

間葉細胞における半接着斑様構造

金沢大学医学部病理学第一講座

梶 川 欽 一 郎

堀 功

北 野 英 一

林 信 治

寺 田 督

(昭和47年10月9日受付)

最近、表皮基底部の半接着斑 (hemidesmosome) と表皮基底膜との関係が注目されている^{1)~4)}。著者らも表皮の再生や腫瘍性増殖の際に、基底膜が完成するに先立って、半接着斑が増加し、それに一致した部位に基底膜 (lamina densa) が出現することから、半接着斑は基底膜の形成又は維持に何らかの役割を果しているものと推定した⁵⁾⁶⁾。

一方、表皮細胞の半接着斑と類似した構造が、リンパ管や血管の内皮細胞、周細胞、中膜平滑筋細胞などの基底膜保有細胞に存在することが観察され^{7)~9)}、基底膜と細胞膜との連続に役立っていることが暗示された⁸⁾。

著者らは多数の結合組織を観察している間に、血管内皮細胞、平滑筋細胞、外膜細胞ばかりでなく、まれには線維芽細胞及び脂肪細胞にも半接着斑様構造が存在することを見出した。本論文ではこれらの細胞における半接着斑様構造を記載し、基底膜との関係について考察を加えたいと思う。

(内皮細胞に見出された半接着斑に類似した構造に対して、Stehbens⁷⁾、Ts'aoら⁸⁾は "basal attachment" と云う名称を用いているが、同様な構造は細胞の極性 (polarity) のない線維芽細胞や脂肪細胞にも存在するので、この名称は適当でないと思われる。本論文では、この構造を仮に「半接着斑様構造」と呼ぶことにする)。

実験材料と実験方法

種々の結合組織を2%オスミウム酸(酢酸ペロナール緩衝液でpH7.4)又は2.5% glutaraldehyde

(Cacodylate 緩衝液でpH7.4)と2%オスミウム酸で重固定し、エタノール系列で脱水、Epon 812で包埋した。ライツ、ウルトラミクロトーム又はLKBウルトラトームでガラスナイフを用いて超薄切片を作成し、ウラニル・鉛の重染色を行った。切片は日立、Hu-11型、Hu-12型又は日本電子、JEM-7型で直接倍率3,000~20,000倍で撮影した。

成 績

I. 表皮細胞

表皮細胞の半接着斑についてはすでに詳しい報告があり^{1)~4)}、それと結合組織との関係については別の論文で詳しく述べるので、ここでは後述の半接着斑様構造と比較する目的で、再生表皮細胞の半接着斑について簡単に記載する。

マウスの皮膚創傷治癒における表皮の再生過程を観察すると、再生初期には表皮下にフィブリンとともにびまん性に基底膜前駆物質が集積するが、まもなく、この物質は表皮細胞の半接着斑に一致した細胞表面に濃縮し、細胞膜との間に幅250~300 Åの透明層が形成される(図1)。透明層は完成した基底膜の lamina lucidaに相当し、その中に細胞膜に垂直に走る微細フィラメントがみとめられる。半接着斑の長さは0.07~0.3μである。半接着斑を構成する細胞膜の電子密度は増加し、それに接した細胞質内に tonofilament の集積がみられる。細胞膜の表面には低電子密度の薄層(幅50~80 Å)を隔てて一層の基板¹⁰⁾ (juxtamembraneous layer¹¹⁾, peripheral density¹²⁾)が存在する。

Hemidesmosome-like structures of mesenchymal cells Kinichiro Kajikata, Isao Hori, Eiichi Kitano, Shinji Hayashi and Susumu Terada. Department of Pathology (I) (Director : Prof. K. Kajikawa), School of Medicine, Kanazawa University.

半接着斑の下方に集積した濃縮物質は、互に連続して基底膜の lamina densa に發育し、結合組織の細線維又は "anchoring fibril" と連続する。

II. 血管

血管内皮は基底膜によって包まれ、その基底面に処々電子密度の増加がみられる。この構造は毛細血管内皮では比較的不明瞭であるが、細動脈や細静脈では明瞭にみられる。図2はその1例として、methyl-cholanthrene 塗布によって発生したマウス皮膚乳頭腫にみられた細動脈に沿って限局性の電子密度の増加（長さ $0.1\sim 0.5\mu$ ）がみられる。強拡大でみると、電子密度が増加した細胞膜に接して微細フィラメントが集在している（図3）。この構造は表皮細胞の半接着斑に似ているが、細胞膜表面の基板は欠除している。

内皮細胞は連続性の基底膜で包まれるが、細胞基底から処々遊離していることがある。しかし、半接着斑様構造の部位では lamina lucida はほぼ正常の幅（約 250Å ）を保持していることが注目される。同様な半接着斑様構造は中膜平滑筋や外膜細胞にもみとめられる。図2ではこれらの細胞の基底膜の輪郭は不明瞭で、しばしば基底膜様物質がびまん性に細胞表面に集積している。このような変化は結合組織の刺激状態によるものであろう。

III. 線維芽細胞

線維芽細胞は一般には基底膜を欠除し、半接着斑様構造はみられない。しかし幼若線維芽細胞では、ときどき半接着斑様構造とそれに面して断片的な基底膜様物質がみとめられることがある（図4～7）。半接着斑様構造の長さは $0.14\sim 0.4\mu$ で、それに接する細胞質には他の場合と同様な微細フィラメントの集積があり、細胞膜から約 280Å の透明層を隔ててうすい基底膜様物質が付着している。透明層には細胞膜に垂直に走る微細フィラメントが存在し、基底膜様物質を構成するフィラメントと連続しているように見える（図5）。ときどき、透明層が不明瞭となり、基底膜様物質が細胞表面に直接附着しているように見える場合がある。

IV. その他の細胞

上記の諸細胞のほか、ラット子宮平滑筋細胞（図8）にも半接着斑様構造がみとめられた。脂肪細胞は薄い基底膜で包まれているが、半接着斑様構造は一般に甚だ少なく、不明瞭であった。大食細胞や肥満細胞には半接着斑様構造は現在まで見出されていない。

考 察

本研究によって、血管内皮細胞、中膜平滑筋細胞、外膜細胞に表皮細胞の半接着斑様構造 ("basal attachment") が存在するという先人の報告が再確認され、さらに同様な構造は子宮平滑筋細胞及び、出現頻度は少ないが、脂肪細胞や線維芽細胞にも存在することが明らかにされた。

Peaseら⁹⁾は血管中膜平滑筋細胞における半接着斑様構造は筋原線維の固着に役立っていると考えた。しかし、半接着斑や半接着斑様構造は一般に基底膜保有細胞に共通してみられること、新生表皮細胞には半接着斑が増加し、この位置に基底膜様物質が集積すること⁵⁾⁶⁾から判断すると、これらの構造は基底膜の形成又はその維持に密接な関係をもっているものと推定される。

基底膜の形成機序に関しては現在まだ十分に解明されていない。著者らは細胞から分泌された基底膜前駆物質が細胞表面で器質化されることによって、基底膜の構造、すなわち lamina lucida, lamina densa 及び zona diffusa の形成が完成するものと考えている¹³⁾。lamina densa の濃縮と zona diffusa の形成には結合組織の関与が⁴⁾、又、lamina lucida の形成には表皮細胞の半接着斑の作用が推定された⁶⁾。本研究においても、間葉細胞の半接着斑様構造の直下にはほとんど全ての場合に lamina lucida に相当する透明層がみとめられ、とくに線維芽細胞のように通常、基底膜のない細胞でも半接着斑様構造が出現した部位には透明層をはさんで断片状の基底膜が付着する所見から、この構造と lamina lucida との密接な関係が強く示唆された。

lamina lucida の構成成分は明らかではないが、ルテニウムレッドを用いた電顕的研究によると、酸性ムコ多糖が含まれているものと思われる^{14)~16)}。しかし、半接着斑や半接着斑様構造に接する lamina lucida と他の部位のそれとが全く同一の性状であるか否かは疑問である。前者の場合には、細胞膜に垂直に走る微細フィラメント²⁾¹¹⁾が存在することが報告され、本研究でもそれが確認された。このような構造は基底膜と細胞膜の特殊な接着機構を表しているものと考えられる。Ts'aoら⁸⁾は機械的障害によって、血管内皮が下部組織から分離された場合に "basal attachment" (半接着斑様構造) の部位だけには基底膜の断片が残存していることを述べている。この所見も半接着斑様構造が基底膜の接着に重要な役割をもっていることを物語っている。

半接着斑又は半接着斑様構造と基底膜との接着機構の詳細は不明である。Scalettaら¹²⁾は半接着斑の基底板(peripheral density)と細胞膜との接着にはCa⁺⁺, Ma⁺⁺が必要であることを報告している。しかし、半接着斑様構造には基底板に相当する構造は欠除しているの、基底膜の接着には基底板の存在は本質的なものではないと思われる。

基底膜前駆物質はムコ多糖とタンパク(コラゲン性?)を含んでいると考えられ¹⁷⁾¹⁸⁾、基底膜の形成とともに、ムコ多糖は細胞膜側に蓄積され lamina lucida を構成するものと推定される。同時に、細胞表面に接する細胞質の一部に特殊な修飾がおこって、半接着斑又は半接着斑様構造を形成し、基底膜のムコ多糖との間に強い結合が生ずるのであろう。この結合に細胞表面の糖被(glycocalyx)が、どのような役割をもつかは今後に残された興味ある問題である。

基底膜前駆物質が上皮細胞から分泌されることは多くの証拠によって支持されている^{4)19)~21)}。一方、上皮細胞の基底膜形成の経過中に、しばしば上皮細胞に接近する線維芽細胞が基底膜様物質で包まれ²²⁾、又、胃がんに接する線維芽細胞の表面にがん細胞基底膜と連続した基底膜様物質が観察される²³⁾。このことから、線維芽細胞からも基底膜前駆物質が分泌されるものと推定された。本研究では、線維芽細胞の半接着斑様構造に沿って基底膜の存在が確認され、上述の推定に、より確実な証拠が与えられた。通常、線維芽細胞に基底膜の形成がみとめられないのは、基底膜前駆物質の産生がないためではなく、その器質化、とくに基底膜の固定装置としての半接着斑様構造が発育しにくいためであると解釈される。

総 括

正常又は病的状態における結合組織の電顕的観察において、種々の間葉細胞に、表皮細胞の半接着斑に類似した構造が見出された。この構造の特徴は、限局性に電子密度の増加した細胞膜に接して細胞質内 filament が集束していることである。しかし表皮細胞の半接着斑にみられる基底板は欠除している。

このような半接着斑様構造は血管内皮細胞、平滑筋細胞に最もしばしばみとめられ、外膜細胞や幼若線維芽細胞にもときどき見出されたが、脂肪細胞には極めてまれであった。半接着斑様構造と基底膜との関係について考察を加え、この構造は基底膜の lamina lucida の形成にあづかり、基底膜と細胞膜との接着に重要な役割をもつものと推定された。

(本研究の一部は文部省科学研究費課題番号92240

の援助による)

付 図 説 明

図1. マウス皮膚創傷治癒2日の再生表皮の半接着斑(H)。細胞膜内側に高電子密度のフィラメントの集束があり、細胞膜から垂直に基底板(X)を貫いて透明層に至る微細フィラメントの橋渡しがみられる。半接着斑の外側に透明層を隔てて基底膜様物質(B)が集在。 ×105,000

図2. methyl-cholanthrene 塗布によるマウス皮膚乳頭腫にみられた細動脈、腫大した内皮細胞(E)及び平滑筋細胞(M)の基底面に処々半接着斑様構造(矢印)がみられる。内皮基底膜(B)は多少とも不規則なうねりを示すが、半接着斑様構造に面する部分では lamina densa を介して細胞膜に接着している。 ×14,000

図3. 図2の枠内部分の強拡大。半接着斑様構造は電子密度の増加した細胞膜の内側に微細フィラメントから成る濃厚域としてみられ、lamina lucida を隔てて基底膜(B)が接着している。 ×40,000

図4. ヒト皮膚の粘液線維腫にみられた線維芽細胞。細胞表面に処々半接着斑様構造がみられ、基底膜様物質が付着している(矢印)。 ×20,000

図5. 新生仔マウス皮下脂肪組織にみられた線維芽細胞。細胞表面の半接着斑様構造(矢印)を示す。F: 脂肪細胞。 ×18,000

図6. 図5の枠内部分の強拡大。半接着斑様構造(h)には透明層を隔てて、断片状の基底膜様物質(B)が接着している。透明層には細胞膜に垂直に走る微細フィラメントがみられる(矢印)。 ×15,000

図7. ビタミンC注射をうけた壊血病モルモットの皮膚創傷治癒にみられた線維芽細胞。半接着斑様構造(h)に接して基底膜様物質(B)が集積している。 ×35,000

図8. 分娩2日目のラット子宮筋層。平滑筋細胞(M)に処々半接着斑様構造(矢印)がみられ、細胞はうすい基底膜で包まれる。 ×15,000

文 献

- 1) Innes, P. B. : J. periodont. Res., 5, 196 (1970).
- 2) Flickinger, C. J. : Anat. Rec., 168, 195 (1970).
- 3) Croft, C. B. & Tarin, J. : J. Anat., 106, 63 (1970).
- 4) Briggaman, R. A., Dalldorf, G. &

- Wheeler, C. E. : J. Cell Biol., 51, 384 (1971).
- 5) 梶川欽一郎・北野英一 : 日病会誌 (抄録)(印刷中)
- 6) 堀 功・梶川欽一郎 : J. Electron Microsc. (抄録)(印刷中)
- 7) Stehbens, W. E. : J. Ultrastruct. Res., 15, 389 (1966).
- 8) Ts'ao, C. & Glagov, S. : Lab. Invest., 23, 510 (1970).
- 9) Pease, D. C. & Paule, W. J. : Ultrastruct. Res., 3, 469 (1960).
- 10) 山本敏行 : 細胞, 3, 2 (1971).
- 11) Blümcke, S., Rode, J. & Niedorf, H. R. : Z. Zellforsch., 93, 84 (1969).
- 12) Scaletta, L. J. & Mac Callum, D. K. : Am. J. Anat., 133, 431 (1972).
- 13) 梶川欽一郎 : 結合組織, 3, 1 (1971).
- 14) 鈴木昭男 : 日医誌, 68, 609 (1971).
- 15) 梶川欽一郎・中西功夫・堀 功・松田芳郎・近藤勝彦 : J. Electron Microsc., 19, 347 (1970).
- 16) Kelly, D. E. : J. Cell Biol., 28, 51 (1966).
- 17) Mc King, R. V. & Panner, B. J. : Lab. Invest., 26, 100 (1972).
- 18) Terzakis, J. A. : J. Cell Biol., 35, 273 (1967).
- 19) Kemp, N. E. : Develop. Biol., 1, 459 (1959).
- 20) Pierce, G. B., Beals, T. F., Sri-Ram, J. & Midgley, A. R. : Am. J. Path., 45, 929 (1964).
- 21) Pierce, G. B. & Midgley, A. R. : J. Exp. Med., 117, 339 (1963).
- 22) Kajikawa, K. & Kakihara, S. : Exp. Mol. Path., 11, 17 (1969).
- 23) 土屋良武 : 十全医会誌, 78, 267 (1969).

Abstract

During electron microscopic studies of connective tissues in normal and pathological conditions, we have found hemidesmosome-like structures in various types of mesenchymal cells.

They consist of tufts of intracytoplasmic filaments on the internal side of the plasma membrane with increased density, but have no such distinct juxtamembraneous layers as usually found in the epidermal hemidesmosomes. These structures occur most frequently in endothelial cells and smooth muscle cells, sometimes also in adventitial cells and young fibroblasts, but only rarely in fat cells. The observations are discussed in relation to the basement membrane and appear to be consistent with the concept that the hemidesmosome-like structures play a significant role in the elaboration of the lamina lucida of the basement membrane and serve as foci of firm adhesion to the basement membrane.







