

カラギニン肉芽腫におけるコラーゲン分解に関する研究

〔I〕カラギニン肉芽腫中のコラーゲン分解因子

金沢大学医学部病理学第一講座（指導：梶川欽一郎教授）

近 藤 勝 彦

（昭和47年6月15日受付）

（本研究の一部は第25回日本電子顕微鏡学会及び第9回日本網内系学会において発表された。）

カラギニンは紅藻類ツノマク属から熱水によって抽出される物質で、化学的には硫酸基を有するポリガラクトースから成る。カラギニンを動物の皮下に注射すると肉芽腫ができるが、この肉芽腫は数週後には自然に消失するという特徴をもっている。組織学的には多核球や単核球の浸潤につづいて著明な組織球の増殖がおこり、数週後には脂肪組織で置換されることが報告されている¹⁾²⁾。生化学的には肉芽腫の初期にはヒドロキシプロリンの増加があるがまもなくヒドロキシプロリン量は減少することが証明され³⁾⁴⁾、またコラーゲンの半減期が5～6日と速い代謝回転を示すことが観察されている。

従って、カラギニン肉芽腫の自然消失という特異な経過はコラーゲン合成に引き続いて活発なコラーゲン分解がおこるためであろうと推定されるのである。

そこで著者はカラギニン肉芽腫におけるコラーゲン分解の機序を解明する目的で本研究を計画した。研究の進展に伴ってカラギニン肉芽腫は始めに予想された以上に複雑な現象を含む特殊な肉芽腫で、注射されたカラギニンと新生されたコラーゲンとの相互作用がコラーゲン分解に重要な役割を演じていることが示唆された。

本研究では、第一報として、カラギニン肉芽腫内にコラーゲン分解因子が存在することを生化学的及び電顕的方法で実証し、第二報では *in vitro* でカラギニンとコラーゲン分子の相互作用を吟味し、第三報ではカラギニン-コラーゲン複合体による肉芽腫の構成と複合体が水解酵素の合成に及ぼす影響を検討した。

材料及び方法

カラギニンの1% (w/v) 生食水溶液1mlを Wistar 系ラット（体重150～200g）の背部皮下に注射

し、3、7、14、21、28、35、42日目にエーテル麻酔により動物を殺し、皮下肉芽腫を採取し下記の実験に用いた。

I 光顕的及び電顕的方法

光顕的観察のためには組織を10%中性ホルマリンで固定、パラフィン切片を作成し、H. E.、PAS及びトリジン青染色を行なった。

電顕的観察のためには、肉芽腫を2%オスミウム酸 (veronal acetate buffer, pH7.4) で1時間固定、アルコール脱水、エポニン812包埋を行ない、切片は酢酸ウラニール、クエン酸鉛の重染色を施した。一部の材料は Luft 法⁵⁾に従ってルテニウムレッド染色を行なった。

使用電顕は日立HU-11型と日本電子JEM-7型で、直接倍率3,000～20,000で撮影した。

II 生化学的方法

1. *in vitro* 再生コラーゲン：コウシ真皮から、Kuhn らの方法⁷⁾により抽出した酸可溶性コラーゲンを0.05%酢酸に24時間攪拌しながら溶解した後10,000、30分間遠心し上清を分離する。この上清液に0.1N-NaOHを加えてpH7.3に調整し、7日間再蒸留水に対して透析すると透明なゲル状物質がえられる。（この物質を本論文ではコラーゲンゲルと称する）

上記の操作は全て4°Cで行なった。

2. ホモジネートの作製：2週目カラギニン肉芽腫（15匹分、全量約12g）を0.25M蔗糖でよく洗い、カミソリで細分し、約10倍量 (v/w) の0.25M蔗糖を加え約30秒間 Waring blender の最高速度でホモジナイズした。

3. 細胞分画：ライソゾームを分離する目的で、2週目のカラギニン肉芽腫（15匹分、全量約12g）を

Studies on collagenolysis in carrageenin granuloma I. Collagenolytic activity in carrageenin granuloma **Katsuhiko Kondo**, Department of Pathology(I) (Director: Prof. K. Kajikawa) School of Medicine, Kanazawa University.

用いて図1に示すように、Sawant らの方法⁸⁾に従って細胞分画を行なった。

4. コラゲン分解因子の検定

1) 上記のホモジネート及び細胞分画に含まれる分解因子の活性を次の方法により検定した。

ホモジネート及び細胞分画を5回凍結融解し、ホモジネートには0.25M蔗糖を含む等量の Tris-HCl buffer(pH7.3)を加え、細胞分画は同じ buffer に懸濁しそれぞれ被検液とした。

これらの液を小シャーレにとり、上記の再成コラゲンの小片(直径約7mm)を3~4個入れ、33°C及び25°Cで incubate した。

incubate 後1~48時間にコラゲンゲルの溶解の程度を肉眼的に観察した。

また溶解したゲルの一部をメッシュにのせ、1%リンタングステン酸(PTA)によるネガティブ染色、又はウラニール、鉛の重染色を行なって電顕的に観察した。

対照として、正常ラット皮膚のホモジネート、ラット血清、カラギニン溶液、トリプシン(100 μ g、三光純薬)と共にコラゲンゲルをpH7.3、36°Cで48時間 incubate した。

2) コラゲン分解因子によって再成コラゲンが分解される程度を知るために次の実験を行なった。

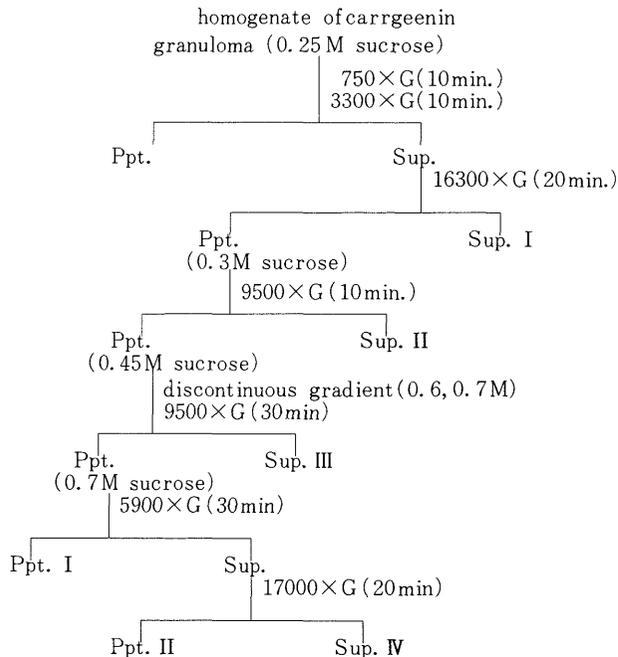
上記の条件でコラゲンゲルとホモジネートを秤量瓶に入れ、対照としてそれぞれホモジネートとコラゲンゲルのみを秤量瓶を用意する。これらの材料を37°C、48時間 incubate した後各瓶の内容をセルロース透析チューブに入れ、蒸留水に対し48時間透析した。透析外液をロータリーエバポレーターで濃縮後、ヒドロキシプロリン量を Neuman らの方法⁹⁾により定量した。

5. 酸性フォスファターゼの検査

2週目の肉芽腫の小片を4.5% glutaraldehyde (Cacodylate buffer pH7.4)で4時間固定し、凍結切片を作成する。切片は緩衝液で十分に水洗し、Gomori の酸性フォスファターゼメジウムに1時間 incubate し、水洗後2%オスミウム酸で1時間固定し、既述の電顕試料作成の方法を行なった。

細胞分画については Bessey らの方法¹⁰⁾に準じて、酸性フォスファターゼを定量した。0.1N-NaOHを加えて反応を止めた後、10,000g、20分遠心して得た上清中の p-nitrophenol を410 μ で比色定量した。酵素活性は μ mole of *P*-nitrophenol/mg N

図1 Isolation Procedure of Subcellular Components from Carrageenin Granuloma



で表わし、窒素量は micro-Kjeldahl 法により定量した。

結 果

I 光顕的所見

カラギニン肉芽腫の組織学的所見は他の研究者の報告¹²⁾と同一であるので簡単に記載するにとどめる。

3-7日目には注射されたカラギニンの周囲に多数の多核球や単核球の浸潤がみられる。14日目には炎症性細胞浸潤は減少し、著明な組織球の増殖が認められる。組織球には多数の食胞が認められる。食胞の内容はPAS陽性、トルイジン青でメタクロマジーを呈したが、細胞外のカラギニンと思われる物質にはこれらの染色反応はほとんど陰性であった。

7-21日目には線維芽細胞の増殖も認められるが、光顕レベルで組織球と鑑別することは必ずしも容易ではない。時間の経過と共に細胞成分は減少し、42日目には肉芽腫の容積は著しく縮小する。

II 電顕的所見

カラギニン肉芽腫の電顕的所見も既報のそれと本質的に同一であるので、ここでは特に注目すべき所見のみを記載する。

1. 細胞成分

3日目では多核球や単核細胞の浸潤があり、7日目では線維芽細胞と組織球の増殖が始まる。線維芽細胞は7-21日目に活発に増殖するが、それ以後は次第に萎縮状となる。これに対して組織球の増殖は14日目以後ますます旺盛となり、21-35日目には肉芽腫の主要構成細胞となる。35-42日目には組織球にもしばしば変性がみられる。

増殖中の線維芽細胞は粗面小胞体とゴルジ装置の発育が良好で、細胞周囲には網状フィラメントと多量の細線維がみられる。

組織球は多数の食胞の存在が特徴的である。食胞の大部分はフィラメント状物質で満たされ(図2)肉芽腫の進展と共に模状又は顆粒状物質を同時に容れ、また自家食胞がしばしば認められる。これらの食胞は酸性フォスファターゼが陽性である。

細胞内にとどきコラーゲン線維が含まれている。多くの場合、組織球において認められるが、線維芽細胞にも認められることがある(図3)。細胞内線維は1本または2、3本づつ限界膜に包まれて存在する。線維には640Åの周期性横紋が認められるものもあるが、一般には線維は膨化し横紋が認め難くなっている。同一空胞内に線維と既述のフィラメント状物質が共存していることがある。

また自家食胞内に線維が遊離状に存在することもある。極くまれに、線維を含む空胞が粗面小胞体と連続している像に遭遇した。

細胞膜や細胞外線維の表面にはルテニウムレッド陽性物質が証明されるが、細胞内線維や空胞はルテニウムレッドに染色されない。

2. 細胞外成分

細胞外成分として最も注目されるのは特異な横紋パターンを示すコラーゲン線維の出現である。これらの線維は形態学的に3型が区別される。

第1型は segment-long-spacing (SLS) に類似したセグメント状の線維である(図4)。長さは2800~3500Åで、しばしば一端が扇状に広がり、多数の非対称性横紋が認められる。

第2型はセグメント状又はかなり長い線維状を呈する。その巾は約800~1200Åで、特徴的な点は濃染する一対の横紋が約1200Å周期で配列し、その間に数本の substriation がみられることである(図5)。この一対の主横紋はルテニウムレッドに特に親和性を示す。この型の線維は fibrous-long-spacing (ELS) に類似している。

第3型は700~800Åの周期をもつ太い横紋を有するが、正常コラーゲン線維と異なって、substriation はみられず、線維軸に平行に走るフィラメントが認められる(図6)。横紋はルテニウムレッドに強染する。この型の線維は一般に太く、正常コラーゲン線維の数倍に達し、しばしば尖った先端をもっている。

第1、第2型の線維は多くの場合、ルテニウムレッドに親和性を示す無定形物質に包埋され、両型が互に入り混って存在する。無定形物質の中にはさまざまな大きさの微小線維状物や高電子密度の粒子が含まれている。これらの物質は正常コラーゲン線維とかなり明瞭な境界をもって集積し、第1、第2型の異常線維と正常線維の間には形態学的移行は確認されない。

第3型の異常線維は正常コラーゲン線維と入り混って認められる。コラーゲン線維は膨化し、線維軸に平行に先端の尖った細線維にはぐれるように見える。このような膨化線維の substriation が次第に消失し、第3型線維の形態に移行していく像をとらえることができる。膨化の進行と共に線維はさらに微小フィラメント状ないし無定形物質に変化する。

第1、第2型の異常線維は一般に肉芽腫の比較的初期に多く認められ、第3型の異常線維は後期に増加する傾向がある。第3型線維が第1、第2型線維の集積と混在していることはまれである。

III in vitro のコラーゲンの分解

基質として用いられた再成コラゲングルは電顕的に定型的コラゲン線維から成ることが確かめられた(図7)。

肉芽腫ホモジネートに incubate したコラゲングルは32例中31例がほぼ完全に溶解した(図8)。溶解の速度はさまざまで、早いものでは1時間遅いものでは少なくとも40時間を要した。このコラゲン分解能は70°C、10分間の加熱により完全に阻止された。溶解されたコラゲングルを電顕的に観察するときさまざまな分解段階が観察された。まず線維は膨化し、長軸方向に細裂し、先端の尖った細線維に分かれる。横紋は比較的良好に保たれているが、遂に横紋のない直径100 Å以下のフィラメントに分解する(図9、10)。

完全に溶解したコラゲングルとホモジネートを含む mixture を透析しその透析外液中のヒドロキシプロリン量を測定すると、対照に比べて多量のヒドロキシプロリンが含まれることが示された(表1)。

対照実験ではいずれの場合にも上述のような顕著なコラゲングルの溶解は認められなかった。トリプシンと incubate した場合には28例中1例にのみ極く軽度の溶解がみとめられたに過ぎなかった(図8)。

細胞分画ではPpt I とPpt II と incubate した場合にのみコラゲングルの溶解が認められた(図8、表2)。しかし、その分解能は低く、48時間後でも容積の約1/4が溶解した程度であった。

Ppt I 及びPpt II は電顕的には多数のフィラメント状物質を満たす食胞と空胞から成り、そのほか糸粒体、dense body 及び粗面小胞体が少数含まれていることが観察された。またPpt I、Ppt II の分画には酸性フォスファターゼ活性が高いことが証明された(表2)。

考 察

1. コラゲン分解因子

本研究において、カラギニン肉芽腫中に常温、中性pHで活性を示すコラゲン分解酵素系が存在することが示された。コラゲン分解産物がセルロース透析チューブを通過することから再成コラゲン線維はコラゲン分子またはそれ以下の透析可能なペプチドに分解されうるものと思われる。このことは溶解したコラゲングルの電顕的観察によっても裏付けられる。

このようなコラゲングルの分解において、実験に用

表1 Hydroxyproline Content in Dialysate.

Dialysate	Hydroxyproline content ($\mu\text{g}/100\text{ml}$ dialysate)
Carrageenin granuloma + Collagen gel	40 μ
Carrageenin granuloma	12 μ
Collagen gel	0 μ

表2 Acid Phosphatase Activity and Collagenolytic Activity of Subcellular Fractions

Fractions	Acid Phosphatase Collagenolytic activity		
	activity $\mu\text{ mol/h/mgN}$	33°C, 2hr, pH7.3	27°C, 5hr, pH7.3
Sup. I	26.0	—	—
Ssp. II	20.0	—	—
Sup. III	2.0	—	—
Sup. IV	2.0	—	—
Ppt. I	124.2	+	+
Ppt. II	232.1	+	+

いたコラーゲンの変性の程度や細菌の混入の有無が一応問題となる。しかし、コラーゲルがトリプシンに対して抵抗があることから、ゲルの変性はほとんどないものと判断される。細菌の混入防止に対しては、本実験では抗菌剤を使用しなかったが、1時間のincubationでもゲルの溶解がおこるので細菌の影響は少ないものと考えられる。

カラギニン肉芽腫のホモジネートに含まれるコラーゲル分解酵素系の本態は明らかではない。近年動物組織中に中性pHで活性を有するコラーゲナーゼが存在するという証拠が次第に多くなった^{(11)~(13)}。カラギニン肉芽腫ホモジネートに含まれるコラーゲン分解酵素系にも、コラーゲナーゼ類似の酵素が含まれているのではないかという疑問が起こる。しかし従来報告では少数の例外^{(14)~(16)}を除いては、コラーゲナーゼは組織ホモジネートから直接検出されることはなく、組織培養によってのみ証明されている。この理由はまだ十分に解明されていないが、ホモジネート中に含まれる血清由来のコラーゲナーゼ阻害因子によるものと考えられている^{(17)~(19)}。Lazarusら⁽¹⁴⁾は白血球のコラーゲナーゼは再成コラーゲン線維を分解する程度は低く、非特異的プロテアーゼの作用が参加して始めて顕著な線維の分解がおこることを観察している。本研究では肉芽腫ホモジネートは再成コラーゲン線維を少なくともペプチドレベルに分解し得る能力があることが示唆された。

これらのデータを総合すると、カラギニン肉芽腫ホモジネートによって起った著明なコラーゲルの溶解は単一の酵素作用によるものではなく、コラーゲナーゼ及び非特異的なプロテアーゼの作用が相乗した結果と判断される⁽²¹⁾。

ライソゾーム分画とみなされる細胞分画内にも、程度は弱いコラーゲン分解活性がみとめられた。WoodsとNichols⁽¹⁶⁾はラット骨細胞のライソゾーム分画にコラーゲナーゼ様の活性を示す酵素が存在することを示唆している。またWynn⁽²⁰⁾は肝ライソゾームに中性pHで作用するコラーゲナーゼが含まれることを報告している。本研究で示されたライソゾーム分画中のコラーゲン分解活性が、これらのコラーゲナーゼと同様な酵素によるものかどうかは今後の検討によらなければならない。ライソゾーム分画のコラーゲン分解活性の程度はホモジネートのそれに比べてかなり低いことは、ライソゾーム分画中にはホモジネートに含まれる分解酵素系の一部が欠如しているか、またはそこにみられるコラーゲン分解は非特異的プロテアーゼの作用による可能性を示唆している。

2. 細胞反応

光顕的及び電顕的観察によって、カラギニン肉芽腫の主要構成細胞は組織球であることは明らかである。線維芽細胞の増殖は初期のみみられた。線維芽細胞周囲の網状フィラメントはムコ多糖を表わし⁽²²⁾、多量の細線維は新生コラーゲン線維であると解釈される。この所見はカラギニン肉芽腫の初期には一般の肉芽腫と同様にコラーゲン及び基質を含む細胞間物質の新生が起っていることを示している。

Pérez-Tamayo⁽²³⁾はカラギニン肉芽腫の主要構成細胞は線維細胞であると述べているが、この不一致は使用した動物又はカラギニンの種類の差によるものかもしれない。

3. 組織球における貪食

電顕的に組織球内フィラメント状物質を満たした多数の食胞がみられた。この食胞はその数と大きさからPAS陽性又はメタクロマジーを呈する物質に対応することは明らかで、食胞内のフィラメント状物質はカラギニンを含んでいるものと考えられる。

組織球内にコラーゲン線維を含んだ空胞がみられたことは興味がある。しかしこの像が細胞表面に陥入した細胞外線維の断面であるか、又は実際に線維の細胞内へのとりこみを表わしているのかは一応問題となる。著者の観察では(1)線維を含む空胞の一部が粗面小胞体と連続していること、(2)空胞内に線維と上記のフィラメント状貪食物質が共存すること、(3)ルネウムレッドによって細胞膜表面は染色されるが空胞の限界膜では陰性であること、(4)線維は自家食胞内にもみられること、(5)細胞外線維が、ほぼ正常形態を示す部位でも、細胞内線維は膨化していることなどの所見によって、細胞内線維の中には実際に貪食された線維を表わしているものが存在することは確かであると思われる。しかしこのようなコラーゲン線維の貪食は肉芽腫の全経過を通じてとくに多いものではなかった。この事実はコラーゲンの分解は主として細胞外で進行し、その一部が細胞内消化によって処理されることを暗に示している。

4. 細胞外の特異な横紋パターンを示す線維

カラギニン肉芽腫において細胞間にみられた特異な横紋パターンをもつ線維は注目に価する。Pérez-Tamayo⁽²³⁾は同様な線維を観察し、コラーゲン分解を表わしているものと解釈した。著者らも彼とは独立に同じ見解を報告した⁽⁵⁾。しかし、この解釈にはいくつかの疑問が生じた。

本研究ではこれらの異常線維にはその構造、分布、出現時期及び正常コラーゲン線維との関係から少なくとも3種のタイプが区別され、これらの線維の本態は必

ずしも同一でないことが強く示唆された。さらに、第1、第2型線維は構造的にそれぞれ、SLS、FLSに類似し、*in vivo*で“native type”のコラゲン線維との間に移行が確認されないばかりでなく、*in vitro*の再成コラゲン線維の分解過程においてもこのようなタイプの線維は決して見い出されなかった。第3型の異常な線維は Goldberg²⁴⁾らによって線維芽細胞の組織培養において見い出されているが、その発生機序については記載されていない。本研究では第3型の線維と膨化したコラゲン線維との間に移行があり、*in vitro*のコラゲン分解過程にみられる像とよく一致していることが観察された。

以上の所見から、第1型第2型の異常線維はコラゲン分解を表わしているのではなく、それとは別の機序によって形成される可能性が大きく、第3型の線維がコラゲン分解に関係があるのかもしれないと推定されるのである。

結 論

ラット皮下のカラギニン肉芽腫について、コラゲン分解の機序を解明する目的で光顕的、電顕的及び生化学的研究を行なった。

14日目の肉芽腫のホモジネート及びライソゾーム分画の中に常温、中性pHで、*in vitro*の再成コラゲン線維を分解する酵素が存在することが示された。電顕的観察によって、肉芽腫の主要構成細胞は組織球であることが確かめられた。肉芽腫におけるコラゲン吸収の少なくとも一部は組織球による線維の貪食が関係しているものと考えられた。肉芽腫の細胞間に3種類の特異な横紋パターンをもつ線維の存在が注目された。その一つはコラゲン線維の分解を表わしている可能性、又他の2種類の線維はそれとは別の発生機序をもつことが示唆された。

文 献

- 1) Williams, G. A. : J. Path. Bact., **73**, 557 (1957).
- 2) Fisher, E. R. & Paar, J. : Archs. Path., **70**, 565 (1960).
- 3) Jackson, D. S. : Biochem. J., **65**, 277 (1957).
- 4) Robertson, W. van B. & Schwarz, B. : J. Biol. Chem., **201**, 689 (1953).
- 5) 梶川欽一郎・中西功夫・近藤勝彦 : J. Electron Microscopy, **18**, 283 (1969).
- 6) Luft, J. H. : J. Cell Biol., **23**, 54A (1964).
- 7) Kühn, K., Schuppler, G. & Kühn, J. : Hoppe. Seylers Z. Physiol. Chem., **338**, 10 (1964).
- 8) Sawant, P. L., Shibko, S., Kumta, U. S. & Tappel, A. L. : Biochim. Biophys. Acta, **85**, 82 (1964).
- 9) Neuman, R. E. & Logan, M. A. : J. Biol. Chem., **184**, 299 (1950).
- 10) Bessey, O. A., Lowry, O. H. & Brock, M. J. : J. Biol. Chem., **164**, 321 (1946).
- 11) Gross, J. & Lapiere, C. M. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **48**, 1014 (1962).
- 12) Kang, A. H., Nagai, Y., Piez, K. A. & Gross, J. : Biochemistry, **5**, 509 (1966).
- 13) Eisen, A. Z., Jeffrey, J. J. & Gross, J. : Biochim. Biophys. Acta, **151**, 637 (1968).
- 14) Lazarus, G. S., Daniels, J. R., Brown, R. S. Bladen, H. A. & Fullmer, H. M. : J. Clin. Invest., **47**, 2622 (1968).
- 15) Aer J. & Kivirikko, K. I. : Hoppe. Seylers Z. Physiol. Chem., **350**, 87 (1969).
- 16) Woods, J. T. & Nichols, G., Jr. : J. Cell Biol., **26**, 747 (1965).
- 17) Eisen, A. Z., Bauer, E. A. & Jeffrey, J. J. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **68**, 248 (1971).
- 18) Harris, E. D., Jr. & Krane, S. M. : Arthritis Rheum., **14**, 669 (1971).
- 19) Ryan, J. N. & Woessner, F., Jr : Biochem. Biophys. Res. Commun., **44**, 144 (1971).
- 20) Wynn, C. H. : Nature, **215**, 1191 (1967).
- 21) Vaes, G. : Lysosomes in Biology and Pathology, ed. by Dingle, J. T. & Fell, H. B., vol. 1, p. 217, Amsterdam & London, North-Holland, 1969.
- 22) 梶川欽一郎・中西功夫・堀 功・松田芳郎・近藤勝彦 : J. Electron. Microscopy, **19**, 347 (1970).
- 23) Pérez-Tamayo, R. : Lab. Invest., **22**, 142 (1970).
- 24) Goldberg, B., Green, H. & Todaro, G. J. : Exp. Cell Res., **31**, 444 (1963).

図の説明

- 図2. カラギニン肉芽腫2週. 組織球における食胞内のフィラメント状物質. $\times 25,000$
- 図3. カラギニン肉芽腫2週. コラーゲン線維を含む組織球. $\times 15,000$
- 図4. カラギニン肉芽腫4週. 細胞間質のSLS様線維. $\times 80,000$
- 図5. カラギニン肉芽腫5週. 細胞間質のFLS様線維. ルテニウムレッド染色. $\times 40,000$
- 図6. カラギニン肉芽腫5週. 細胞間質の異常横紋を示すコラーゲン線維(第3型, 矢印) ルテニウムレッド染色. $\times 25,000$
- 図7. in vitro 再成コラーゲン線維. PTAネガタイプ

染色. $\times 80,000$

- 図8. カラギニン肉芽腫ホモジネートによるコラーゲンゲルの溶解.
上: トリプシン ($100\mu\text{g}$) と incubate したもの.
中: ホモジネートと incubate したもの.
下: Ppt II と incubate したもの.
- 図9. ホモジネートと incubate した再成コラーゲン線維. 線維軸に平行に線維が細裂. PTAネガタイプ染色. $\times 90,000$
- 図10. ホモジネートと incubate した再成コラーゲン線維. 線維の先端から細線維に分解. PTAネガタイプ染色. $\times 120,000$

Abstract

Carrageenin granuloma induced in the rats subcutaneous tissue has been studied by means of histological, electronmicroscopical and biochemical techniques in an attempt to clarify the mechanism involved in collagenolysis in the granuloma.

The present study was intended to demonstrate that the granuloma homogenate contained collagenolytic activity capable of lysing the in vitro reconstituted collagen fibers into dialyzable components at physiological pH and temperature. The lysosomal fraction obtained from the granuloma homogenate also showed a low level of collagenolytic activity.

Histiocytes were the major cellular elements of the granuloma, but phagocytosis of collagen fibers by the cells was not a frequent finding. Three types of collagen fibers with unusual banding patterns were found in the extracellular space: one type resembled in appearance SLS, another FLS and still another had broad bands of 700 to 800 Å period.

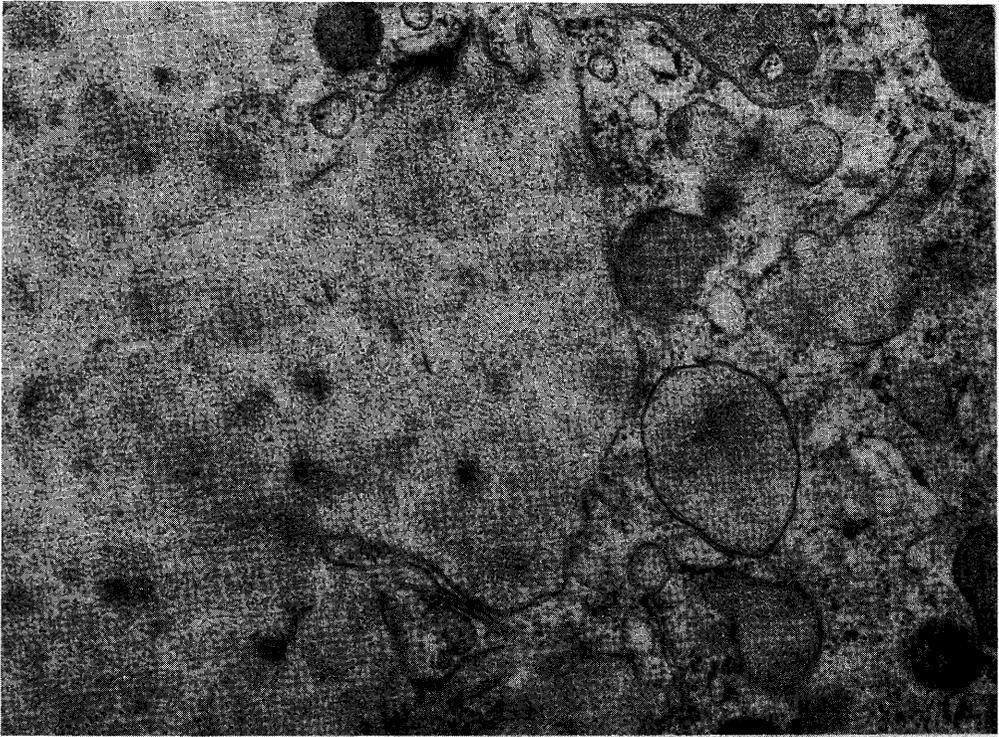


図 2

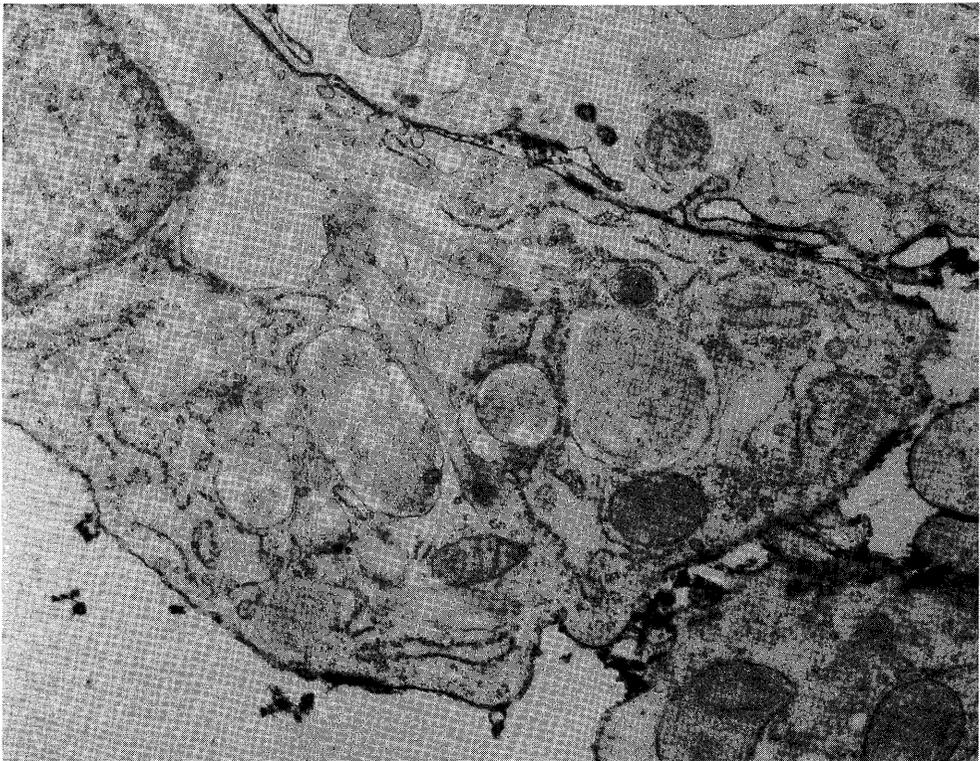


図 3

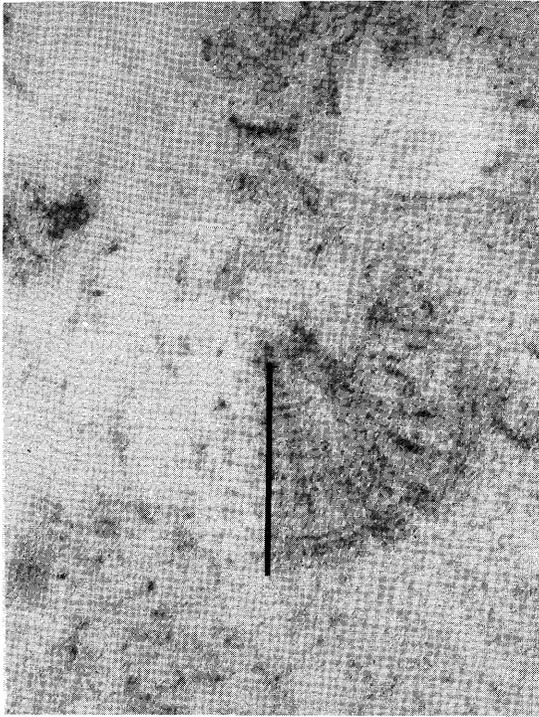


図 4



図 5

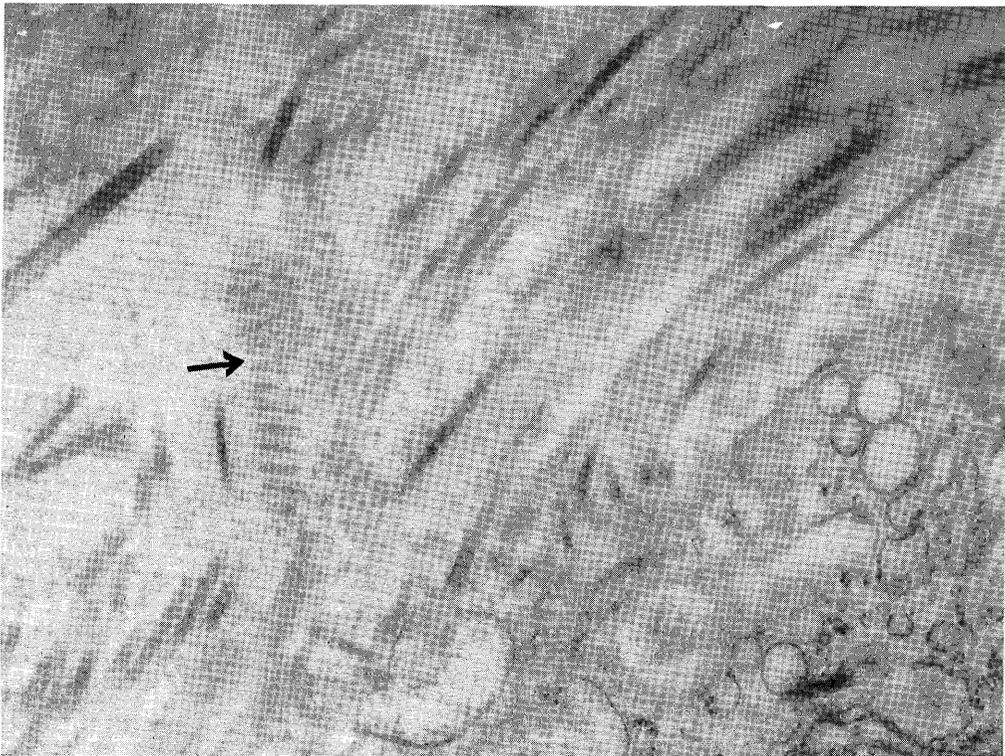
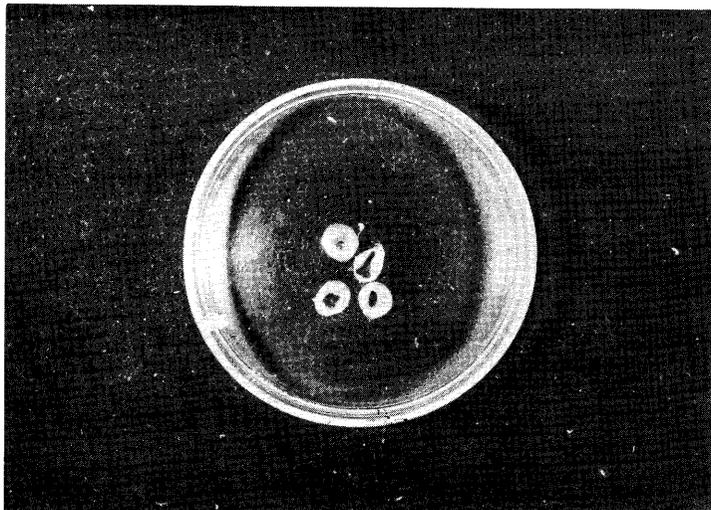
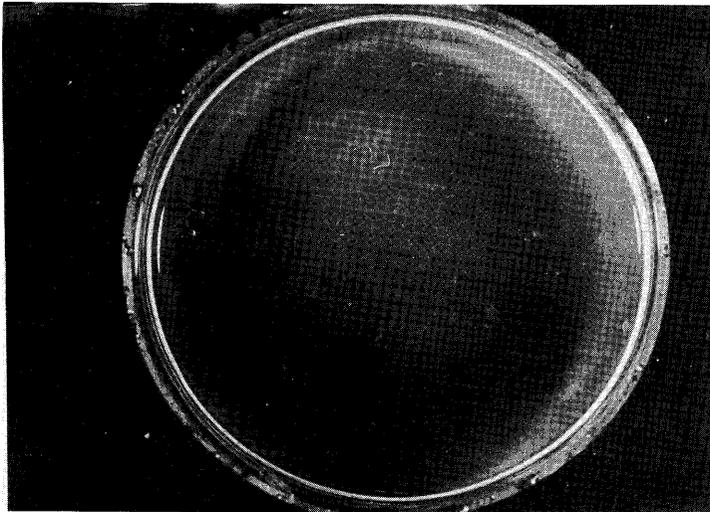
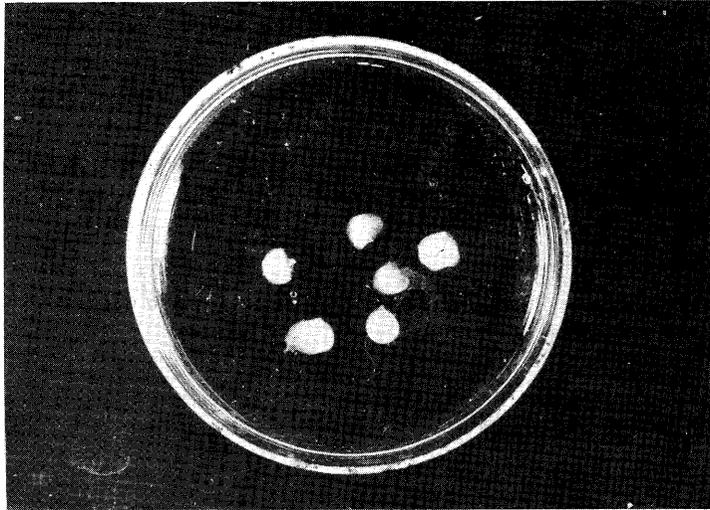


図 6



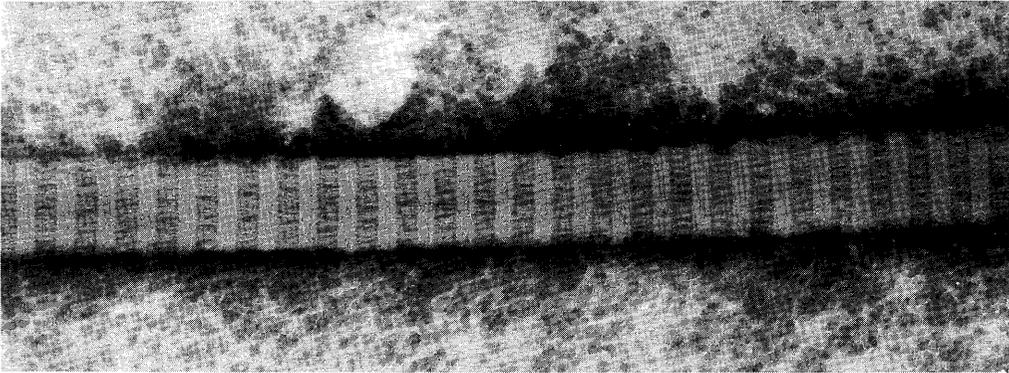


図 7

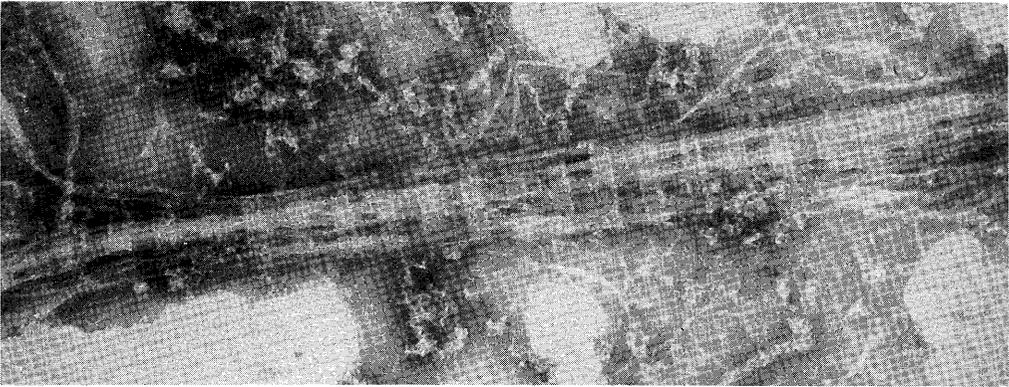


図 9

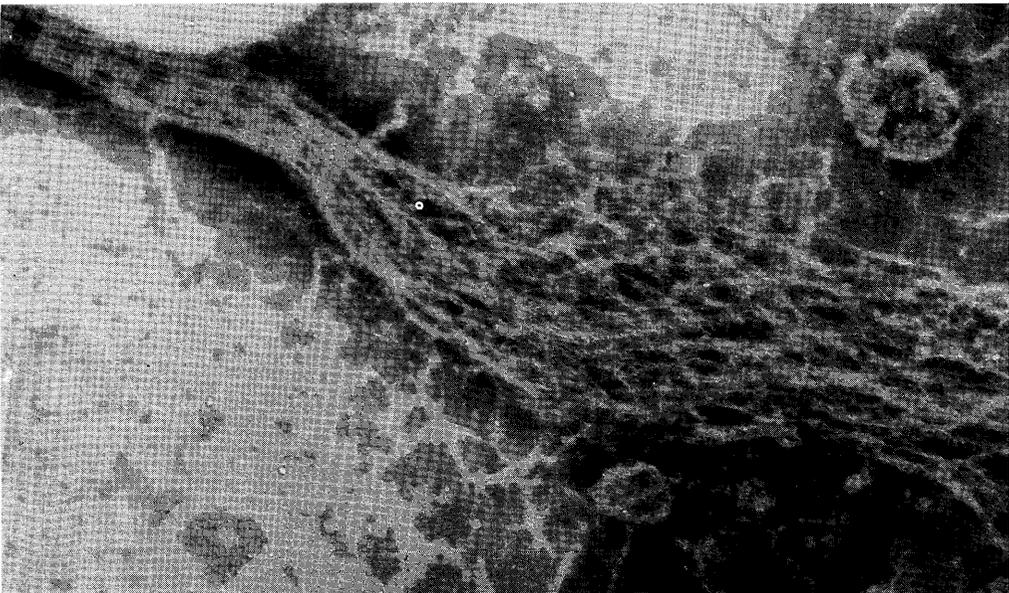


図 10