

組織球のプロテイン銀貪食に関する電子顕微鏡的研究*

金沢大学大学院医学研究科第一病理学講座(主任: 渡辺四郎教授)

大 家 啓 一

(昭和38年12月24日受付)

本論文の一部の要旨は第40回十全医学会で発表した。

組織球は線維芽細胞と共に結合織の主要な細胞成分である。線維芽細胞の最も重要な機能はコラーゲンの産生であり、細胞の微細構造とコラーゲン産生機序の関係は最近の電子顕微鏡的研究によつてかなり明らかにされている。一方、組織球の微細構造に関しては知見が乏しく線維芽細胞との異同に関しても意見の一致をみない現状である。組織球の機能的特徴の一つとして著明な貪食能をあげることができる。貪食能は間葉性細胞に広く認められる重要な性質で光顕的には多数の研究が行なわれている。近年、電顕的レベルでも金属コロイド⁵⁰⁾10)、フェリチン³⁾、墨粒²³⁾、メラニン⁶⁾、赤血球⁷⁾、細菌⁹⁾³³⁾等の貪食過程の観察が行なわれ、貪食機序の形態学的知見は次第に豊富になりつつある。しかし、これらの研究の多くは貪食過程そのものの解析に焦点がおかれており、貪食を細胞の一つの機能的表現としてとらえ、貪食を通じてその食細胞の性格を検討するという立場に立つた研究は少ない。本研究の目的は、組織球の最も顕著な機能である貪食の過程を追求することによつて、組織球の構造と機能との関係を解析し、組織球の細胞学的特性を知る一つの手掛りを得るにある。

貪食過程を電顕的に追求するためには、使用する被貪食物質に幾つかの必要な条件が備わっていなければならない。第一に電顕的に同定が容易な被貪食物質を用いることが必要である。第二には被貪食物質が適当な大きさを持つものでなければならない。赤血球や細菌ではあまりに大きすぎるので、細胞に摂取された後の変化を追求するには不便である。第三に被貪食物質が蛋白と結合していることが望ましい。小島ら²⁴⁾の研究によれば、異物が貪食されるためには蛋白と結合することが必要とされているからである。これらの条件

を満足するものとして本研究では被貪食物質としてプロテイン銀を選んだ。

実験材料及び方法

プロテイン銀(日本薬局法) 30 mg を生理食塩水 1 cc に溶解して注射液を作る。このコロイド溶液 0.2 cc をウサギ背部皮膚真皮内に 1/4 mm 注射針を用いて注入した。注射後、1, 5, 10, 15, 20, 30, 60時間及び 1, 2, 3, 4 週間目と経時的に局所を手術的に摘出し研究材料とした。

材料はペロナール醋酸緩衝液で pH 7.4~7.6 に調製された 1% オスミウム酸溶液にいれ、氷室(4~5°C)で約 2 時間固定した。

固定後 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% エタノールで脱水、スチレン、n-ブチルメタクリレート(1:1)混合液で包埋した²⁷⁾。重合は 60°C で 48 時間行なつた。

超薄切片は日立 UM-3 ミクロトーム及び Porter-Blum ミクロトームでガラスナイフを用いて作製した。

切片は一酸化鉛²²⁾、水酸化鉛³⁰⁾、過マンガン酸カリ²⁸⁾により染色を施した。

電顕的観察には、日立 HU-11 電子顕微鏡を使用した。二次電圧 75KV、直接倍率 5,000~10,000 倍で撮影した。

光顕標本作成のため材料の一部は手術的摘出後直ちに 10% 中性ホルマリン液に浸漬固定し、パラフィン包埋後約 5 μ の厚さの切片を作成した。切片にはヘマトキシリン・エオジン染色、ヘマトキシリン単染色、弾力線維染色(Weigert)、Van Gieson 染色、Masson 染色、Gömöri 鍍銀染色を施した。

観 察 所 見

〔I〕 光学顕微鏡の所見

* 梶川欽一郎助教授指導

Electron Microscopic Study on the Phagocytosis of Silver Protein in Histiocytes. Keiichi Ohka, Department of Pathology (Director: Prof. S. Watanabe), School of Medicine, Kanazawa University.

プロテイン銀に対する結合織の反応を概観するため材料の一部を光顕的に観察した。プロテイン銀（以下 P-Ag と略す）の薬理作用には強い殺菌作用と収斂作用とが知られている。P-Ag 注射後 1 時間では局所は肉眼的に軽度の発赤を認めるにすぎないが、時間の経過と共に局所は全体に腫脹し、中心部は黄褐色ないし黒褐色に変色してくる。周囲の発赤も増強する。このような変化は 1 週間前後まで持続する。それ以後になると中心部の黒褐色部は次第に乾燥して痂皮様になることが多い。また、これが脱落して肉芽の露出した潰瘍を形成することも少なくない。

組織学的には、局所の強い凝固壊死と、これを取りまく非特異性の肉芽組織の形成が特徴である。以下、経時的に局所の変化について記載する。

1～5 時間後：P-Ag は真皮内に黒褐色の顆粒として散在する。P-Ag が多量に存する所では、不整形の塊状に凝集している。組織は炎症性水腫を伴った壊死に陥り、既存の結合織細胞は殆んど完全に消失している。真皮の細血管は強く充血している。血管周囲性に少数の小円形細胞を混じた偽好酸球の浸潤が認められる。一部の細血管では内腔が線維素様物で閉塞されたものが認められる。膠原線維はやや膨化し、時々断裂しているものがあるが、大部分の線維には好銀性や形態に著変は認められない。

10～20 時間後：P-Ag は真皮内で比較的限局した部分に認められる。P-Ag の存在する組織は凝固壊死に陥り細胞成分は殆んど完全に消失し、内腔が線維素様物で閉塞された細血管の輪廓が所々認められるにすぎない。壊死巣の周囲には多数の偽好酸球の浸潤が認められる。

30 時間後：凝固壊死巣の周囲にはなお強い偽好酸球の浸潤が残っているが、これに混じて大型及び小型単核細胞の増加が認められる。偽好酸球及び小型単核細胞の一部は凝固壊死巣境界部から壊死中心部に向かって浸潤しており、これら細胞間には所々 P-Ag が見出される。壊死巣の周辺には水腫、線維素の析出があり、膠原線維束は離開して細くなっている。

60 時間後：壊死巣の内部に向かって細胞浸潤が増加するが、偽好酸球には退行性変化を認めるものが多い。一方、結合織細胞の増殖が活発となり円形的大型単核細胞の強い増加が認められる。P-Ag 粒子は細胞外に散在するもののほか、壊死層内部に浸潤した大単核細胞の胞体内にも暗褐色顆粒として多数見出される。皮膚筋層の周辺から長い突起を持つ線維芽細胞の増殖が見られる。線維芽細胞が P-Ag を貪食している像は見られない。

1 週間後：皮膚筋層に接して線維芽細胞の強い増殖が認められる。増殖した線維芽細胞の間に多数の P-Ag 粒子を貪食した大型単核細胞が混じている。増殖した結合織細胞の間には多量の膠原線維や好銀線維が見出される。この時期には凝固壊死巣の細胞浸潤は益々増加する。浸潤細胞の大部分は円形または楕円形の単核細胞からなる。P-Ag 粒子は浸潤細胞の胞体内及び細胞周囲に黒褐色の顆粒として見出される。

2 週間後：組織の表層は次第に痂皮を形成する。時には痂皮が脱落してその下部に増殖した肉芽組織が露出することがある。多くの場合には、痂皮と肉芽組織の間には表皮の再生が認められる。肉芽組織には、顆粒状の P-Ag を貪食した不整形の胞体を持つ大型単核細胞が多数に認められる。

3～4 週間後：壊死組織は脱落し、肉芽組織の表層は再生した表皮で完全に被われる。肉芽組織には多量の太い膠原線維が緻密に錯走している。増生した結合織内には黒褐色顆粒状の P-Ag を飽食した大型単核細胞が多数に認められる。P-Ag 貪食の旺盛な大型単核細胞は細長い胞体を示すものが多く、円形の胞体を示すものは殆んど認められない。一部の線維芽細胞においても、胞体内に同様な顆粒状の P-Ag が認められるものがあるが、その量は極めて僅かである。

〔Ⅱ〕 電子顕微鏡の所見

（1）細胞外における P-Ag 粒子の形態

P-Ag 注射後 1 時間では、P-Ag は $100\sim 800\text{Å}$ の円形粒子として観察される。P-Ag 粒子は電子密度が非常に高いので同定は容易である。P-Ag が多量に存する部分では、びまん性に膠原線維間に散在しているが、しばしば小凝集塊を作っている。その大きさは、数個凝集するものから直径数ミクロンに至るものまで様々である（第 1 図 A）。

注射された P-Ag は 10 時間以後、膠原線維間に 2～3 個凝集して散在、または直径数ミクロンまでの凝集塊をなして島嶼状に存在する。注目すべき点は、この時期以後においては P-Ag 粒子単独では存在せず、多少とも中等度の電子密度を示す等質性物質を量状に伴なっていることである（第 1 図 B, Fig. 1）。後述の如く、細胞内に摂取された P-Ag は次第に棒状に変形するが、細胞外においては P-Ag はその周囲に見られる等質性物質の多少や、P-Ag の凝集の大きさに関係なく常に粒子状の形態を保っている。注射 1 週間以後に細胞外に棒状を呈する P-Ag が見出されることがあるが、後述の如く、この場合は同時に棒状の P-Ag をもつた食細胞の崩壊が、しばしば認められるので、一旦細胞内に摂取された P-Ag が細胞内で一定の処理をう

けた後、細胞の崩壊によつて再び細胞外に放出されたものと解釈される。このような P-Ag の形態上の特徴は、P-Ag が細胞による処理をうけているか否かを判定する上に重要な所見である。

注射後約30時間では、細胞外の膠原線維間には P-Ag 粒子と共に、小空胞、無構造物、線維素等が雑然と混在している。線維素は比較的電子密度の高い帯状の構造物として観察され、長軸に平行して束状に集合した幅約 50~100 Å の細線維状物からなっている。過マンガン酸カリ染色で、細線維長軸に直交する周期性の横紋構造が認められる (Fig. 10)。横紋の周期は 180~200 Å で、1 周期は約 100 Å の暗層と約 80 Å の明層からなっている。線維素には P-Ag 粒子が不規則に少数沈着している。

注射後 3~4 週には肉芽組織が形成され、細胞間には多数の新生された膠原線維が見出される。線維の直径は 100~600 Å である。線維には平均 640 Å の周期性の横紋が認められ、更に 1 周期あたり数本の Substriation が認めれる。時々線維の横紋に一致して P-Ag 粒子が周期性に沈着している像に接する (Fig. 11)。この場合、粒子は線維の横紋の中、最も電子密度の高い線条に好んで沈着する。P-Ag 粒子は約 50 Å の直径を有し、約 80 Å の間隔をもつて線状に並んでいる。上述の如く細胞間に認められる P-Ag 粒子の周囲には等質性物質が存在するのが常であるが、線維の横紋に付着する粒子だけは、その周囲に等質性物質をもっていない。

(2) 組織球

組織球はその機能的活性によつて、量的な差はあるが、一般に細胞質内のよく発達した滑面小胞体と H 顆粒の存在によつて特徴づけられることが梶川¹⁶⁾らによつて明らかにされている。著者の観察においても、この形態学的特徴と著明な P-Ag の貪食によつて組織球の同定は困難ではない。光顕的に認められた単核細胞は殆んど全部組織球と同定される。以下時間の経過に従つて認められた組織球の微細構造の変化を述べる。

a) 1~20時間

P-Ag 注射後20時間以前には、結合組織細胞の変性が著しいため、細胞の同定が困難なことが少なくない。これらの細胞では、P-Ag 粒子は細胞膜の表面に多数付着しているが、細胞内の貪食は殆んど認められない。

b) 30 時間

光学顕微鏡で認められた如く、注射後30時間に見出される組織球は発育初期の細胞と見なされるものが多

い (Figs. 2, 3)。この組織球は比較的小型で楕円形を呈し、細胞膜の皺襞形成は少ない。滑面小胞体は小空胞状をなし細胞の全域によく発達している。

粗面小胞体は短管状をなすが、時々部分的に嚢状に拡大しているものがある。しかし、粗面小胞体の吻合は乏しく、細胞質全域にわたる発達は認められない。遊離状の RNP 粒子は少数散在している。ゴルジ体は核周辺部に認められ、ゴルジ小胞に富む。糸粒体は管状の粗面小胞体に接近して存在している。H 顆粒は直径 0.2~0.5 μ で、細胞の中心域に少数散在性に認められる。

このような形態をとる組織球は、その後 1 週間目頃までの材料にも多少とも認められる。反応の初期には P-Ag 粒子を含む空胞 (貪食空胞) が少数認められるが、注射後 1 週間では、この細胞の中には多数の P-Ag 粒子で満たされた大空胞を有するものが認められる (Fig. 5)。

C) 60 時間

注射後60時間目では組織球の数は増加し様々な発育状態の細胞が認められ、P-Ag の貪食過程はこの時期に最もよく観察される。この時期の組織球の細胞の表面には多数の複雑な陥入や突出が見られる (Fig. 4)。突出した細胞膜には低電子密度の細胞基質のほか一般の小器官が認められず、小さな偽足と見なされる。P-Ag 粒子は処々細胞膜の表面に付着しており、細胞膜の陥入部では、粒子は陥入底部に接着している (Figs. 1, 2)。偽足の表面には P-Ag 粒子は殆んど認められなかった。細胞辺縁には小円形または嚢胞状の滑面小胞体が認められる (Fig. 4)。小胞体は細胞膜の陥入部に近接し、しばしば細胞膜に接着して存在する。時々、2, 3 個の小胞体が細胞膜直下から細胞内に向かつて列をなして並んでいる像に接する (Fig. 1)。この 1 列に並んだ小胞体の内腔に少数の P-Ag 粒子を認めることがある。細胞辺縁の細胞基質内に P-Ag 粒子が遊離状に存在している像には遭遇したことはない。これらの所見は、細胞外の P-Ag は細胞膜の陥入部が細胞質内にくびれこむことによつて、細胞内に摂取されることを示している (第 1 図 C)。このようにして P-Ag 粒子を摂取した小胞体はいわゆる貪食空胞となる。形成初期の貪食空胞の内容は殆んど空虚で P-Ag は空胞の内壁に位している。

この貪食空胞は時間の経過と共に次第に細胞中心域に見出されてくる (Fig. 3)。この間に貪食空胞の中に注目すべき変化が現われる。即ち貪食空胞の内面から内腔へ向かつて電子密度の比較的高い等質性または細顆粒状の物質が出現し、遂には空胞内を充滿する (第 1

図 D, Figs. 3, 4). このような貪食空胞は一つの内容をもった小体を形成するので **Phagosome** (Strsus⁴⁵⁾) と呼ばれる. 貪食空胞のこのような変化の経過中, 空胞の限界膜及びこれに接する細胞質には形態学的な変化は認められない.

Phagosome の内では, 空胞の内壁に付着していた **P-Ag** 粒子は次第に壁をはなれ, 等質性物質の増加と共に線状の配列をとり針状を呈する (第 1 図 E, Fig. 4, 5). 次いで太さが更に増加し棒状または一部板状に変形する (Figs. 3, 5). 強拡大で観察すると, この棒状の **P-Ag** は, 直径 $50\sim70\text{\AA}$ の粒子が約 10\AA の明るい間隙をもつて, 石垣状に密集していることが判る (Fig. 9).

Phagosome の内には等質性物質のほか, 小空胞または膜状物の断片を混じっているものがある. このような構造は注射後 1 週以後に多数に遭遇するので後に詳述する.

以上の如き貪食空胞, **Phagosome** の増加と共に他の細胞小器官にも様々な変化が認められる.

細胞質内の滑面小胞体は増加し, 大小の空胞として認められる. これに伴って **H** 顆粒もまた増大し, 直径 1μ に達する大小様々の **H** 顆粒が細胞質の全域に散在性に認められる (Fig. 4). **H** 顆粒は限界膜に包まれた等質性の高電子密度の内容を有し, 定型の場合は限界膜と内容物の間に約 100\AA の透明帯が存在するので, その同定は困難ではない. **H** 顆粒の内には **P-Ag** 粒子は見出されない.

粗面小胞体は比較よく発達し, 所々吻合し更に嚢状に拡大することがある. しかし粗面小胞体が細胞質を満たすほど増加することはない. 粗面小胞体には低電子密度の物質が認められるが, **P-Ag** は見出されない. ゴルジ体も増大し, ゴルジ小胞, 空胞及びゴルジ膜がよく認められる. ゴルジ体の周辺には時に “**Multivesicular body**” が認められる. これらの構造物の中にも **P-Ag** 粒子は見られない. 糸粒体も増加し, 大きさを増すが, 特記すべき著変は認められない.

d) 4 週

注射 1 週間以後には組織球の大部分には多数の **P-Ag** を飽食しているが, 同時に細胞質には様々な複雑な封入体が現われ, 小器官の構造は不明瞭となり, 細胞は次第に変性に陥ってくるものが多い.

細胞内には多数の大きな **Phagosome** が認められ, その内に **P-Ag** を充満している. **P-Ag** の大部分は既に棒状に変形し, 粒子状のものは稀である (Fig. 5). **P-Ag** が棒状に変形するに伴って, **Phagosome** 内を満たしていた等質性物質は漸次減少し, **Phagosome**

基質は再び空虚に見えてくる.

Phagosome の基質の内にミエリン様構造が出現することがある (Fig. 12). ミエリン様の層板は **Phagosome** 限界膜に接して現われ, 次第に内部に向かって増加し, **Phagosome** が同心円状のミエリン様構造物で満たされることがある. **P-Ag** はこの構造物の中心部に粒子状または針状をなして存在する. しかし **P-Ag** がミエリン様の膜に付着していることはない. 時には, **Phagosome** 内に多中心性に幾つかのミエリン様構造が形成されることがある. ミエリン様構造が多層状に発達している所では, 各層板は約 50\AA の間隔をとっている. 稀にミエリン様構造を示す封入体が **P-Ag** を含有していない場合がある. このような封入体はいろいろな解釈が可能である. **P-Ag** を含まない部分の断面である可能性が最も大きい. また, **H** 顆粒内にも二次的に同様なミエリン様構造が出現することがあるので²⁰⁾, **H** 顆粒の変形したものかも知れない. しかしこの時期には一般に **H** 顆粒は減少し大きさも小さいので, この可能性は少ないと思われる.

Phagosomeの中には大小の小空胞, 複雑な膜状物の断片または不定形の等質性物質の小塊が混在するものが少なくない (第 1 図 F, Fig. 6). このような封入体は一般に大きく且つ不整形である. 時々 **Phagosome** の限界膜が破綻し, 棒状または粒子状の **P-Ag** がその周囲の細胞基質内に遊離状に存在していることがある (第 1 図 F, Fig. 7). 遊離状の **P-Ag** が存在する細胞基質の電子密度は増加し, 周囲の滑面小胞体は不整形となり限界膜の輪廓が不明瞭となる. このような領域の周辺に時々, この領域を包被する如く一層の膜が形成されている像に接することがある. 恐らくこの膜が発育して, 変性した細胞質の領域を分画し, **P-Ag** と共に細胞小器官の断片を含む封入体が形成されるものと思われる. 上述の空胞や膜状物の断片を含む **Phagosome** の少なくとも一部はこのようにして形成された封入体と推定される.

多数の **Phagosome** を有する組織球では細胞質の小器官は減少し, 細胞は変性に陥いつていることを暗示している. 細胞基質は全般に電子密度が上昇し, 小胞体は著しく減少する. 時々, 脂肪顆粒や “**Multivesicular body**” が認められる. 細胞の変性が著しい場合には細胞質は多数の **Phagosome** のほか少数の糸粒体と空胞の断片が認められるにすぎないこともある. 糸粒体は膨化し **cristae** の数は減少, 糸粒体基質の電子密度が低下しているものが多い.

この時期には, 細胞外にしばしば細胞成分の断片が散在し, その間に棒状の **P-Ag** が見出されることがあ

る。恐らく、細胞の変性、崩壊に伴なつて、棒状に変形した P-Ag が細胞外に放出されるものであろう。時々、棒状の P-Ag が組織球の細胞膜の陥入底部に位していることがある (Fig. 8)。また、数個の棒状の P-Ag を含む空胞を少数認める組織球に遭遇する。このような像は細胞外に放出された棒状の P-Ag の再貪食を示すものと解釈される。その過程は粒子状の P-Ag の貪食過程と同様であるが、貪食空胞内には、もはや等質性物質は出現しない。

次に組織球の貪食と比較するために線維芽細胞と偽好酸球の態度について記載する。

(3) 線維芽細胞

光顕の所見で認められた如く、注射後 1 週以前の時期では定型的な線維芽細胞に遭遇することは少なく、時に炎症の周辺部に認められるにすぎない。この時期の線維芽細胞は紡錘形を呈し、嚢状に拡大した粗面小胞体が細胞質を満たしている。粗面小胞体に近接して橢円形ないし円形の糸粒体が認められる。糸粒体の *crisfae* は全般に少なく且つ基質の電子密度は低い。細胞中心域にはゴルジ体が認められる。ゴルジ体は多数のゴルジ小胞、2~3 個のゴルジ空胞からなり、ゴルジ膜の発達は乏しい。時々、直径 $0.1\sim0.3\mu$ の H 顆粒に類似した小体が少数認められることがある。細胞基質内には遊離状の RNP 粒子が数個の小集塊となつて散在している。また、細胞基質内に直径 $50\sim80\text{\AA}$ の細線維が認められることがある。核は橢円形で、陥凹は比較的少ない。核膜は二重構造を示し、その外側膜の細胞質側には RNP 粒子が附着しており、外側膜の一部は細胞質中へ突出している。核膜の所々には、これを貫通する直径 $400\sim600\text{\AA}$ の細孔が認められる。

時々、線維芽細胞の細胞膜に複雑な陥入が認められる。稀にこの陥入底部に少数の P-Ag 粒子が附着し、更に細胞膜に近接した滑面小胞体の内に P-Ag 粒子を認めることがある。

P-Ag 注射後 1 週間目から壊死巣の周辺に肉芽組織が次第に増殖し、定型的な線維芽細胞が多数に観察される。線維芽細胞には小型の橢円形細胞から、大型の紡錘形細胞まで種々の形を呈するものが認められる。小型の線維芽細胞では管状あるいは層状に配列した粗面小胞体が細胞中心域に認められる。大型の線維芽細胞では、その細胞質は著明に発達した粗面小胞体で満たされている (Fig. 13)。管状あるいは層状に発達した粗面小胞体は互いに吻合し、更に嚢状に拡大していることも少なくない。腔内には電子密度の低い無構造物または細線維状物をいれている。粗面小胞体の發育

に比して、滑面小胞体は乏しく、小空胞状をなして散在しているにすぎない。糸粒体はしばしば粗面小胞体と非常に近接して存在する。粗面小胞体が管状あるいは層状構造を示す場合には、糸粒体の *Cristae* は長軸に直交ないし、斜交叉の状態にあり糸粒体基質の電子密度も中等度を示す。しかし、粗面小胞体が嚢状に拡大する場合には、*Cristae* は周辺から放射状に並び、糸粒体基質の電子密度も低い。ゴルジ体は核周辺でよく発達し、多数の小胞とゴルジ膜、空胞からなっている。

線維芽細胞は時々、組織球と密接して存在する。組織球の内には前述の如く多数の P-Ag 貪食が認められるが、それに隣接する線維芽細胞の細胞質内には、P-Ag が殆んど見出されない。例外的に、線維芽細胞にも P-Ag を含む貪食空胞が認められることがある。主として細胞中心域に認められ、直径は平均 0.6μ で数は少なく高々 1~3 個を認めるにすぎない。この空胞の内には中等度の電子密度を持つ細顆粒状ないし等質性の物質や小空胞と凝集した P-Ag 粒子が認められる (Fig. 13)。その形態は組織球において認められた Phagosome と同一である。一部の P-Ag 粒子は部分的に棒状に変形されていることがある。

(4) 偽好酸球

偽好酸球は一般に崩壊するものが多く、P-Ag の貪食過程を検討するには、実験条件が適当ではないが、注射後 10 時間では比較的よく、偽好酸球の形態が観察された。しかし、壊死巣では、様々な変性が見られ、細胞全体が縮小し、細胞質の電子密度が全般に高まり、小器官の識別が困難なもの、少数の顆粒以外に小器官が認められるもの、細胞質全体が空胞状を呈しているものが多い。変性した偽好酸球には貪食は全く認められない。

壊死巣周辺においては、微細構造が保たれた偽好酸球が、かなり多数に認められる。偽好酸球の辺縁には、管状または舌状の偽足が多数に認められる。偽足内の細胞質は全般に電子密度が低く、少数の遊離状の RNP 粒子を認めるにすぎない。細胞質には限界膜で包まれた特殊顆粒が、多数散在している (Fig. 14)。この顆粒は形態学上、2 種類に大別される。ここではこれを A 顆粒、B 顆粒と呼び分けることにする。A 顆粒は数が少なく、ほぼ円形で、直径 $0.08\sim0.6\mu$ である。限界膜内には、緻密な細顆粒物質が充満しており電子密度は高い。この内容物と限界膜との間は約 100μ 幅の明帯で隔てられている。B 顆粒は A 顆粒に比し遙かに多く、橢円形ないし不正円形で、直径 $0.3\sim1\mu$ である。限界膜は一層の膜として観察されることが多

いが、強拡大では80Å幅の二重膜構造を認めることがある。B顆粒は限界膜と内容物との間にかなり広い不規則な間隙が認められることが多い。内容は等質性または細顆粒状で、その電子密度はA顆粒よりやや低い。

糸粒体は細胞基質内に散在している。直径は0.2～0.4μで楕円形ないし短棒状を示すものが多い。時には、長棒状のものが認められ、その長径は1.6μに達する。糸粒体のCristaeの多くは、長軸に直交しており、基質は中等度の電子密度を示す。

RNP粒子は少数ながら細胞質基質中に散在する。小胞体はRNP子粒を付着しないものが、相当数認められ、形は円形ないし楕円形を示す。また、小管状あるいは円形の粗面小胞体も少数認められる。小胞体の内容は共に無構造で電子密度は低い。ゴルジ体は核の近傍に認められるが、一般に小さい。大部分はゴルジ顆粒からなるが、一部に少数のゴルジ膜と小空胞が認められる。核は数個に分葉して細胞の中心部に存し、各々は粗な陥入を示す。核膜は比較的滑らかな二重膜として認められる。核質内には細顆粒が充満している。一部のものでは、辺縁で密に、中心部では粗に存在している。明瞭な核小体は認められない。

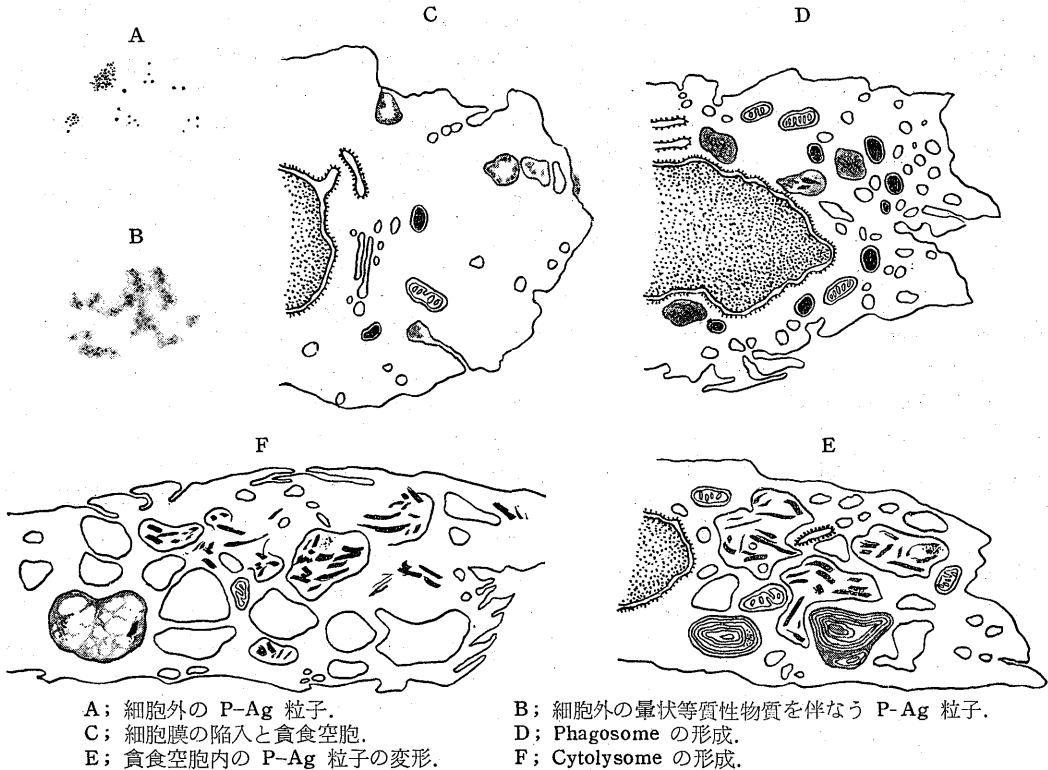
偽好酸球のP-Ag貪食は次のような過程によって行なわれることが観察された。まず、P-Ag粒子の凝集塊の辺縁の一部が、偽好酸球の表面から突出する2つの偽足によってはさまれる。相対する偽足の先端は、時に非常に接近しており、更には両者の先端が癒合してできたと見られるアーケードを作っていることがある。ここで貪食物を取り囲む膜は、細胞膜から離断され、P-Ag粒子を含む細胞質内の空胞を形成する。細胞膜から分離した空胞は、ついには細胞質の中心域に見出される。空胞内のP-Ag粒子は、空胞限界膜とかなり隔たりを有し、この間には低電子密度で、殆んど空虚に見える。

P-Ag粒子のその後の運命については、貪食を示す偽好酸球が少ないこと、並びに注射後30時間目までに、殆んど全部の偽好酸球は既述の如き変性像を示すことから、P-Agの変化過程を追求することは非常に困難である。ただ、まれに30時間以後において、変性した偽好酸球の空胞内に棒状に変形したP-Agが見出されることがある。

考 按

(1) 細胞外におけるP-Agの形態

第1図 組織球のP-Ag貪食過程



皮下組織に注射された P-Ag は 1 時間後には大部分が細胞外に存し、直径 100~800 Å の粒子として観察される。このような粒子は当然、相当数の p-Ag が会合してミセルを形成していると見なければならない。この粒子はしばしば直径数 μ に達する凝集塊を作っている。恐らく、この凝集には組織液や滲出液が関与しているものであろう。例えば、ゼラチンコートをした墨汁は水で稀釈すると均等に分布するが、血清を加えると急速に凝集する事実がある²⁰⁾。また、生体染色色素が血漿蛋白と容易に結合することが実証されている¹⁴⁾。

注射された P-Ag は 10 時間以後、中等度の電子密度の等質性物質で包まれている。P-Ag の貪食はこのような状態で行なわれると考えられる。これ以前の時期では凝集した P-Ag 粒子が細胞表面に付着しているが、貪食は行なわれていない。この等質性物質の本質は明らかではないが、恐らく蛋白性の物質ではないかと想像される。小島ら²¹⁾は腹腔食細胞の墨粒貪食実験において、投与前に墨汁を蛋白分解酵素で処理すると墨粒子は細胞周囲に夥しく集積はするが貪食されないという成績から、貪食が行なわれるためには被貪食物が蛋白と結合することが必要であると結論している。P-Ag は元来蛋白を含む異物ではあるが、体液によつて何らかの処理を受けた後、貪食されやすい状態に変化するものと思われる。

P-Ag 粒子が膠原線維の横紋に一致して沈着している所見は興味がある。in vitro で鍍銀された膠原線維においては銀粒子が線維の横紋に一致して沈着することは既に知られた事実である¹⁸⁾⁴¹⁾。この際は、鍍銀処理の際に行なわれる過ヨード酸が線維の多糖体を酸化して生ずるアルデヒド基が銀塩を還元する結果、金属銀の沈着が起こると説明されている¹⁸⁾。P-Ag 注射の際に見られる線維の横紋に粒子が沈着する状態は in vitro の成績と類似しているが、その機序は明らかではない。線維素も膠原線維と類似した横紋を示すが、P-Ag 粒子は全く不規則に沈着している。従つて、膠原線維における粒子の沈着は単なる吸着ではなく、線維の横紋に一致して「好銀性」をもつ何らかの物質が存在することを暗示している。

(2) P-Ag の細胞内摂取

貪食の過程は、異物の細胞膜への吸着、細胞内への摂取及び細胞内における消化の 3 つの段階に分けて考えることができる。前述の如く、細胞外の P-Ag は等質性物質を伴なつてまず細胞膜の表面に付着する。このように異物が細胞膜に付着すること、また、後述の如く細胞膜から形成される貪食空胞の内壁に異物が密

着していることから、貪食過程には異物が細胞膜に吸着することが必要であると考えられる。しかし、吸着の機序については明らかではない。Brandt ら³⁾はアメーバがフェリチンを貪食する際に、アメーバの原形質膜の表面に無構造の物質からなる層が形成され、フェリチンはまずこの層に付着することを観察した。組織球の場合は P-Ag 粒子が付着した細胞膜には形態学的に変化は認められない。Bennett²²⁾は細胞膜に被貪食物質のイオンや蛋白分子を結合する特殊な“結合部 binding site”を仮定している。また、細胞膜における静電氣的吸着を重視する学者⁴⁰⁾もあるが、これらの諸説はすべて臆説の域を出ていない。

細胞膜に付着した異物が細胞内に摂取される様式については 2 つの過程が考えられる。一つは、細胞膜の明らかな形態学的変化を伴わない異物のとりこみである。この現象は一般に拡散による摂取と考えられている。田中⁴⁷⁾は生体染色色素は拡散によつて細胞膜を通過し、細胞質の“分離体 (Segresome)”内に凝集することを観察した。Moore ら³²⁾はウサギ静脈内ヘデキストラン鉄コロイドを注射した場合、この物質が肝の Kupffer 細胞、脾静脈洞内皮の細胞質に拡散によつて摂取されることを報告している。一般に、拡散によつて摂取される場合は、異物が小さいことが必要である。田中⁴⁰⁾はいろいろな物質の大きさとその細胞内摂取の関係を精査し、50 Å 以下の物質は拡散によつて細胞内に摂取されることを論じている。P-Ag 粒子はその大きさから見ても、拡散によつて細胞質内に侵入することは困難である。実際、細胞周辺の細胞基質内に遊離状に存在する P-Ag 粒子は決して見出されない。

異物摂取の第二の方法は、細胞膜の形態学的変化を伴うものである。これには、異物に対して細胞質が積極的に延長し、これを包みこむ場合と、細胞膜が陥入して異物を取りこむ場合が区別される。前者は古くから知られた偽足による貪食 (Phagocytosis) であり、後者は貪飲 (Pinocytosis-Lewis) と呼ばれる。皮下組織球⁵⁰⁾、血管内皮³⁹⁾、胆管上皮⁵¹⁾では異物の摂取は主として貪飲によつて行なわれ、白血球³⁹⁾⁴³⁾、腹腔食細胞⁴⁸⁾は偽足によつて異物を摂取するとされる。肺胞食細胞では一部は貪飲、一部は偽足による貪食が行なわれることが観察されている²³⁾。

千田⁴³⁾の研究によれば偽足の形成には ATP サイクルによつて供給されるエネルギー消費が必要であるという。一方、Krenis & Strauss²⁷⁾によれば白血球が Polystyrene latex を貪食する場合、粒子の大きさが 8,140 と 11,710 Å のものでは酸素の消費が著しく増加

するが、880 と 1,880 Å の場合は酸素消費の増加は起こらないことを報告している。従つて、異物の摂取が貪食によるか、または貪飲によるかは食細胞の種類によるのみならず異物の大きさによつても左右されると思われる。一般に、貪食は有形物質の摂取に対して、貪飲は液体成分の摂取に対して行なわれる現象と定義されているが、電顕的な観察によると、小さな有形物質では必ずしも偽足形成がなくても貪飲と同様の過程で摂取されることが報告されている¹⁰⁾⁵⁰⁾。偽足は電顕的に細胞質の細長い突起として認められ、その部の細胞質は稀薄な等質性の細胞基質よりなり、小胞体や糸粒体等の小器官は存在しない。貪飲の場合は細胞膜の単純な陥入として認められ、その周囲の細胞質には著変がないのが常である。しかし、このような貪食と貪飲は形態学的には種々の段階の移行が認められ、両者は本質的に同一の現象であると考えられる学者も少なくない¹²⁾。

組織球の細胞表面には時々小器官の存在しない短かい突起が認められ、これは小さな偽足と見なされる。小野江 & 新井³⁷⁾は墨粒貪食実験において、墨粒が肝類洞内皮の偽足によつて摂取されることを観察している。しかし、著者の観察範囲では、組織球の偽足の間に P-Ag 粒子が存在している像には遭遇しなかつた。P-Ag 粒子は平滑な細胞表面、または細胞膜の陥入底部に認められた。この所見から判断すると、組織球においては P-Ag の摂取は貪飲と同様な過程によつて行なわれると考えられる。

細胞膜の陥入が起こる機序については今日不明である。アメーバによる貪食実験で溶液中の蛋白がアメーバの Pinocytosis を惹起する刺激となるという報告があり、また、細胞膜に対する抗体蛋白を作用させると腹腔腫瘍細胞の細胞膜の皺襞形成が増加することが電顕的に観察されている⁴⁾。しかし、これらの要因が組織球の貪食過程においても作用しているか否かは疑問である。

(3) 貪食空胞と Phagosome

a) 貪食空胞の形成

細胞膜に吸着した P-Ag 粒子は細胞膜の陥入と共にその底部に位し、次いで陥入部の両側の細胞膜の融合によりくびれ切れた細胞内の小胞の内に摂取されることになる。この小胞は形態学的には滑面小胞体と同一であるが、内腔に貪食物質を容れているので貪食空胞と呼ばれる。貪食空胞は時間の経過と共に次第に細胞中心域に見出される。限界膜に包まれた内容が細胞内を移動する現象は、物質の細胞内運搬の普遍的な方法であると思われる。例えば、Pappas & Tennyson³⁹⁾

は種々のコロイド粒子が毛細血管を通過する場合には、コロイド粒子は毛細血管内皮の小胞に摂取され細胞質内を移動して周囲結合組織へ運搬されることを電顕的に観察している。このような現象は Bennett²⁹⁾ の“Membrane flow”の概念によれば、膜の一部に崩壊と新生が起こり、空胞内容が膜に包まれたまま細胞質内を移動すると説明される。

b) Phagosome の形成

細胞周辺部の貪食空胞においては P-Ag 粒子は空胞の内壁に付着しているが、空胞が細胞中心域に移動するに従つて P-Ag は空胞の壁を離れ、空胞内には中等度の電子密度をもつ等質性物質が出現し、遂には空胞内を満たすに至る。このような貪食空胞は、Straus⁴⁰⁾ がラット静脈内へ注射された異種蛋白が種々の体細胞内で顆粒状に分離されることを光顕的に認め、Phagosome と命名した顆粒に相当すると考えられるので、本論文でも Phagosome という名称を用いた。貪食空胞内に同様な等質性物質が出現することは、他の様々な貪食実験でも認められている。例えば、肺貪食細胞による墨粒²³⁾、皮下組織球の鉄コロイド⁵⁰⁾、Hela 細胞による金コロイド¹⁰⁾、腹腔内皮細胞による硫酸水銀、二酸化トリウムの貪食実験³³⁾においても貪食空胞内に等質性物質が出現することが観察されている。更に、Goodman ら⁹⁾は白血球によるブドウ球菌貪食に際し、貪食空胞内で変性したブドウ球菌の周囲に微細粒子状の等質性物質が出現することを述べている。同様に、Nelson ら³³⁾は E. coli による実験的髄膜炎における白血球貪食空胞内に等質性物質が出現することを認め、これを“lysosomal material”と呼んでいる。更に殆んど非刺激性と考えられる Polystyrene latex 粒子の貪食空胞中にも同様な等質性物質が集積してくることが報告されている⁴⁰⁾。これらの観察結果を総合すると、貪食空胞内における等質性物質の出現は、食細胞や被貪食物質の種類に拘らず貪食空胞一般に共通した現象と見なされる。

c) Phagosome の構成と既存の細胞小器官との関係

Phagosome は上述の如く、限界膜とその内に含まれる等質性物質と貪食された P-Ag からなっている。限界膜は Phagosome の形成過程から明らかな如く、細胞膜から誘導された膜系であることは疑問の余地がない。Karrer²³⁾は肺貪食細胞の貪食空胞の限界膜が細胞膜と同様ないわゆる Unit membrane からなっていることを報告し、他の多数の貪食実験においても貪食空胞の限界膜と細胞膜との形態学的差異は認められていない。

Phagosome 内に出現する等質性物質の本態について

ては不明な点が多い。Nelson らは *E. coli* による実験的髄膜炎において、白血球と大食細胞に含まれる **Phagosome** を比較したところ、白血球の食食空胞内には少量の等質性物質が認められるにすぎないが、細菌の消化は速やかに行なわれ、一方、大食細胞の食食空胞内には大量の等質性物質が出現するにも拘らず細菌の消化は緩慢に起こることを認めている³³⁾。Nelson らはこのデータに基づき、白血球に見られる等質性物質は大食細胞のそれに比して強力な、または高濃度の消化酵素が含まれていると推定している。

最近、生化学的にまたは組織化学的に **Phagosome** 内に蛋白、酸性ムコ多糖体、脂質⁷⁴⁾ 及び高濃度の酸フォスファタースが証明されている⁵⁾。この中、酸フォスファタースの存在は電子顕微鏡的にも確認されている。**P-Ag** を食食した **Phagosome** の場合、時間の経過に従って等質性物質の中に定型的なミエリン構造が認められることは、この中にリポ蛋白が存在していることを推定させる。この構造は **Stoeckenius**⁴⁴⁾ が磷脂質で作ったミエリン様構造や、**Miller**²⁹⁾ が報告したマウス細尿管上皮内に食食されたりポ蛋白が作るミエリン様構造と非常に類似しているからである。

Phagosome 内の等質性物質がいかんして形成されるかについても確実なデータは得られていない。**Phagosome** の増加と共に粗面小胞体も増加する傾向があるが、同様な所見を **Karrer** は肺食細胞の食食過程において観察し、粗面小胞体の増加は食食物質を消化に必要な酵素の合成と関係があることを推定している²³⁾。しかし、粗面小胞体と **Phagosome** の間には構造的な連絡は認められていない。また、**P-Ag** は決して粗面小胞体には見出されないの、粗面小胞体が **Phagosome** の内容の形成に直接関係をもっているか否かは疑問である。

食食空胞が多数に形成される時期にはゴルジ体も増大する。**Kuff** と **Dalton** は生化学的及び電顕的に酸フォスファタース、磷脂質をゴルジ野に証明している。小胞系とゴルジ体は構造上密接に関係し、両者間にはしばしば内腔の連絡が認められることが報告されている¹⁵⁾²⁰⁾。従って、ゴルジ体が **Phagosome** の内容の形成に何らかの関係を もっているかも知れないことが予想される。しかし、著者の観察範囲では **Phagosome** がゴルジ野に近接して存在することはなく、それがゴルジの膜系から誘導されると考えるべき所見は得られなかった。

組織球の特徴的な小器官の一つに **H** 顆粒がある。梶川¹⁷⁾ は組織球に限界膜で包まれた高電子密度の等質

性の内容をもつ小体を認め、この存在は組織球と他の結合組織細胞とを区別する重要な形態学的特徴であるという見地から、この小体を **H** 顆粒 (**Histiocyte granule**) と呼んだ。最近、梶川²¹⁾ によつて、この小体は組織球の中心域に存する滑面小胞体の内に等質性物質が蓄積することによつて形成されることが明らかにされ、恐らく組織球の代謝産物の処理にあずかる構造物であろうと推定している。

H 顆粒と **Phagosome** は後者が **P-Ag** を含んでいることを除けば、類似した形態をもつが、前者は定型の場合に限界膜と等質性内容の間に特徴的な透明帯を有することによつて、**Phagosome** と区別される。**H** 顆粒は **Phagosome** が増加する頃と同じ時期に、細胞内に多数に認められるが、**H** 顆粒内には決して **P-Ag** 粒子は見出されない。**Karrer**²³⁾ も肺食細胞の墨粒食食実験において、食細胞に存する **H** 顆粒と同一の形態の顆粒内には墨粒は存在しないことを述べている。この所見は、**H** 顆粒は外来性の食食物質の存在によつて形成されるものでなく、**Phagosome** とは別個の発生と意義をもつものであることを示している。

以上の如く、**Phagosome** は食食空胞内に特定の等質性物質が蓄積することによつて形成されるのであるが、その発生過程において既存の小器官と少なくとも直接の構造的な連絡は認められないのである。**Goodman** ら⁹⁾ はブドウ球菌の食食空胞は周囲の細胞質から何らかの物質を引き出して等質性の内容物を形成すると考えている。しかし、既述の如く、食食空胞の限界膜には特別な構造上の変化は認められず、また、空胞周囲の細胞基質内にも著変は見出されないの、**Goodman** らの主張はそのまま肯首することはできない。

著者の観察範囲では、**Phagosome** 内の等質性物質の起源を確定することはできないが、他の小器官と構造上の関係がない点から考えて、この物質の形成には食食空胞の膜が何らかの役割りを持つものではないかと想像される。

d) 食食された **P-Ag** の運命

Phagosome 内の **P-Ag** は時間の経過と共に、線状に並び、更に太い棒状物に変形する。高倍率で観察すると、棒状の **P-Ag** は規則正しく密に配列した粒子よりなつてていることが判る。この粒子は食食初期にみられる粒子より小さく且つ大きさがほぼ一定(直径50~70 Å)である。このような **P-Ag** の変形は **Phagosome** 内に等質性物質が蓄積された場合のみ認められ、棒状の変形が完了すると等質性物質が次第に消失し、更に、一旦棒状に変形した **P-Ag** が再食食される場合には食食空胞内に等質性物質が出現しない事実を

総合して考えると、P-Ag の変形には等質性物質が重要な役割りをなしているものと思われる。P-Ag のこのような変形は Phagosome における一つの消化処理の過程と見なすことができる。

Phagosome 内の等質性物質が一般に重金属と結合しやすい性質があることは幾つかの実験的根拠があげられている。重金属の電子染色によつて、この物質の電子密度が上昇することはよく知られている⁴⁰⁾。Gedigk と Pioch は光顕的に種々の金属コロイドがこの物質内に沈着することを認めている⁷⁾。また、Wessel と Gedigk⁵⁰⁾ は大食細胞に貪食された鉄は貪食空胞 (Siderosome) 内で糸状のミセルからフェリチンのミセルに変形することを観察している。この成績は等質性物質に沈着した重金属はその内に含まれる物質によつて、新しい化合物に作り変えられることを示している。Phagosome 内の P-Ag においてもこれと類似した過程が行なわれるものと思われる。

Phagosome の内には時々顆粒状小空胞または膜状物の断片を包含しているものがある。このような構造の形成についてはいろいろな可能性が考えられる。梶川ら²¹⁾はH顆粒の内に、二次的変性として、小空胞、顆粒またはミエリン様構造物が出現することを報告している。H顆粒と Phagosome は既述の如く、異なった形成過程をもつ構造物であるが、いずれも物質の細胞内消化に関与する構造であり、その消化処理の機構はかなり類似したものがあると考えられている²¹⁾。従つて、Phagosome 内に見られる顆粒状、空胞状、膜状の構造物は P-Ag 処理の過程中に産生された物質である可能性がある。

一方、P-Ag を多量に摂取した空胞の限界膜が破綻し、P-Ag が周囲の細胞基質内に放散していることがある。特に P-Ag が粒子状である場合にはその部分の細胞質に変性が現われてくる。細胞質の一部が生理的または病的に変性を蒙つた場合に、その領域が局所で新生される膜によつて包被されることが報告されている。例えば、蛋白合成阻害剤を投与された動物の脾¹³⁾、Triton W-1339³⁴⁾、Glucagon¹⁾ で処理された動物の肝等において、小胞体、糸粒体その他の細胞基質や膜系の断片を含む大型、不整形の封入体が発生することが観察されている。この種の封入体は変性した細胞質の一部が膜によつて分画されたものと解せられ、“Cytolysome”と呼ばれている³⁴⁾。著者の観察においても、同様な機序で形成される封入体が存在し得ると思われる。特に大型不整形の封入体で、内に P-Ag と共に多数の空胞や不定の膜様物、顆粒状物を含むものは Phagosome の破綻により細胞質の中に放出された

P-Ag が細胞質の限局性変性を惹起し、その領域が膜によつて分画されることによつて形成された一種の“Cytolysome”と考えられる。このような現象は細胞質内に起つた変性がより拡大するのを防止する細胞内の一つの反応と解釈される。

e) 貪食能から見た組織球の特性

組織球は既述の如く、多数の滑面小胞体を有しているが、生理的にはこの小胞体の一部は Pinocytosis、一部は細胞質内の代謝産物の分離によつて形成されると考えられている²¹⁾。細胞の機能が亢進した場合は、滑面小胞体の内に代謝産物を消化処理する物質が増加してH顆粒が形成されるとされている。有形の異物が組織環境に存在するときは、組織球はこの異物の処理にあたるわけである。異物が非常に大きい場合には、組織球は異物巨細胞となり細胞膜全体でこれを包被し、正常の環境から異物を遊離しようとする。これは光顕的に異物反応としてよく認められる現象である。異物が小さい場合には、細胞膜の一部がこれを包みこみ貪食空胞を形成し異物の処理にあたる。異物が非常に小さく、拡散によつて細胞内に侵入する場合、あるいは何らかの原因で内因性の異物が細胞内に発生した場合には局所で新生する膜によつて、これを包被分離するのである。細胞の障害が更に広範囲に広がると、この部分は細胞質から膜に包まれたまま離断される¹¹⁾。これは光顕的に clasmotosis (細胞断裂) として知られている現象に対応する。

以上の如く、生理的、病的刺激に対して、組織球が示す形態学的特徴は、膜系によつて外来性または内因性の異種物質を分離することにあり、この分離現象は異種物質の大きさ、細胞の障害の程度によつていろいろな規模で行なわれるということができるのである。P-Ag の貪食過程において観察された細胞膜の陥入、貪食空胞、Phagosome、Cytolysome の形成等はいずれも組織球のもつこのような膜系の活動の表現に外ならない。

(4) 線維芽細胞による貪食

増殖した線維芽細胞においては細胞膜に多数の陥入が見られ、その底部に少数の P-Ag 粒子が付着していることがある。更に、Phagosome の形成が組織球に比し非常に僅かではあるが認められる。また、Phagosome 内でも P-Ag は粒子状から棒状に変形されることが観察される。しかし、ミエリン様構造物の出現や Cytolysome の形成は認めることはできなかった。線維芽細胞は組織球と対照的に滑面小胞体に比し粗面小胞体の発育が非常に良好であるが、組織球における同様に粗面小胞体の中には P-Ag は決して見出されな

い。以上の所見は、線維芽細胞にも僅少ではあるが貪食能が存在し、その過程は組織球におけると同様であることを示している。

線維芽細胞と組織球の異同に関しては、古くから多くの議論があり、光顕的研究では両者の移行を主張する考察も少なくない³¹⁾⁴²⁾。

電顕的研究によると、線維芽細胞では粗面小胞体の発育が良好で、特に細胞周辺部に微細なフィラメント状物質の存在が特徴的であるとされる¹⁰⁾⁵²⁾。この形態は滑面小胞体の発育とH顆粒の存在によって特徴づけられる組織球とは明らかに区別される。様々な刺激状態においても、この両者の特徴は保たれているので線維芽細胞と組織球は別個の分化をとげた異種の細胞であるという意見が有力である¹⁰⁾⁵²⁾。

しかし、胎生期¹⁹⁾や腫瘍³⁶⁾の如き未熟な間葉細胞では、これらの特徴が失われ、両者の区別は困難になる。梶川の研究によれば²⁰⁾、滑面小胞体と粗面小胞体は共通の篩状をなす膜系から分化化すると考えられている。従つて、分化した線維芽細胞において膜系の一部には組織球と同様な貪食に関係する性質が残っていると考えられ、線維芽細胞に見られた軽微なPhagosomeの形成はこのような膜系の機能によると解釈すべきであろう。

(5) 白血球による貪食

白血球の貪食については偽足により異物が摂取されるところの研究は多い²⁵⁾⁴³⁾⁵³⁾。偽好酸球によるP-Ag貪食の際には偽足によつてP-Agが取り囲まれ、これが細胞質内へ巻きこまれる像が観察された。この点は、細胞膜の陥入によりP-Agを取りこむ組織球の貪食とはかなり異なつた所見のように思われる。この相違は恐らく絶えず偽足運動を営む偽好酸球の特性に起因するものであろう。

組織球と白血球におけるPhagosomeの差異、既存の顆粒とPhagosomeとの関係についてはP-Agを容れた貪食空胞自体が非常に稀であるので言及することができない。これはP-Agによつて白血球が速やかに変性や崩壊を起すためであると思われる。しかし、稀に貪食空胞内に棒状に変形したP-Agが認められるので、貪食されたP-Agは組織球におけると類似の処理をうけるものと推定される。

結 論

ウサギの背部皮膚にプロテイン銀を注射し、組織球による貪食過程を電子顕微鏡的に観察し次の結論を得た。

1. 注射されたプロテイン銀は細胞外では100~800

Åの粒子として存在し、貪食される場合には滲出液または組織液に含まれる蛋白と結合していると考えられる。

2. 組織球の細胞膜に吸着したプロテイン銀は、細胞膜の陥入が細胞内へ離断して小胞(滑面小胞体)となることによつて細胞内へ摂取され、貪食空胞を形成する。

3. 貪食空胞内には、等質性物質が蓄積し、一つの体(Phagosome)を形成する。この小体の形成には、既存の小器官が直接関係をもっていると思うべき所見は得られない。

4. Phagosome内の等質性物質の存在により、粒子状のプロテイン銀は棒状に変形する。この棒状のプロテイン銀は密に配列した直径約50~70Åの銀粒子からなつている。プロテイン銀粒子のこのような変形はPhagosomeによるプロテイン銀の処理過程の表現と見なされる。

5. 貪食されたプロテイン銀がPhagosomeの限界膜の破綻によつて細胞質内に放出されると、細胞質は局所性の変性に陥り、この部分は新生された膜によつて包被され複雑な内容をもつ封入体("Cytolysome")が形成される。

6. 貪食過程において組織球に見られる様々の膜系の変化は、外来性または内因性の異物を分離しようとする組織球のもつ特徴の表現と解釈される。

稿を終るに臨み、渡辺教授の御校閲並びに、梶川助教授の御指導に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Ashford, T. P., & Porter, K. R. : J. Cell Biol., 12, 198 (1962).
- 2) Bennett, H. S. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 2 (Suppl.), 99 (1956).
- 3) Brandt, P. W., & Pappas, G. D. : J. Cell Biol., 15, 55 (1962).
- 4) Easton, J. M., Goldberg, B., & Green, H. : J. Cell Biol., 12, 437 (1962).
- 5) Essner, E. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 7, 329 (1960).
- 6) Felix, M. D., & Dalton, A. J. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 2 (Suppl.), 109 (1956).
- 7) Gedigk, P. & Pioch, W. : Beitr. Pathol. Anat., 116, 124 (1956).
- 8) Gieseck, R. : Beitr. Pathol. Anat., 128, 259 (1963).
- 9) Goodmann, J. R., Moore, R. E. & Baker, R. F. : J. Bact., 72, 736 (1956).
- 10) Harford, C. G., Hamlin, A. & Parker, E. : J. Biophysic. Biochem. Cytol.,

- 3, 749 (1957). 11) 広野了徹 : 十全会誌, 63, 245 (1959). 12) Holzer, H. : Ann. M. Y. Acad. Sci., 78, 524 (1959). 13) Hruban, Z., Swift, H., & Wissler, R. W. : J. Ultrastruct. Rec., 7, 273 (1962). 14) Jancso, M., Jancso-Gabor, A. : Acta Physiol. Hung., 3, 537 (1952). 15) 梶川欽一郎 : 日本気管食道学会報, 14, 1 (1962). 16) 梶川欽一郎 : 最新医学, 17, 1047 (1962). 17) Kajikawa, K., & Hirono, R. : J. Electronmicrosc., 8, 50 (1960). 18) 梶川欽一郎 : 十全会誌, 59, 277 (1957). 19) Kajikawa, K. : J. Electronmicrosc., 10, 131 (1961). 20) Kajikawa, K. : J. Electronmicrosc., 印刷中. 21) 梶川欽一郎 : 網内会誌, 3, 83 (1963). 22) Karnowsky, M. J. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 11, 729 (1961). 23) Karrer, H. E. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 7, 357 (1960). 24) 小島 瑞 : 最新医学, 17, 194 (1962). 25) 近藤慶一 : 阪大医学雑誌, 11, 3291 (1959). 26) Kushida, H. : J. Electronmicrosc., 10, 16 (1961). 27) Krenis, L. J., & Strauss, B. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 107, 748 (1961). 28) Lawn, A. M. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 7, 197 (1960). 29) Miller, F. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 9, 157 (1961). 30) Millonig, G. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 11, 736 (1961). 31) Moellendoff, W. : Z. Zellforsch., 3, 503 (1926). 32) Moore, R. D., Humaw, V. R., & Schoenberg, M. D. : J. Ultrastr. Res., 5, 244 (1961). 33) Nelson, B., Blinzinger, K., & Hager, H. : J. Neuropathology and experimental Neurology, 21, 155 (1962). 34) Novikoff, A. B., & Essner, E. : J. Cell Biol., 15, 140 (1962). 35) Odor, D. L. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 2 (Suppl.) 105 (1959). 36) 奥野史朗 : 十全会誌, 69, 237 (1963). 37) 小野江為則 & 新井俊二 : 最新医学, 17, 1033 (1962). 38) Palade, G. E. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 2 (Suppl.), 85 (1956). 39) Pappas, G. D., & Tennyson, V. M. : J. Cell Biol., 15, 227 (1962). 40) Schoenberg, M. D., Gilman, P. A., Mumaw, V., & Moore, R. D. : Experimental and Molecular Pathology, 2, 126 (1963). 41) Schwarz, W. : Z. Zellforsch., 38, 78 (1953). 42) 関 正次 : 満洲医学, 37, 813 (1942). 43) 千田信行 : 最新医学, 17, 176 (1962). 44) Stoeckenius, W. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 5, 491 (1959). 45) Straus, W. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 5, 193 (1959). 46) Tanaka, H. : Ann. Report Inst. Virus Res. Kyoto Univ., 4, 118 (1961). 47) 田中春高 : 最新医学, 17, 206 (1962). 48) 牛場大蔵 : 最新医学, 17, 187 (1962). 49) Watson, M. L. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 4, 475 (1958). 50) Wessel, W., & Gedick, P. : Virchow's Arch. Path. Anat. 332, 508 (1959). 51) Yamada, E. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 1, 445 (1955). 52) Yardley, J. H., Heaton, M. W., Gaines, M., & Shalman, L. E. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 106, 381 (1960).

Abstract

Silver protein was injected into the skin of the rabbits and phagocytosis process in connective tissue cells was studied at various intervals after injection by light and electron microscopy.

Silver protein was found to be phagocytized almost exclusively by histiocytes. A few particles were occasionally found within the fibroblasts and the polymorphonuclear leucocytes. The particles were ingested by an invagination process of the cell membrane resulting in the formation of intracellular vesicles and vacuoles.

Moderately dense, amorphous material was deposited in the phagocytotic vacuoles and "phagosomes" were formed. There was no indication of a connection between phagosomes and other intracellular organelles. During deposition of this material silver particles were transformed into rod-like micelles consisting of closely packed fine granules. This process was interpreted as representing a disposal of phagocytized protein silver. The phagosomes, in which a large amount of silver particles was contained, sometimes ruptured and the par-

ticles were expelled from the vacuoles into the cytoplasmic matrix. The areas containing the free silver particles underwent degeneration. The focal degeneration of the cytoplasm was surrounded by a newly formed membrane to form "Cytolysome".

The formation of phagocytosis vacuoles, phagosomes and cytolysomes was regarded as an expression of modulation of the membrane system in histiocytes, by which the cells segregate and dispose of the material of exogenous and endogenous origin.

附 図 説 明

Fig. 1: 60時間目の組織球，細胞膜の陥入(↑)，離断直後の貪食空胞(P)，連珠状に並ぶ滑面小胞体(S)が認められる．細胞外のP-Ag粒子は暈状の等質性物質で包まれている(A)．一酸化鉛染色，30,000×．

Fig. 2: 陥入底部にP-Ag(A)を容れた発育初期の組織球．一酸化鉛染色，30,000×．

Fig. 3: P-Agを多量に容れた貪食空胞(P)を有する発育初期の組織球．細胞中心域に見出される貪食空胞は，Phagosomeを形成している．水酸化鉛染色，15,000×．

Fig. 4: 60時間目の機能旺盛な組織球．細胞表面には，複雑な突出や陥入が認められる．細胞質には多数の小胞体(S)やH顆粒(H)が認められる．Phagosome(Ph)内に，P-Ag粒子が針状に並び，断片的な膜状物も認められる(↑)．一酸化鉛染色，30,000×．

Fig. 5: 1週間目の組織球．空胞内または細胞基質内に棒状に変形されたP-Agが多量に認められる．糸粒体(M)内部にP-Agは見出されない．一酸化鉛染色，50,000×．

Fig. 6: 2週間目の"Cytolysome"(C)を形成する組織球．水酸化鉛染色，30,000×．

Fig. 7: 細胞基質内へ放出されたP-Ag粒子(A)．P-Ag周囲の変性と"Cytolysome"(C)が認められる．水酸化鉛染色，50,000×．

Fig. 8: 細胞外に放出された棒状のP-Ag(A)と，これを再貪食する組織球．一酸化鉛染色，50,000×．

Fig. 9: 棒状に変形されたP-Agの強拡大写真．P-Agは密集した微粒子よりなる．一酸化鉛染色，300,000×．

Fig. 10: 細胞外の線維素，約200Åの横紋構造が認められる(↑)．過マンガン酸カリ染色，50,000×．

Fig. 11: 3～4週目の肉芽組織の膠原線維．線維の固有の横紋に一致してP-Ag粒子が沈着している(↑)．一酸化鉛染色，100,000×．

Fig. 12: 同心円状のミエリン様構造物で満たされたPhagosome．中心部に粒子状のP-Ag(A)が認められる．一酸化鉛染色，30,000×．

Fig. 13: 1週目の肉芽組織の線維芽細胞．P-Agを容れたPhagosome(Ph)の形成が認められる．一酸化鉛染色，30,000×．

Fig. 14: 10時間目の偽好酸球．多数の特殊顆粒(G)と少数のP-Agを寄れた貪食空胞(P)が認められる．過マンガン酸カリ染色，15,000×．

(数値を記入しないスケールは1μ)．

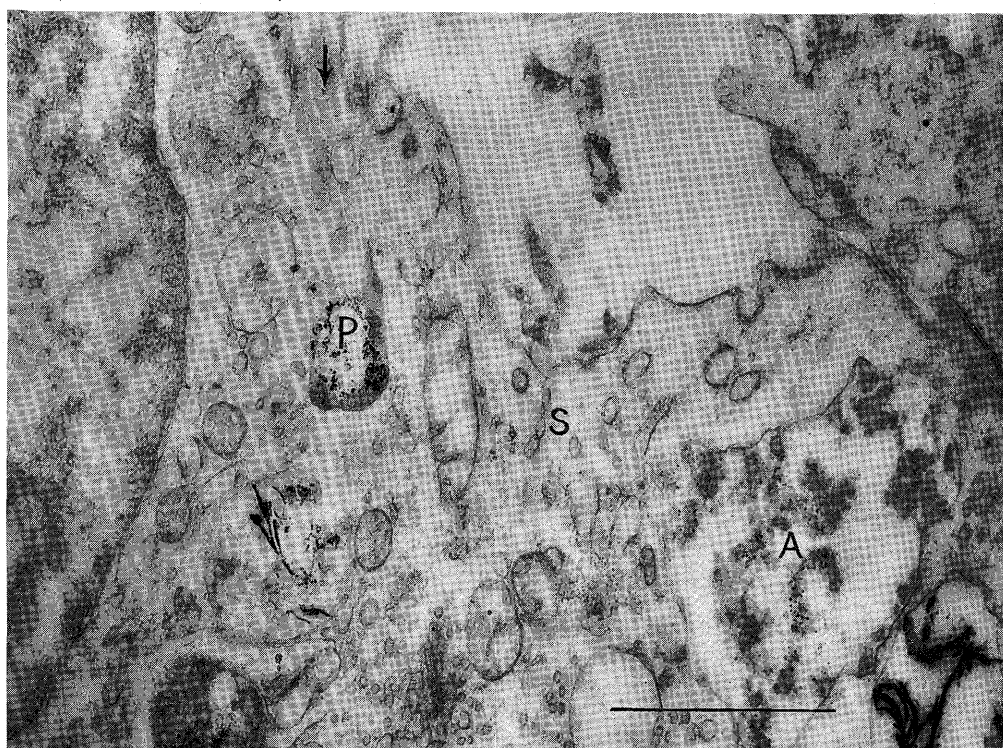


Fig. 1

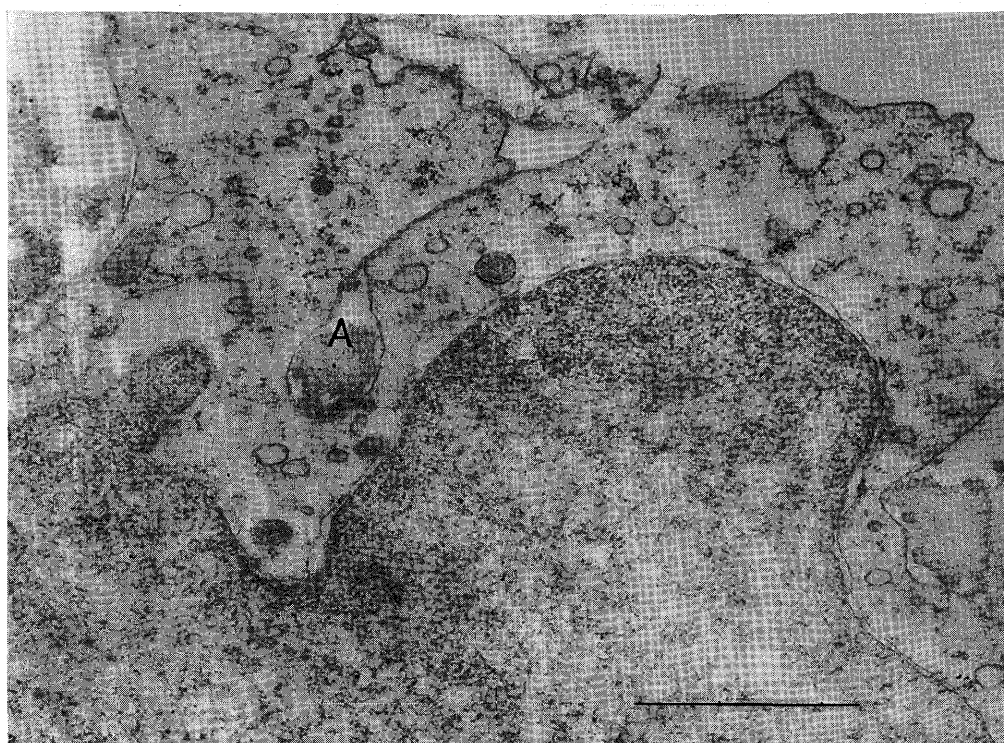


Fig. 2

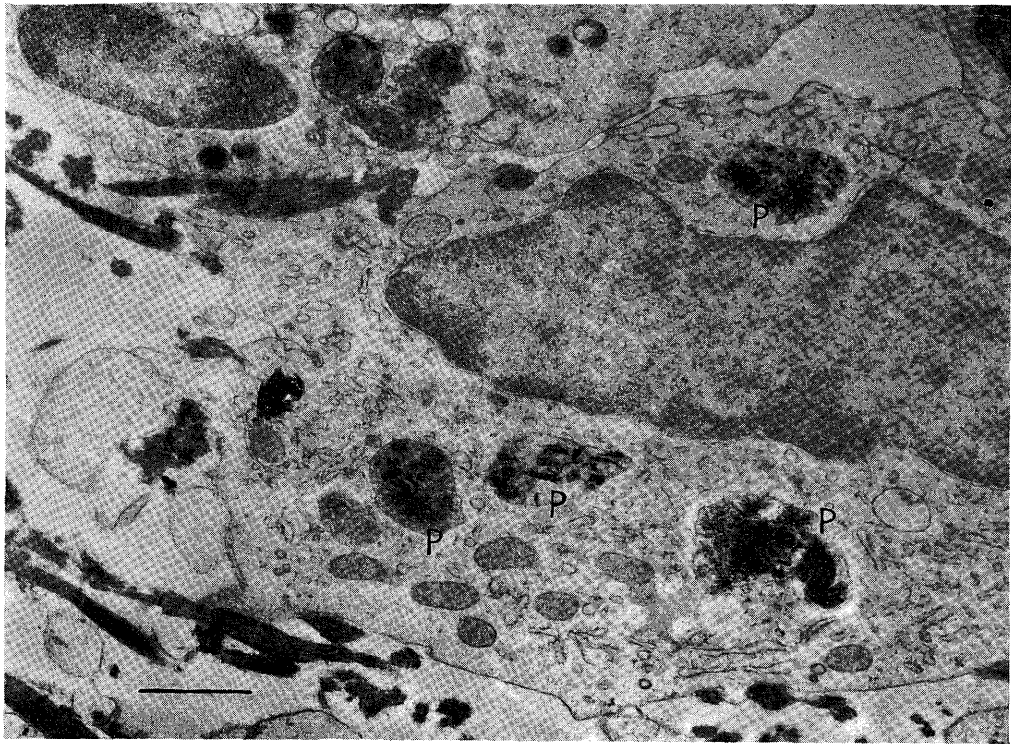


Fig. 3

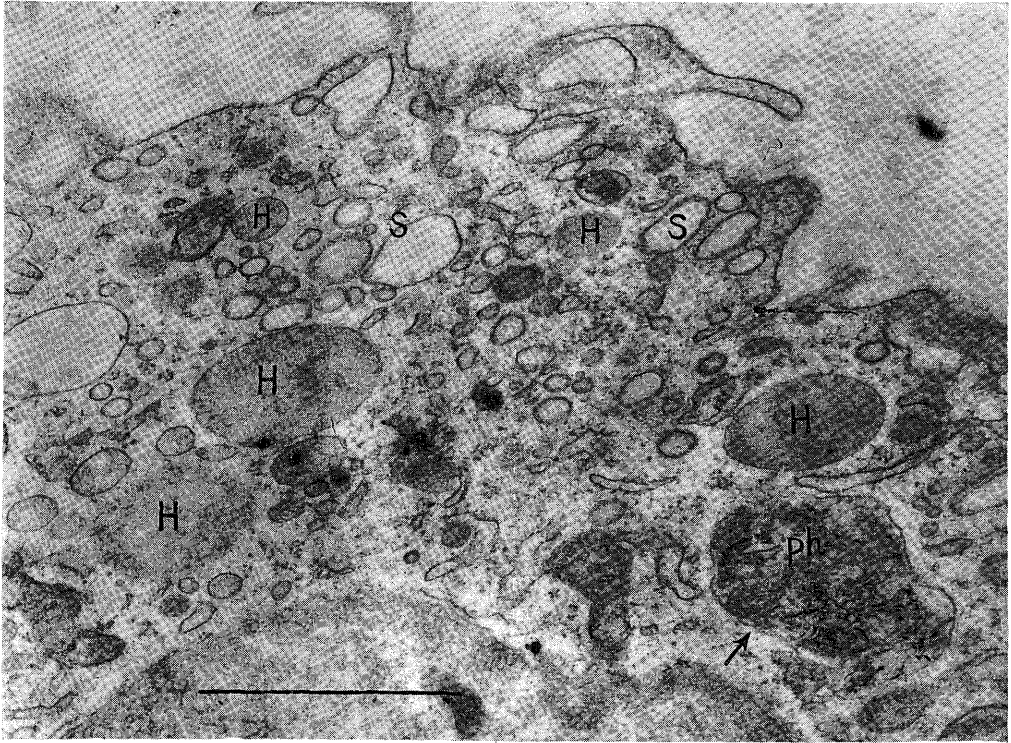


Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

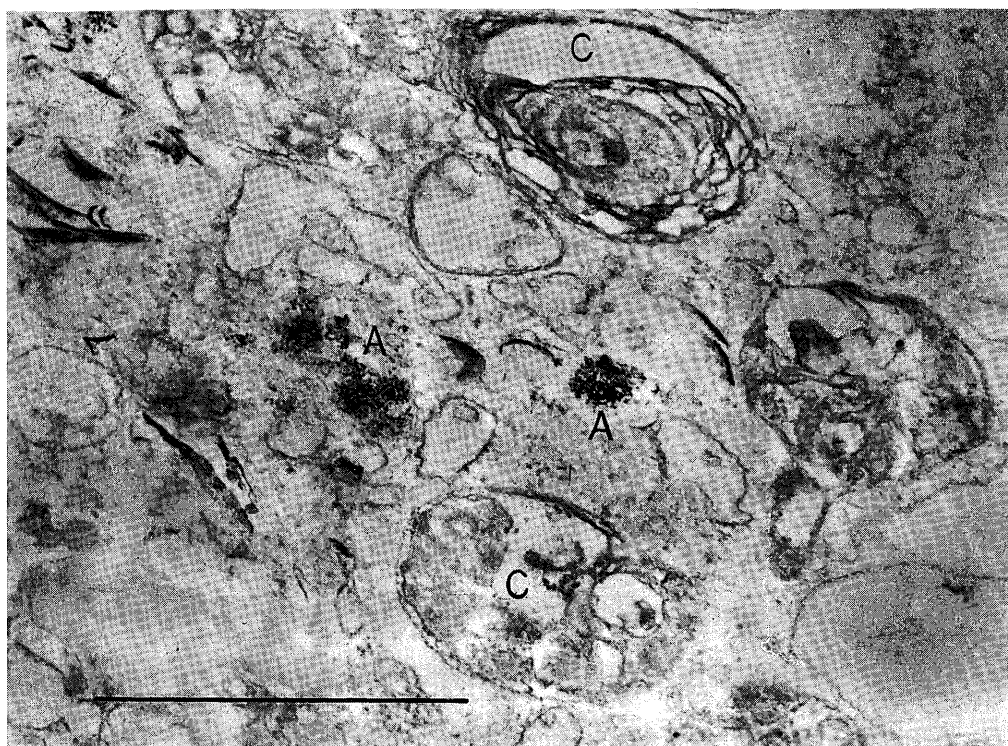


Fig. 7

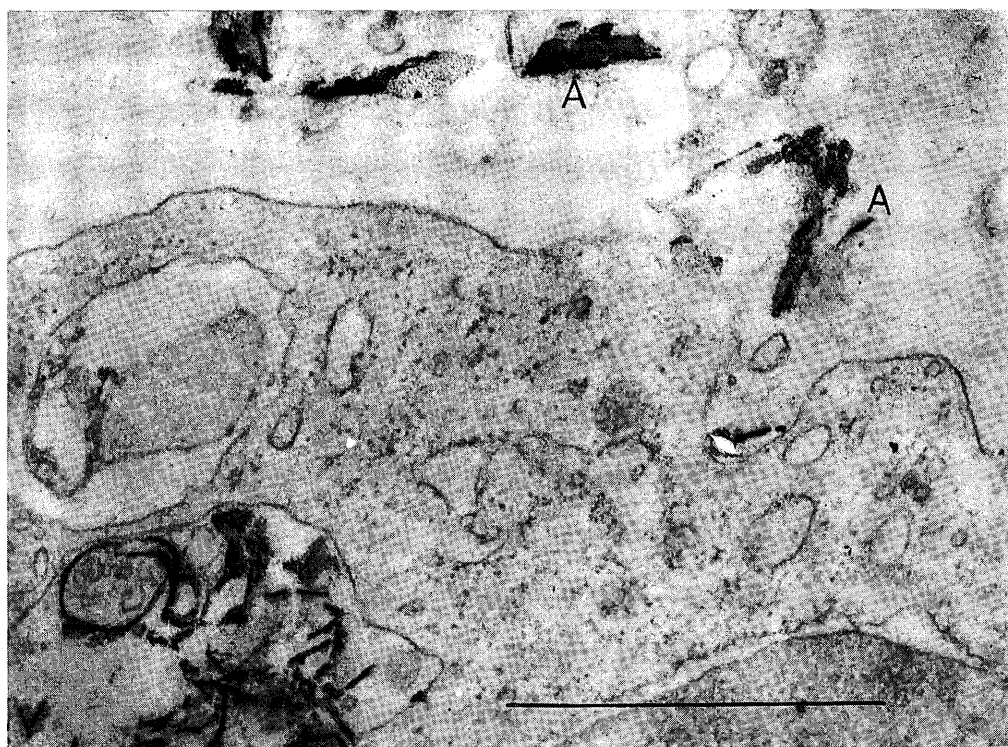


Fig. 8



Fig. 9



Fig. 10

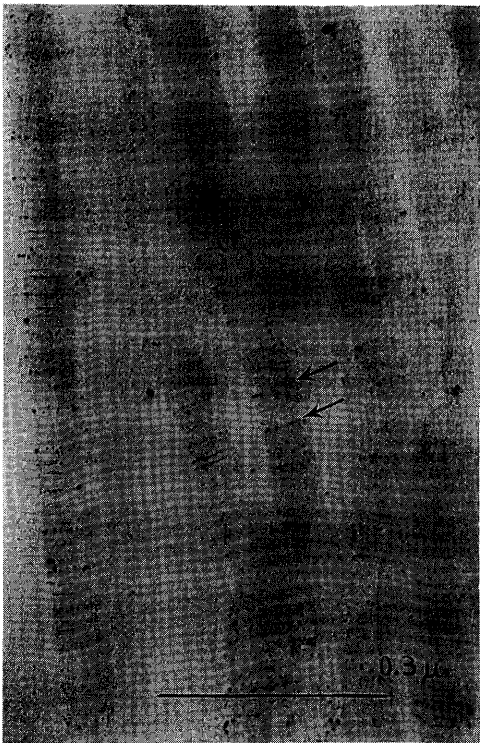


Fig. 11



Fig. 12

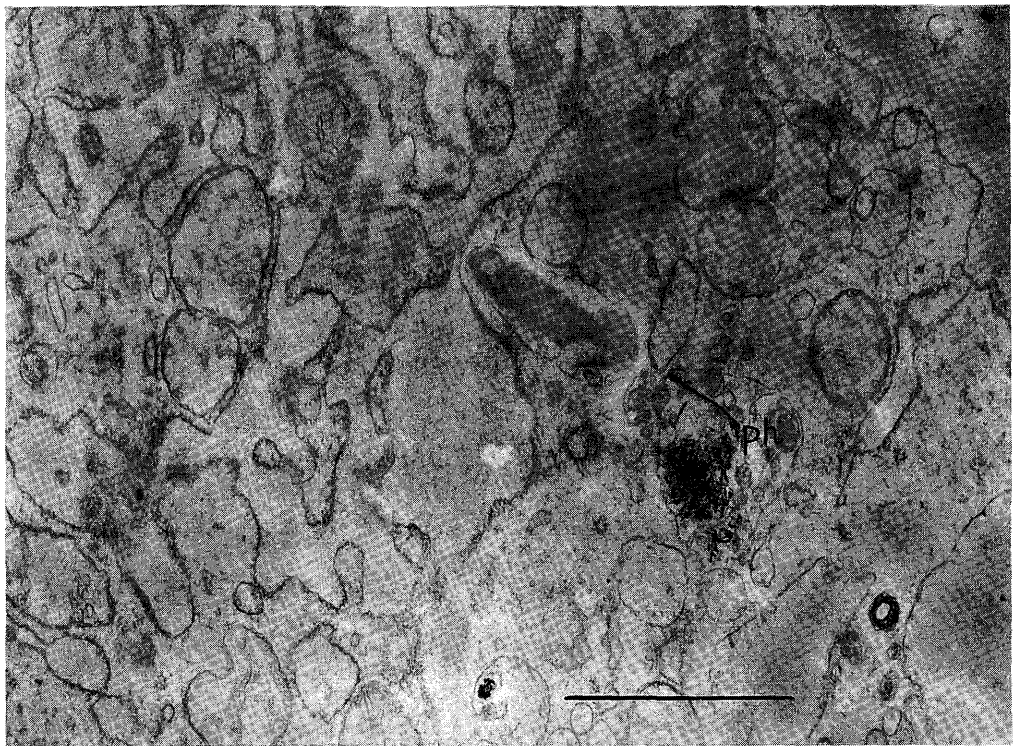


Fig. 13

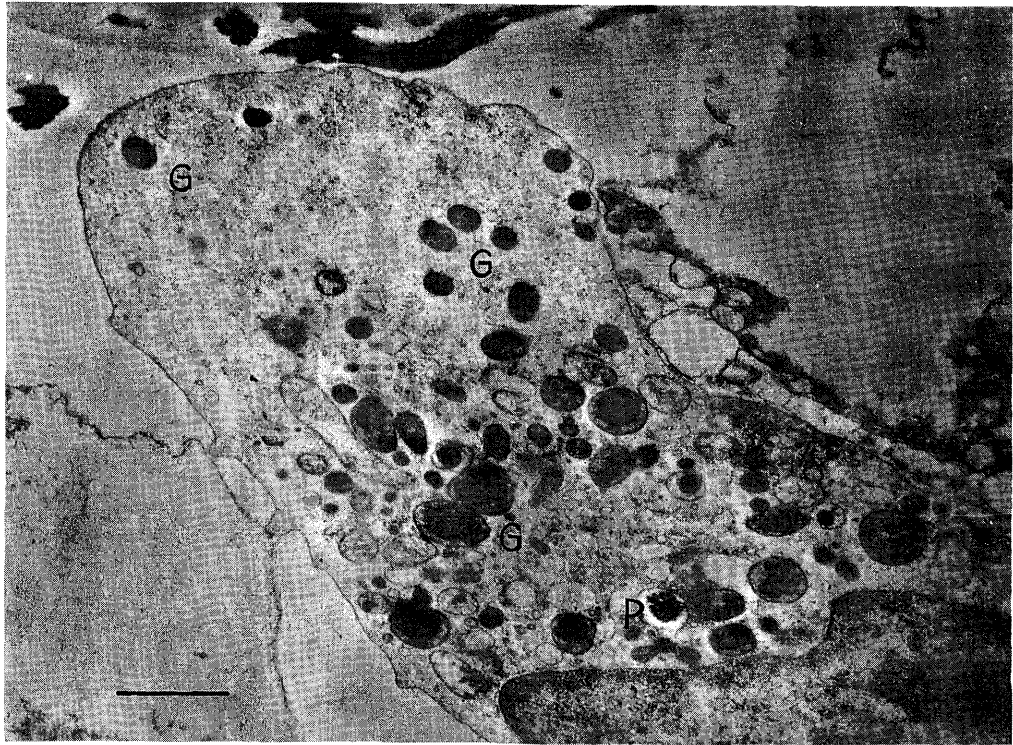


Fig. 14