

は本実験によつて如実に実証された。すなわち墨粒子でも含糖酸化鉄の粒子でも、静注後直ちに流域リンパ節である肝門リンパ節の髓洞に集積してくる。これは、類洞壁の内皮細胞間隙を通つて膠質粒子が Disse のリンパ腔に移行し、リンパ流に乗つて肝門リンパ節に運ばれるからである。

そのほか、Disse のリンパ腔に逸出した墨粒子が注射後24時間以後になると、微量ながら肝細胞に取り込まれる。そして、肝細胞に取り込まれた墨粒子は徐々に毛細胆管に放出されるものと考えられる。ただし、含糖酸化鉄の粒子は肝細胞に取り込まれない。

このようにして類洞外に逸出する膠質粒子の量は肝に集積する膠質粒子の総量に比べるときわめて微量で、大部分は星細胞に貪食されたままで処理される。すなわち、化学的に安定な墨粒子は、それを摂取した星細胞が巨細胞を形成するという形で隔離、清掃される。このような所見は、Patek と Bernick (1960)<sup>6)</sup> の観察にほぼ一致する。これに対して、鉄代謝に利用される含糖酸化鉄は、比較的すみやかに消失し、それを摂取した星細胞は巨細胞を形成する傾向はほとんど認められない。

以上は、類洞の内皮細胞間隙を通しての膠質粒子の受動輸送であるが、そのほかに星細胞の強い貪食能による能動輸送も考慮されねばならぬ。そのような能動輸送については次項で考察する。

次に、肝門リンパ節の髓洞に集積した膠質粒子の処理についてみると、化学的に安定な墨粒子は髓洞から皮質に移動し、皮質の細網細胞に摂取され、細網細胞が巨細胞を形成することによりその胞体内に大きな黒塊として集められ、隔離清掃される。他方、含糖酸化鉄の如く鉄代謝に利用される粒子は、髓洞の細網細胞に摂取されたままで比較的すみやかに消失する。

なお、血行内に注入された膠質粒子が、肝の類洞の内皮細胞間隙を通り、リンパ流に乗つて肝門リンパ節に移行することは、流血中の抗原性微粒子が肝門リンパ節に運ばれて、ここに強い免疫細胞増殖をひきおこすことが予想される。このことはすでに Ward ら (1963)<sup>9)</sup> の実験によつて立証されている。

### 3. 肝星細胞の物質輸送における役割

小坂 (1961)<sup>9)</sup> の家兎における実験によれば、血行内に注入された墨粒子の70%以上が肝に沈着し、そのうちの大部分は星細胞に摂取されると考えられる。このように肝の星細胞に摂取された大量の墨粒

子があるままに不動の状態に保たれるとはとても考えられない。第1に、墨粒子を摂取した星細胞が相集まつて巨細胞を形成するという。第2に、貪食された墨粒子が星細胞の胞体から放出され、それが他の星細胞または肝細胞の胞体内に取り込まれたり、あるいは Disse のリンパ腔に移行し、リンパ流によつて肝門リンパ節に運ばれたりする、という可能性が考えられる。本実験においては、一旦星細胞に摂取された墨粒子が、胞体外に放出されて、しばしば遊離状態の小塊として出現したところを見ると、星細胞から星細胞または肝細胞への墨粒子の受け渡しがかなり大規模に行なわれることが推定される。

しかし他方においては、墨粒子を摂取した星細胞が死滅、崩壊して墨粒子を放出することも考慮せねばならぬ。家森 (1961)<sup>10)</sup> は炎症性食細胞の寿命を5~10日とみなしているが、本実験においては墨粒子を摂取した星細胞の崩壊像が、墨粒液注射後2日から14日の間にみとめられたので、墨粒子を貪食した星細胞が2~14日で死滅、崩壊し、新しい星細胞によつて置換されることが推定される。

いずれにしても、肝にきわめて大量の膠質粒子が沈着することは、星細胞の強い貪食能のためであり、それが肝における膠質粒子の輸送の第1段階をなす。そして、その後における粒子の輸送にも星細胞が積極的に関与することは間違いない。最近、網内系細胞が抗原の保持と輸送に大きな役割を演ずることが重視されつつあるが、このことから一般の物質輸送における網内系細胞の役割を見直すことはきわめて重要である。

## 結 語

正常家兎について、血行内に注入した膠質粒子(墨粒子と含糖酸化鉄の粒子)の肝類洞壁における沈着と通過、ならびに組織内貯溜について検索し、次のことが明らかにされた。

1. 膠質粒子は主として類洞壁の星細胞に摂取されるが、一部は洞壁の内皮細胞間隙を通つて、類洞と肝細胞の間に存在する Disse のリンパ腔に入り、リンパ流に乗つて短時間内に(10分以内)に肝門リンパ節の髓洞に集積する。

2. 墨粒子の如き化学的に安定な粒子を摂取した星細胞は、時間の経過とともに墨粒子の摂取量を増すとともに、2個以上の星細胞が互に癒合して合胞体を形成する傾向を示す。このような合胞体の形成

によつて、胞体内に蓄積され墨粒子は次第に集められ、遂には大きな黒塊として合胞体（巨細胞）の胞体内に封じ込められる。その間、墨粒子を摂取した星細胞の崩壊像が認められ、墨粒子の量は次第に減少する。かくして6月後には、墨粒子は少数散在する墨塊に集められ、清掃、隔離される。【1】

3. 含糖酸化鉄の如き鉄代謝に利用される粒子は、星細胞に摂取された状態で徐々に分解され、1月後にはほぼ完全に消失する。そしてこのような粒子を摂取した星細胞が合胞体を形成する傾向は認められなかった。

4. 肝の流域リンパ節である肝門の髄洞に集積し

た膠質粒子のうち、墨粒子は皮質に運ばれてその細網細胞に摂取され、そのような細網細胞が合胞体を形成して巨細胞化することにより、次第にその胞体内に封じ込められる。他方、含糖酸化鉄の粒子は、大部分が髄洞の細網細胞に摂取された状態で徐々に分解され、2月後にはほぼ完全に消失するが一部は墨粒子と同様に皮質に運ばれて処理される。

5. 肝における上述の膠質粒子の輸送においては、類洞壁の星細胞の強い貪食能が重要な役割を果たす。

稿を終えるにあたり終始ご懇篤なるご指導を賜つた尾曾越文亮教授に対し深甚の謝意を表する。

## 文 献

- 1) 町田清三：膠質粒子の血管壁通過と組織内貯溜に関する研究。第1篇。正常家兎の骨髓における観察。岡山医誌，78：765—780，1966。
- 2) Bennett, H. S., Luft, J. H., and Hampton, J. C.: Morphological classifications of vertebrate blood capillaries. *Am. J. Physiol.*, 196: 381—390, 1959.
- 3) Disse, J.: Über die Lymphbahnen der Säugethierleber. *Arch. Mikro. Anat.*, 36: 203—224, 1870.
- 4) Osogoe, B., Maeda, M., Machida, S., and Nakamura, J.: Effect of saponin on the reticuloendothelial cells lining the sinusoidal walls in bone marrow and liver of rabbits. *Okajimas Fol. anat. jap.*, 40: 615—623, 1965.
- 5) Patek, P. R. and Bernik, S.: Time sequence studies of reticuloendothelial cell responses to foreign particles. *Anat. Rec.*, 138: 27—37, 1960.
- 6) 田中康則：肝類洞のクーパー氏星細胞と固有内皮との相互関係に関する定量的研究。I. マウスにおける観察。山口医誌，9：1220—1225，1960。
- 7) 田中康則：肝類洞のクーパー氏星細胞と固有内皮との相互関係に関する定量的研究。II. ラットにおける観察。山口医誌，9：1226—1231，1960。
- 8) Ward, P. A., Johnson, A. G., and Abell, M. R.: Histologic response of rabbits to two injections of purified protein antigen. *Lab. Invest.*, 12: 180—192, 1963.
- 9) 小坂晋：網内系機能検査法の吟味（シンポジウム）。2) 墨粒貪食能について。日網会誌，2：44—49，1962。
- 10) 家森武夫：炎症における食細胞の関与とその形態。日病会誌，52：35—58，1963。

## 附 図 の 説 明

- 図1 墨粒液静注後10分例の肝。類洞内壁に墨粒子が薄く沈着しているが、洞壁のところどころに存在する星細胞には墨粒子が強く摂取されている。無染色。×200。
- 図2 墨粒液静注後3時間例の肝。類洞内壁に沈着した墨粒子はほとんど消失し、星細胞に摂取された墨粒子の量が増加している。H・単染色。×200。
- 図3 墨粒液静注後24時間例の肝。墨粒子を摂取した星細胞が2乃至数個ずつ互に癒合して合胞体を形成するために、かなり大きな黒塊が生じている。肝細胞の胞体内にも墨粒子が取り込まれている。無染色。×200。
- 図4 墨粒液静注後2日例の肝。墨粒子を摂取した星細胞の癒合によつて生じたかなり大きな黒塊には、墨粒子が部分的に脱落した個所が認められる。また、崩壊しつつある黒塊も認められる。H・単染色。×200。

- 図5 墨粒液静注後7日例の肝。肝細胞の胞体内に取り込まれている墨粒子のほか、遊離状態にあるとみなされる墨粒子の小塊が多数認められる。墨粒子を摂取した星細胞の合胞体である黒塊は比較的小さい。無染色。×200。
- 図6 墨粒液静注後14日例の肝。墨粒子を摂取した星細胞の合胞体である黒塊がやや大きい。その他の所見は注射後7日例におけるとはほぼ同様である。無染色。×200。
- 図7 墨粒液静注後1月例の肝。墨粒子を摂取した星細胞の合胞体である黒塊がかなり大きい。肝細胞に取り込まれた墨粒子や、遊離状態にあるとみなされる墨粒子はすくない。H・単染色。×200。
- 図8 墨粒液静注後6月例の肝。墨粒子を摂取した星細胞の合胞体である黒塊の数が著しく減少している。また、肝細胞の胞体内や遊離状態に出現する墨粒子もすくなくなっている。H・単染色。×200。
- 図9 墨粒液静注後10分例の肝門リンパ節。墨粒子が髓洞に集積している。H・単染色。×100。
- 図10 墨粒液静注後24時間例の肝門リンパ節。墨粒子は髓洞にはなく、皮質の細網細胞に摂取されている。H・単染色。×100。
- 図11 墨粒液静注後7日例の肝門リンパ節。墨粒子を摂取した細網細胞が皮質のところどころに大きな合胞体（黒塊）を形成している。H・単染色。×100。
- 図12 墨粒液静注後6月例の肝門リンパ節。墨粒子を摂取した細網細胞が皮質または皮質と髓質の境界部に巨大な合胞体（巨細胞）を形成するために、著しく大きな黒塊が生じている。H・単染色。×100。

## The Passage of Colloidal Particles Across the Blood Vessel Wall and Their Persistence in the Tissues

### II. Observations in the liver of normal rabbits

by

Seizo MACHIDA

First Division of Department of Anatomy, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. B. Osogoe)

The deposition and passage of colloidal particles on and across the endothelial wall of sinusoids, their persistence in the parenchyma as well as their transportation to the regional lymph nodes have been studied, after an intravenous injection of a large amount of India ink and saccharated iron oxide.

The injected colloidal particles are rapidly taken up for the most part by the stellate cells of Kupffer lining the sinusoids and accumulate in their cell bodies. However, a part of colloidal particles are transported to the portal lymph nodes that receive the effluent lymph from the liver, after passing through the intercellular gaps of the sinusoidal endothelium and entering into the lymph stream in the space of Disse.

The chemically stable carbon particles are gradually brought together into large masses formed by coalescence of carbon-laden phagocytes—either stellate cells in the liver or reticular cells in the portal lymph nodes—and persisted for a long time. The colloidal particles of saccharated iron dioxide, on the other hand, appear to be gradually metabolized, after having been phagocytized by either stellate cells in the liver or reticular cells in the portal lymph nodes, and disappear within a month or two. A small amount of carbon particles appear to be taken up by the liver cells during period from 1 to 30 days after the injection.





