

綜 説

結合織線維の形成について

金沢大学医学部第一病理学教室

梶 川 欽 一 郎

膠原線維は結合織の主要な成分を占め、胎生期の間葉織に源を發し、生体の發育とともに次第に増加する。創傷の治癒や炎症の過程を観察すると、滲出の減少とともに肉芽組織が増生して、結局線維性の組織に変わっていく。様々な組織の線維症、癍痕、胼胝、癒着等は日常われわれがよく遭遇する線維性の新生組織である。こうした線維はいかにして形成されるのであろうか。これは結合織の研究にたずさわる人達は必ず一度は直面する問題の一つであり、長い研究の歴史をもっている。過去20年の間に結合織の研究は著しい進歩をとげ、その生理や病理に関する優れた綜説やシンポジウムの成果が相次いで発表された^{2,3,5,8,22,25,30,31,39}。こうした結合織研究の新しいピークは科学の他の分野におけると同様に、多くの新しい研究方法が用いられたことに一つの大きな原因がある。形態学の分野では電子顕微鏡の登場を挙げることができる。そして現在の電子顕微鏡の形態学では、巨大分子のレベルにおいて、生化学的データとの対応を求めながら観察を進めていくことが不可能ではなくなつた。線維形成の問題もこうした新しい視野の内で見直されることになり、電子顕微鏡以前の形態学的研究はすでに「古典」となりつつある。

線維形成の機序の内には、線維の構造、線維の發生、成長等の諸問題が含まれており、さらに線維形成細胞の微細構造や線維間物質(基質)の本態ともからみ合い、それらの一つ一つが複雑な研究課題であつて、線維形成機序の全貌は今なおわれわれの知識のはるか彼方に隠されている。この論文ではわれわれの研究室で行なわれた研究^{6,12-20}を中心に結合織の線維形成の問題点を概観したいと思う。

I. 線維芽細胞による線維形成

線維芽細胞が結合織線維の形成に最も重要な役割をなしていることは明らかである。肉芽組織の新生の初

期にはまず旺盛な線維芽細胞の増殖が起り次いで線維成分が増加する。組織に慢性的機械的刺戟を与えると胼胝が生ずる。この際も既存の線維が単に肥厚して線維性の組織をつくるのではなく、既存の組織は一旦線維芽細胞の増殖を伴つて新生した結合織で置き換えられ、そこに線維が形成されるのである²⁰。反対に動物にビタミンC欠乏症を起させたり、コーチゾンを注射すると線維芽細胞の發育は阻止され、同時に線維の形成は不良となる。線維芽細胞と線維形成の関係を最も端的に示すのは、この細胞の組織培養の成績である。そこには線維芽細胞のみが増殖しており、日が経つに従つて細胞間には多数の線維が形成されるのである。問題点は線維が線維芽細胞の細胞質の内て形成されるのか、或いは線維芽細胞は線維形成に必要な素材を提供するだけで、線維そのものは細胞外で形成されるのかという点にある。この問題は形態学的には線維芽細胞の細胞質の内に線維成分が証明されるか否かに帰着する。光学顕微鏡の研究では線維が細胞内に形成されるという説と、細胞外で形成されるという説が、それぞれの観察に基づいて鋭い対立を示していた。しかし後述するごとく、電子顕微鏡の観察によつて、光学顕微鏡的に認め得る大きさの線維(直径 $0.2\sim 0.3\mu$)はすべて細胞の胞体とは連絡なしに細胞外に存在していることが明らかになつたので、少なくともこの問題に関する限り光学顕微鏡的観察は殆んど無力であると思われる。この意味から線維形成に関する光学顕微鏡的な大なる研究業績はすでに歴史的興味しかないのどこではその引用を省略したい。

電子顕微鏡の切片技術が進歩しなかつた頃には、結合織は光学顕微鏡的研究に用いられる小皮標本と同じ要領で作成された伸展標本に shadowing を施して観察された¹²。この方法によつて正常な成熟マウスの皮下疎性結合織を電顕下に検すると、先に触れたごとく直径約 0.1μ 以上の線維は明らかに 640\AA の固有周

期を有し、膜状に広がった線維芽細胞の細胞質と連絡なしに走っている。しかし、この程度の大きさの線維の間には直径数百 Å の微細線維が存在している。電子顕微鏡的観察においてはかかる微細線維と細胞の関係が新たな問題として取上げられることになる。しかしこの種の標本では、線維が豊富な基質の中に埋没された状態で存在するので、細胞質と線維との連絡の有無を決定することは殆んど不可能であった (Fig. 1)。

Porter (1949~1951)^{27,28)}等は優れた技術を利用して、鶏胎心から線維芽細胞を培養し、線維は初期には直径約 500Å 以下 (unit fiber) で 210~270Å の周期性の横紋を有しているが、次第に太さを増し 640Å の周期性横紋を有する成熟線維に成長することを観察した。Porter はこれらの線維は細胞の表面において形成され線維が太さを増すとともに細胞の外側に “紡ぎ出される” と考えた。われわれもまた鶏胎心から培養された線維芽細胞を観察しほぼ同様の所見を得た¹⁶⁾。しかし細い線維が線維芽細胞の細胞膜を堺にして、細胞質の内にあるか、細胞の外にあるかを確認することはできなかつた。この問題の解決には結局細胞を切片にして、線維と細胞質の位置関係を検討するのが最も確実な方法である。

結合織の切片標本による系統的研究はまだ殆んど行なわれていない。結合織の切片標本の観察には他の実質細胞と異なつた種々の困難性が含まれていることが大きな原因となつているように思われる。第一に結合織は線維成分が多いので十分薄い良好な切片をつくるのが比較的困難である。第二に結合織細胞は遊離状に存在するため細胞相互の位置的關係から細胞を同定することが全く不可能であるのみならず、細胞質が一般に薄いため切片にした場合、細胞質の断片しか観察されない細胞が少なくないので、このことが形による細胞の同定を甚だしく困難にする。第三に結合織細胞は僅かな刺戟によつて容易に大きさや形を変えるので、細胞の同定には一層慎重を要することになる。これらの種々の点から線維芽細胞を電顕的に同定することが先決問題となるわけである。われわれは主としてマウスの皮膚を材料とし、胎生期、幼若、成熟の各時期及び創傷治癒、結核性肉芽組織、異物性肉芽組織等病的状態における結合織の切片標本について結合織細胞の微細構造を検した¹⁹⁾。この研究によつて、(1) 微細構造の上から各種の結合織細胞の特徴を把握し、線維芽細胞を他の結合織細胞と鑑別し、(2) 同時に線維芽細胞の分化と機能によつて微細構造がどのように変化するかを明らかにし、(3) これらの各種の刺戟状態を通じて果して線維成分が細胞質内に証明されるか否

かを検討しようと試みたのである。標本の作成は型のごとくペロナール緩衝液で pH 7.4 に調整された 1% のオスミウム酸固定、アルコール脱水、メタクリル樹脂包埋、ガラスナイフにて切断、鏡検した。

線維芽細胞の微細構造を述べる前に、それとの鑑別が従来最も論議されている組織球の特徴を簡単に述べる必要がある。組織球は刺戟状態によつて円形から紡錘形の細胞にまで種々の形態的变化を示し、線維芽細胞に移行し得るとなす説があるからである²⁴⁾。

組織球の細胞質の最も大きな特徴はよく発育した滑面小胞体にある (Fig. 2)。この構造は組織球の分化と機能によつて大きさと量に変動はあるが、後述するごとく線維芽細胞においては粗面小胞体がよく発育するので著しい対照をなしている。組織球においても特に機能的要求が高まると粗面小胞体が出現するが、その程度は線維芽細胞に比して甚だ劣る。組織球の滑面小胞体の発生機序については未解決であるが、少なくともその一部は細胞膜の陥入 (infolding) と密接に関係する。このことは組織球の機能的特徴である食作用と関係があると思われる。大きな異物はそのまわりにのびる細胞膜によつて包まれ、細胞膜が細胞質内にくびれ込んで大きな嚢胞を形成することによつて異物は細胞質内に取込まれる。小さな異物は細胞膜の陥入部に入り、次いで滑面小胞体の内に摂取される。即ち、貪喰される異物は常に細胞膜によつてまず包まれ、次いでそれから形成される滑面小胞体の内に送り込まれるのである。滑面小胞体の一部には RNA 顆粒が附着し粗面となつているものが時々見出される。これは RNA 顆粒の存在によつて異物を消化する酵素の合成が行なわれている像とも解釈される。また微細な円形の断面を示す滑面小胞体が念珠状に並び或いは細い管状構造を示し細胞質を区劃している像に接することがある。細胞質の一部に変性が起ると、そのまわりに滑面小胞体によるこのような分割がよく認められ、結局細胞質はこの部分から分離する。組織球の一つの特徴となつている細胞質の分離を説明する所見と思われる。組織球の他の重要な特徴として特種な顆粒の存在が挙げられる^{18,20)}。この顆粒は大きさ約 0.2~0.3 μ で限界膜に包まれ、内容は高電子密度を有する等質性の物質で満される。幼若細胞では主として Golgi 野に存在するが細胞の成熟とともに細胞質内に広く分散する。変性に陥ると大きさを増し内容の密度は低下し空泡化する。この小体の本態は未だ明らかではないが、線維芽細胞との鑑別点として重要な存在である。

組織球の細胞質が滑面小胞体の発育によつて特徴づけられるに対して、線維芽細胞の細胞質はよく発達し

た粗面小胞体の存在によつて特徴づけられる。この構造物もまた細胞の分化と機能によつて著明な変化を示すのである。即ち、胎生期動物では、細胞質にはかなり多量の管状の断面を示す粗面小胞体が認められる (Fig. 3)。しばしば層状に配列、または互いに吻合して網状の構造をとる。このような構造は生後1日の幼若動物にも認められるが、小胞体は多少とも拡大しているものが混在する。一方成熟動物では線維芽細胞はいわば休止期にあり細胞質は細長くなる。粗面小胞体は著しくその数を減じ小胞状をなし散在する。小胞膜に附着する RNA 顆粒も多くはない。しかし結核性肉芽組織、異物性肉芽組織では、増殖した線維芽細胞の広い細胞質の内に再びよく発育した粗面小胞体が現われる。管状または小囊状の断面を示し RNA 顆粒の密度も大きい。これらの線維芽細胞の発育と分化の過程において細胞質内には線維成分は見出されなかつた。

線維芽細胞の発育と線維形成の関係を調べるには、これらの過程が短期間に行なわれる創傷治癒の経過を観察するのが最も適当であるので、以下これについて少しく詳細に述べよう。創傷1週目では旺盛な線維芽細胞の増殖が認められ細胞質は多量の RNA 顆粒を附着する粗面小胞体で満される (Fig. 4)。小胞体は互いに吻合するのみならず、しばしば囊状に拡大し、細胞膜直下に達し、細胞膜と小胞体の間にはかすかな狭い細胞質を残すのみとなる。さらに細胞表面に等質性の物質が附着し細胞膜の存在が明らかでない部分もある。新生した線維はこのような細胞膜に近接して認められ多少とも疎らな配列を示し多量の等質性物質で包まれている。直径は $120\sim 140A^{\circ}$ で処々に $120\sim 170A^{\circ}$ のかすかな周期性横紋がかうかがわれる。創傷2～3週になると、粗面小胞体は益々拡大、吻合し細胞質を充満する (Fig. 5)。小胞体は多量の RNA 顆粒を附着しているが、顆粒の電子密度は多少低下する。拡大した囊状の小胞体は時々細胞膜を穿孔している。微細な線維はこの穿孔部の外周に存在する。直径は約 $300A^{\circ}$ 、処々に $220A^{\circ}$ 程度の横紋が認められる。創傷4週に至ると、細胞の増殖は止み、線維は増大し、細胞間を満すようになる。線維の直径は約 $870A^{\circ}$ となり約 $600A^{\circ}$ の周期性の横紋を示す。線維芽細胞は再び小さくなり、細胞質にはなお囊胞状の小胞体が残存するがその RNA 顆粒は著しく減少する。これらの創傷治癒の過程において新生された線維はすべて細胞質外に存在し、細胞質内において線維が形成されると認むべき所見には決して遭遇しなかつた。

以上の生理的、病的状態において認められた小胞体

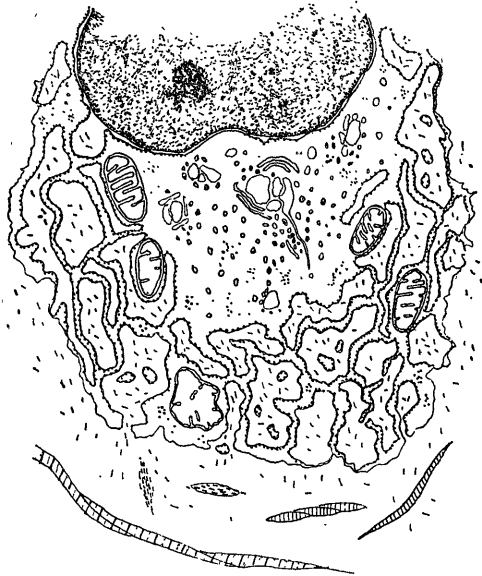
の変化に伴つて糸粒体、Golgi 体にも一定の変化が証明される。一般に未熟細胞では糸粒体の cristae は数が少なく基質の電子密度は低い。Golgi 体は顆粒成分に富み、膜構造がよく発育する。成熟細胞では糸粒体の cristae は増加し、Golgi 顆粒は減少、空胞が増加する。機能の亢進した線維芽細胞では糸粒体はしばしば膨大する。その際膨大した糸粒体に接して小型の未熟な糸粒体が発現することが注目される。Golgi 野は広くなり、特に顆粒成分の増加が目立つ。

要するに、線維芽細胞の機能的要求や分化に従つて細胞質の小器官に一定の変化が起るが、線維成分は常に細胞外に見出され、細胞質内には認め得なかつたのである。従つて現在までのデータからは線維は細胞外で形成されると結論せざるを得ない。新生された初期の線維は細胞の表面に近接して認められ、しばしば細胞表面には等質性の物質が附着し細胞膜の形態が不明瞭になつていることがある。このような所見は細胞から可溶性のコラーゲンが分泌されていることを強く暗示する。恐らく線維芽細胞内で合成されたコラーゲンは分子状のまま細胞外に“分泌”され、細胞外で重合が行なわれて線維状になるものと思われる。

では、コラーゲンは細胞の何処で合成され、いかなる方法によつて細胞外に“分泌”されるかが次の問題となる。既述のごとく線維形成の旺盛な時期の線維芽細胞は生理的、病的を問わず粗面小胞体は増加、拡大し、RNA 顆粒が豊富に附着するが、休止期に入ると粗面小胞体の発育は衰え、小胞膜に附着する RNA 顆粒は減少する。RNA が蛋白合成に密接な関係を有することは一般に認められた事実である。粗面小胞体のよく発育した膵分泌細胞²⁰⁾や形質細胞²¹⁾では小胞体内でそれぞれ分泌顆粒や Russel 小体が合成されることが電顕的に示されている。従つて多量の RNA 顆粒を附着した線維芽細胞の小胞体内で、コラーゲンが合成されるという可能性は十分考え得ることであろう。胎生期、肉芽組織の初期の線維芽細胞において小胞体内にしばしば等質性ないしフィラメント状の物質が多量に含まれている。この物質の本態はまだ明らかではないが、恐らくここで合成されたコラーゲンではないかと推定される。小胞体内で合成されたコラーゲンが、どのような機序で細胞外に分泌されるかはまだ確定的ではないが、少なくともその一つの方法として小胞体が細胞外に開口することによつて行なわれると思われる。創傷2～3週目の線維芽細胞では明らかに小胞体の穿孔が認められるからである。以上の線維芽細胞と線維形成の関係は第1図に示されている。

切片標本による線維芽細胞と線維形成の問題を電顕

第1図 線維芽細胞の模式図



細胞中心域には広い Golgi 野が存し、細胞質の周辺には拡大した粗面小胞体が發育する。小胞体内で合成されたコラーゲン(短棒状物で示す)は細胞外に分泌され、そこで重合して線維を形成する。

的に取扱った研究は多くはない。Wassermann(1954), Jackson (1955), Porter (1959) 等の研究がその代表的なものである。Wassermann³⁹⁾ はラット尾臍の再生過程を検し、100A° の直径をもつ微細な線維が増殖した線維芽細胞の核の周囲に見出されることを報告し、線維はまず細胞内で形成されその後の成長が細胞外で行なわれると結論した。しかしその電顕写真は今日の技術からみればかなり劣っており、彼がこの「細胞内」に認められた線維は確かに細胞内に存在するものではないことを詳しく論及しているにも拘らず、無条件に彼の結論は承認し難いように思われる。厚い切片では、電子顕微鏡の大きな焦点深度のため、しばしば細胞質に重なった細胞外の線維が恰かも細胞質内に含まれているごとき誤った印象を与えるからである。しかしその後 Wassermann, Kubota³⁸⁾ (1956) は鶏胎結合織の鍍銀標本で、好銀線維束が線維芽細胞内に含まれている写真を発表し彼の主張の裏付けとした。しかしその材料はホルマリン固定のため細胞の微細構造と線維との位置関係が明らかでなく、線維が真に細胞質内に存在するか否かについてはなお疑問が残されている。Jackson^{10,11)} は鶏胎臍の切片標本及び培養された線維芽細胞、骨芽細胞の細胞質の内、特に核の周囲に 80~200A° 程度のフィラメントの存在を認め、これ

が細胞の運動によつて細胞間に放出され、その後は細胞外で線維の成長が起ると考えている。Porter²⁹⁾ 等(1959) は最近の論文で鶏胎皮膚の切片標本と培養された線維芽細胞の所見を総括して、線維は細胞表面で形成されると結論している。彼等もまた線維芽細胞内に發育した粗面小胞体がコラーゲンの合成に密接な関係をもつことを推定しており、線維芽細胞による線維形成の考え方はわれわれの結果と一致する。線維芽細胞と線維形成の問題は、かくして、電顕的研究においても線維の細胞外形形成説と細胞内形成説に分れている現状である。現在のわれわれの研究範囲では細胞内に線維が決して存在し得ないという積極的な根拠はないわけであるが、細胞外に認められる線維がすべて、細胞内で形成された後細胞間に放出されるとすれば、線維形成の旺盛な創傷治癒の肉芽組織において、もつとしばしば細胞内の線維の存在に遭遇してよいと思われる。また Jackson が細胞内に線維を認めたのは胎生の初期のみである。従つて万一細胞内に線維が存在する場合があつても、それはむしろ例外的な現象ではなからうか。さらに細胞内に直径 100A° 前後の線維の集束が、しかも核周辺に存在するとすれば、それがかいかにして細胞質内を通過して細胞間に放出されるかの説明が甚だ困難であると思われる。

II. *in vitro* の線維形成

前節の実験結果から線維芽細胞の内では合成された可溶性のコラーゲンが細胞間に「分泌」され、メジウムの条件によつて線維に重合されることが推定された。では、このメジウムの条件とはいかなるものであろうか。コラーゲン溶液から *in vitro* で線維が再生されることはすでに光学顕微鏡的に Nageotte²⁵⁾ が証明した。電子顕微鏡的には Vanamee, Potter³⁵⁾ 等の研究がある。われわれもこれを追試した^{14,15)}。コラーゲン溶液は幼若ラット尾臍から醋酸で抽出して作製した。この溶液 (pH 約 3.8) は肉眼的には透明であるが、電顕的には 100A° 以下の微細なフィラメントまたは直径約 80A° の粒子状の物質が含まれている。この溶液の pH を調整するか、或いは塩類を始め、種々の物質を加えることによつて、電顕的には生体の膠原線維と同様な線維を *in vitro* で形成することができた。加えられる物質の種類及び pH によつて、横紋のない線維、短周期線維 (周期 200A°)、正周期線維 (周期 640A°) 及び長周期線維 (周期 2000~3000A°) が形成される。これらの差異はコラーゲン分子の重合度の差によるものと思われる。われわれの経験では最も容易にかつ確実に正周期線維が形成される条件は pH を 6.8

〜7.0 に調整するか、0.17 MNaCl を約 1/5 容添加することであつた。これらの条件は生体内で十分起り得る条件である。

in vitro で線維が形成される過程を経時的に追求することによつて、線維の成長の機序をうかがうことができる。線維の形成の初期には 120〜140° の周期性の横紋をもつ直径約 200Å のフィラメントが現われ、時間の経過とともに線維の直径は 400Å となり横紋周期は約 230Å、さらに線維の直径が 800Å 以上になると 640Å の周期性の横紋が形成される。この線維の太さと横紋周期の長さの関係は前節で述べた *in vivo* の線維形成の場合に認められたものとよく一致する。以上の *in vitro* の線維再生実験は、生体において線維芽細胞からコラーゲン溶液が分泌されるならば、十分生体内に起り得るメジウムの物理化学的条件によつて、コラーゲン分子の重合が起ることを示している。

この考えをさらに確かめるために次の実験を試みた。上述のラット尾腱から抽出したコラーゲン溶液を同一ラットの皮下に注射し、経時的に局所の組織変化を光学顕微鏡的に追求した。注射されたコラーゲン溶液の内には24時間後に好銀線維が形成され、時間の経過とともに線維は増加しかつ太さを増し、14日目には多数の膠原線維が証明された。コラーゲン溶液の周囲には初め炎症性反応が起り、後には線維芽細胞の増殖を伴つた肉芽組織が形成されるが、コラーゲン溶液内部に新生された線維の間には細胞は存在しない。つまり注射されたコラーゲン溶液を素材にして線維の形成が起つたと解すべき所見である。この実験から、局所にコラーゲン溶液が与えられるならば *in vivo* でもそれから物理化学的なメジウムの変化だけで線維への重合が行なわれることが判るのである。

Ⅲ. “無細胞性”の線維形成

第I節で線維形成には線維芽細胞の存在が重要な役割をなしていることを述べた。しかし生体に認められる線維の増加は必ずしも、線維芽細胞の増殖を伴わないようにみえる場合がある。例えば漿液性炎に続発する肝硬変症 (Rössle)³³⁾、リンパの鬱滞による象皮病、鬱血に続発する肺や脾の硬化等がそれである。生理的には、同様な現象はオタマジャクシ変態期に認められる⁹⁾。変態初期には表皮下に漿液性の物質の滯溜が認められ、その部に細胞の増殖なしに線維の形成が起る。結合織細胞は形成された線維層の内へ深部より侵入し、成蛙の真皮層がつくられる。このような線維芽細胞の増殖を伴わない線維の形成はいかにして行なわ

れるのであろうか。これらのいわゆる無細胞性の線維形成に共通な現象は、線維の増加に先立つて局所に漿液性物質の浸潤が存在するという点である。そこで血清蛋白、特にフィブリンがコラーゲンに転化するのではないかという疑問が生ずる。電子顕微鏡的にはフィブリンは約 200Å の周期性の横紋を有し、膠原線維のいわゆる短周期線維と形態学的には区別がつかない。しかし、X線回折ではフィブリンはいわゆる *k*^{*} *m. e. f.* 群に属し、コラーゲンのX線回折図とはつきり区別される。従つてフィブリンはそのままではコラーゲンに転化するとは考えられない。またわれわれは滲出液や濾出液から膠原線維を形成する目的で様々な実験を繰返したが、現在までこの種の実験には成功していない。そこで漿液性炎と線維症との関係を調べる手掛りとして、まず血清成分が結合織に及ぼす影響を及ぼすかを検する目的で次の実験を行なつた¹⁷⁾。ラットの尾腱を結紮して壊死に陥つた部分の腱をホルマリンで固定後、細かくときほぐして電子顕微鏡で観察した。結紮を強くして、尾の末梢をミイラ化せしめた場合には、腱線維には殆んど形態学的な変化は認められない。これに反して、結紮をゆるくして局所に高度の鬱血と水腫を起した場合には線維は膨潤し、微細な線維に分散した。また *in vitro* で自家血清に浸漬された線維は種々な程度に膨潤を示すが、生理的食塩水に浸漬した場合には線維は螺旋構造を示すことはあるが膨潤は殆んど認められなかつた。また、正常の線維はトリプシン消化に対して抵抗があるが、これを一旦血清で処理すると容易にトリプシン消化をうける。このような実験結果から血清成分中には線維の解重合を起す物質が含まれているらしく思われる。漿液性炎の際血清成分が組織に浸潤すると、この因子によつて既存の線維が分解し、炎症の消滅とともにメジウムの条件が変化して再び線維に再重合することが推定される。しかしこの作業仮設にはまだ多くの矛盾が含まれており、これが無細胞性の線維症の真の原因か否かは今後さらに検討する必要がある。

Ⅳ. 酸性多糖類と線維形成

周知のごとく結合織線維の間には基質と呼ばれる無定形のゲル状物質が存在する。化学的にはこの物質は酸性粘多糖類と蛋白質の複合体とされる。線維の鍍銀染色の結果から、線維はその構築上、酸性粘多糖類と密接な関係にあることが推定され¹⁵⁾、また線維の安定性の保持や線維の形成にこの物質の存在が必要であるとされている^{4, 9, 37)}。胎生期の結合織や疎性結合織ではこの物質が特に多い。電顕的には疎性結合織のいわ

ゆる基質と称せられる部分にも極めて細かいフィラメント状ないし粒子状の物質が多量に含まれ全体としてフェルト状にみえる^{12,15)}。即ち、重合度の低い線維成分がここに存在していると思うべき所見である。壊血病の場合には、線維の形成は不良となるが、この際基質のフェルト状の構造は失われて濃厚な等質性物質に変わり、ビタミンCを与えると再び元の状態に回復する¹³⁾。肉芽組織の新生線維のまわりには基質と考へべき等質性の物質が豊富に存在することはすでに述べた。これらのデータを総合して考えると、いわゆる基質と称せられる物質が線維形成の場となることは確からしい。

この基質がいかにして形成されるかということは線維形成の問題の一つの重要な鍵となるが、この点については現在不明の点が少なくない。基質の主要な成分である酸性多糖類の供給源については2つの考え方がある。一つは肥胖細胞内のヘパリンであり、他の一つは線維芽細胞内のPAS陽性顆粒である。北西²⁴⁾は人胎児の膠原線維の形成と肥胖細胞の出現とが時期的に平行している点に注目し、線維形成には肥胖細胞のヘパリンが役割を演じていると推定している。一方線維芽細胞内にはPAS陽性顆粒が存在することが知られているが⁷⁾、この顆粒はメタクロマジーを呈し、またある種の蛋白が共存していると推定されている。さらにこの顆粒の内にphosphatase, dehydrogenaseが証明されるので、多糖類や蛋白の合成に関係をもっているらしい¹¹⁾。Jackson等¹¹⁾は線維芽細胞に含まれる

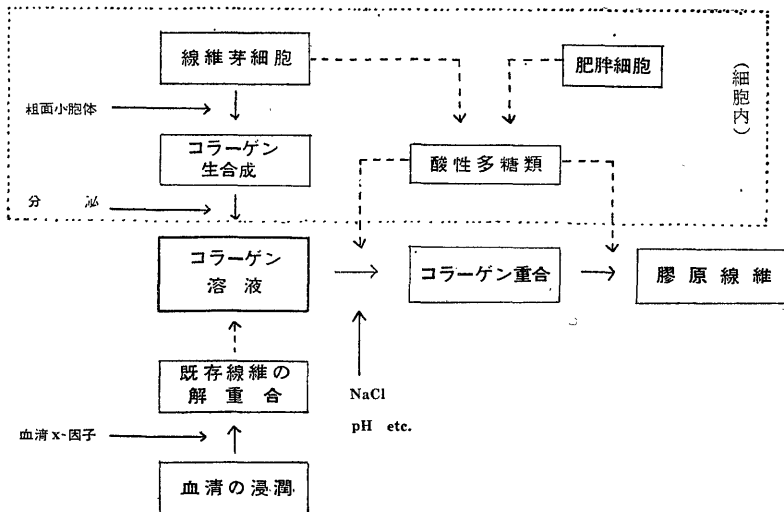
この顆粒が細胞外に分泌され基質の成分となり、そこで線維が形成される可能性を想像している。いずれにせよ、酸性多糖類が基質の成分として線維の形成と保持に何らかの役割をもっていることは予想されるが、その実証は興味ある課題として今後に残されている。

V. 総 括

以上の研究結果から結合織線維の形成機序は次のごとく総括される(第2図参照)。生体における結合織線維の形成は通常線維芽細胞の増殖を伴つて行なわれる。その際、細胞質の小器官には一定の変化が起るが、RNA顆粒を附着した粗面小胞体の増加が最も目立っている。新生した線維は初期には細胞膜に近接して現われ、次第に太さを増して細胞間を満す。細胞質内には線維成分の存在は確認されない。恐らくコラーゲンは増加した粗面小胞体の中で合成され、可溶性の状態に細胞外に“分泌”されると思われる。in vitroの線維再生実験の結果から考えると、細胞外に分泌されたコラーゲンはメジウムの比較的簡単な物理化学的条件で線維状に重合すると思われる。この際酸性粘多糖類が何処から供給されて、線維の形成にどの程度の役割をもつかはまだ確定的ではない。

生体における結合織線維の形成の一つの型式に、細胞成分の増加を伴わない場合がある。この場合は局所に漿液性物質の浸潤が先行するのが常である。この型式の線維形成の機序はまだ不明であるが、血清中に含まれる一種の線維の溶解因子の存在が注目される。

第2図 膠原線維の形成機序



文 献

1) **Amano, S.** : Annual Report of the Institute for Virus Research. Kyoto University. **1**, 1 (1958). 2) **Asboe-Hansen, G.** : Connective Tissue in Health and Disease, Munkgaard, Copenhagen, 1954. 3) **Bear, R. S.** : Advance in protein Chemistry (Anson, M. L., Bailey, K. & Edsall, J. T.) **7**, 69, Academic Press Inc., New York, 1952. 4) **Bowes, J. H., Elliott, R. G. & Moss, J. A.** : Nature and Structure of Collagen (Randall, J. T.), p. 199, Butterworths, London, 1953. 5) **Dorfman, A. & Mathews, M. B.** : Ann. Rev. Physiol., **18**, 69 (1956). 6) 福田正則 : 十全会誌, **61**, 74 (1959). 7) **Gersh, I. & Catchpole, H. R.** : Am. J. Anat., **85**, 475 (1949). 8) **Gustavson, K. H.** : The Chemistry and Reactivity of Collagen, Academic Press Inc., New York, 1955. 9) **Jackson, D. S.** : Nature and Structure of Collagen (Randall, J. T.), p. 177, Butterworths, London, 1953. 10) **Jackson, S. F.** : Proc. Roy. Soc. London, Ser. B, **144**, 556 (1955). 11) **Jackson, S. F. & Smith, R. H.** : Symposia of the Society for Experimental Biology, **IX**, 89, Cambridge Univ. Press, London, 1955. 12) **Kajikawa, K. & Sumita, S.** : Acta Path. Jap., **3**, 66 (1953). 13) **Kajikawa, K. & Sumita, S.** : Acta Path. Jap., **3**, 75 (1958). 14) **Kajikawa, K.** : Acta Path. Jap., **6**, 37 (1956). 15) 梶川欽一郎 : 十全会誌, **59**, 1 (1957). 16) 梶川欽一郎 : 総合医学, **14**, 685 (1957). 17) 梶川欽一郎・瀬戸成一 : 電子顕微鏡, **6**, 90 (1957). 18) 梶川欽一郎 : 最新医学, **13**, 230 (1958). 19) **Kajikawa, K., Tanii, T. & Hirono, R.** : Acta Path. Jap., **9**, 61 (1959). 20) **Kajikawa, K. & Hirono, R.** : Electron-microscope, 印刷中. 21) 北西寿子 : 日血会誌, **19**, 53 (1956). 22) 宮田栄 : 日病会誌, **42**, 24 (1953). 23) 宮田栄・南外弘・佐田行夫 : 十全会誌, **59**, 297 (1957). 24) **Möllendorff, W.** : Z. Zellforsch., **3**, 503 (1926). 25) **Nageotte, J.** : Am. J. Path., **6**, 631 (1930). 26) 野田春彦 : 蛋白化学 (水島, 赤堀) 4巻, 65頁, 東京, 共立出版, 1956. 27) **Porter, K. R. & Vanamee, P.** : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **71**, 513 (1949). 28) **Porter, K. R.** : Connective Tissue, IInd Conf., 126, Josiah Macy Jr. Founda-

tion, New York, 1951. 29) **Porter, K. R. & Pappas, G. D.** : J. Biophysic. and Biochem. Cytol., **5**, 153 (1959). 30) **Ragan, C.** : Ann. Rev. Physiol., **14**, 51 (1952). 31) **Ragan, C.** : Connective Tissue, Ist~Vth Conf., Josiah Macy Jr. Foundation, New York, 1950~1954. 32) **Randall, J. T.** : Nature and Structure of Collan, Butterworths, London, 1953. 33) **Rössle, R.** : Virchow's Arch., **291**, 1 (1933). 34) **Tunbridge, R. E.** : Connective Tissue, Blackwell, Oxford, 1957. 35) **Vanamee, P. & Porter, K. R.** : J. Exp. Med., **94**, 255 (1951). 36) **Wassermann, F.** : Am. J. Anat., **94**, 339 (1954). 37) **Wassermann, F. & Lindenbaum, A.** : J. Biophysic. and Biochem. Cytol., **2**, (Suppl), 299 (1956). 38) **Wassermann, F. & Kubota, L.** : J. Biophysic. and Biochem. Cytol., **2**, (Suppl), 67 (1956). 39) **Weiss, J. M.** : J. Exp. Med., **98**, 607 (1953).

附 図 説 明

略号 : N : 核, M : 糸粒体, Er : 粗面小胞体, Es : 滑面小胞体, G1 : Golgi 体, Cm : 細胞膜, Cl : 膠原線維, 縮尺は 1μ を表わす.

Fig. 1. 成熟モルモット皮下結合織 (伸展標本). 左上半部に線維芽細胞の細胞質の一部がみえる. 縦走する太い線維は明らかに細胞外に存するが, 基質に包埋された細い線維と細胞質の関係は明らかではない. Cr-shadowing, $\times 14,000$

Fig. 2. 異物反応における組織球 (マウス皮下結合織). 多数の滑面小胞体といわゆるH顆粒の存在が特徴. $\times 23,000$

Fig. 3. 胎生マウス皮下結合織の線維芽細胞, 管状の粗面小胞体が層状に配列, 内にフィラメント状の物質を容れている. (PTA 染色). $\times 25,000$

Fig. 4. 創傷治癒1週における線維芽細胞 (マウス皮膚). RNA 顆粒に富む粗面小胞体が細胞質の周辺部に増加. 新生線維は細胞外に存する. $\times 38,000$

Fig. 5. 創傷治癒3週における線維芽細胞 (マウス皮膚). 粗面小胞体は嚢状に拡大, 処々細胞外に開孔する (\uparrow). 新生線維は細胞外に存在. $\times 28,000$

Fig. 6. コラーゲン溶液に $0.17M$ NaCl を加えて再成された線維. Cr-shadowing $\times 52,000$

Fig. 7. ラット尾腱をゆるく結紮, 2日後の局所の膠原線維. 線維の著明な膨潤と溶解. Cr-shadowing $\times 18,000$

Fig. 8. 自家血清に $36^{\circ}C$, 48時間浸漬されたラット尾腱の膠原線維, 線維の著しい膨潤. Cr-shadowing $\times 18,000$

