

# 結合織の基質について

殊に、皮膚並びに皮下結合織基質に及ぼすホルモンの影響

金沢大学医学部第一病理学教室(指導 宮田栄教授)

小野田孝治

(昭和32年2月11日受付)

On the Ground Substance of Connective Tissue  
Special Reference to the Effect of Hormones on the Ground Substance  
of the Skin and Subcutaneous Loose Connective Tissue

Koji Onoda

*The First Department of Pathology, School of Medicine, Kanazawa University.  
(Director : Prof. Dr. S. Miyata)*

## 内 容 目 次

I 緒 言	2) 基質の染色法
II 一般的実験方法	3) 疎性結合織基質の膠質化学
III 実験成績	B マウスの皮膚及び皮下疎性結合織における基質主成分の分布
A 健康成熟マウス	1) 基底膜
1) 健常無処置マウス	2) 線 維
2) ヒアルロニダーゼ注射	3) 細胞及び線維間質
B 内分泌性刺激による影響	4) 毛細脈管壁
1) 幼若マウス	5) 細胞成分
2) 妊 娠	C 内分泌刺激の基質に及ぼす影響
3) 去 勢	1) 幼若マウス
4) エントラゲン注射	2) 妊 娠
5) 去勢後エストラゲン注射	3) 去勢及びエストラゲン注射
6) チロキシン注射	4) チロキシン及びメチオジール注射
7) メチオジール注射	5) 副腎摘除
8) 両側副腎摘除	V 総 括
IV 考 察	VI 結 論
A 結合織基質の性状並びにその検索に関する一般論	主要文献
1) 基質の定義並びに性状	

## I 緒 言

結合織基質の化学的主成分が酸性粘多糖類を含む複合蛋白なることが次第に明らかにされ<sup>20) 30) 17)</sup>、過沃

度酸-Schiff 反応によつて該物質が組織化学的に証明されるに至つてより、結合織基質の研究は急速に進捗

し, Mayer<sup>30)</sup>, Mc Manus<sup>28)</sup>, Gersh and Catchpole<sup>7) 37) 38)</sup>, Ragan<sup>39)</sup>, Leblond<sup>24)</sup>, Altshuler and Angevine<sup>1) 2)</sup>, Klemperer<sup>22)</sup>, 河瀬<sup>10) 47)</sup>, 菊野<sup>20)</sup> 等その研究報告は夥しい。

在来, 真皮層の結合織に関する研究は極めて多いが, 皮下疎性結合織を対象とした研究は寥寥たるものがあり, 而もその基質に関しては更に少ない。疎性結合織は他の結合織に比し, 膠様の基質成分が多い。従

つて疎性結合織の物理化学的性状を観察することにより, 基質の変遷を類推することは容易である。私は主としてマウスを用い, 基質の代謝に深い関係があると見做される性腺, 甲状腺, 副腎ホルモンの過剰或いは欠落を強制し, 一部には幼若例, 妊娠例を用い, 膠質化学的並びに組織化学の見地より, 皮膚及び皮下疎性結合織における基質の分布並びにその変遷を追究した。

## II 一般的実験方法

主としてマウスを使用し(第1表), 幼若及び妊娠例以外は体重 17~18g のものを用いた。一定の処置後屠殺し, 皮膚に皮下疎性結合織を附して広範に切りとり, 10%中性ホルマリン液に浸漬し, 長期間に亘り疎性結合織の膨潤及び溶解現象を観察した。皮下疎性結合織は Jasswoin<sup>14)</sup> の法に従い, 主として背部より切除して小皮標本とし, 過沃度酸-Schiff 反応(PAS 反応) -ヘマトキシリン染色, 0.5% トルイデン青染色, Hale のコロイド鉄法, Gömöri 氏鍍銀法を施した。皮膚は肩胛間部をとり, パラフィン包埋後 8μ 切片とし, PAS 反応, トルイデン青染色, コロイド鉄法, 河瀬氏の chromic acid-alcaliblu-picrofuchsin 染色<sup>47)</sup> (アルカリ青染色), 鍍銀, ヘマトキシリン-エオジン染色を施した。PAS 反応施行に先だちグリコーゲン除去の目的で, 37°C 孵卵器中で 20 分間唾液処置を行った。

第1表 実験動物(マウス)

処置	方法	♂	♀	計	大計
成熟無処置		6	4	10	10
ヒアルロニダゼ注		29	0	29	29

幼若マウス	生後 5 日以内	10			30
	〃 2 週	5			
	〃 3 週	5			
	〃 4 週	5			
	〃 5 週	5			
妊 娠	中 期	4			10
	末 期	6			
去 勢	術 後 1 週	2	2	4	16
	〃 2 週	2	2	4	
	〃 4 週	2	2	4	
	〃 8 週	2	2	4	
エストラゼン注	1 週間に 0.1mg	2	2	4	18
	〃 0.2mg	4	2	6	
	〃 1.0mg	3	2	5	
	2 週間に 0.3mg	3	0	3	
去勢後エストラゼン注	1 週間に 0.2mg	4	4	8	16
	〃 1.0mg	4	4	8	
チロキシシン注	1 週間に 1.0mg	4	2	6	12
	2 週間に 2.0mg	4	2	6	
メチオジール注	1 週間に 100mg	4	2	6	12
	2 週間に 200mg	4	2	6	
副腎摘除	術 後 2 週	6	4	10	20
	〃 4 週	6	4	10	
					163

## III 実験成績

### A 健康成熟マウス

#### 1) 健康無処置マウス

##### a) 疎性結合織の物理化学的性状

疎性結合織は肉眼的には膠様の組織で, 粘着性強

く, 比較的低粘性のゲル状態を呈する。ホルマリン液中では 2~3 時間後に 2~3 倍に膨潤し, 粘弾性は低下しゼリー状となる。この時期には小皮標本作製に好都合な粘性と被伸展性を有する。かかる状態は比較

の長期間続くが、数カ月後には漸次溶解して体積が減じ、ホルマリン液は粘性を帯びてくる。

#### b) 疎性結合織の組織像

鍍銀標本によると、僅少な粗大膠原線維と太さの異なる膠原線維が縦横に交錯し、その線維網の間隙に基だ繊細な線維が網目をなしている。PAS 反応、コロイド鉄法では全面に亘り瀰漫性に弱陽性に染り、少量の微細線維は中等陽性に染る。トルイデン青染色では膠原線維は軽度に、線維間には明瞭にメタクロマジーを呈する。切片標本では、PAS 反応、コロイド鉄法により、膠原線維は中等乃至弱陽性を呈し、線維間に弱陽性の膜様物を認めることがある。

#### c) 皮膚の組織像

PAS 反応により強く染着するものには、表皮下基底膜、結合織性毛根鞘、皮下結合織性小板、脂肪細胞膜、筋膜、神経鞘等広義の基底膜、毛細血管壁、肥満細胞顆粒、組織球胞体内顆粒等がある。膠原線維は弱陽性を呈し、一様の濃度に染着することもあるが、線維の辺縁部に弱く、軸に近づくにつれ陽性度の高い場合が多い。線維間には染着物を認めない。PAS 反応によつて染る基底膜の厚さは、鍍銀によつて認められる細線維の網構の幅員には一致するが、鍍銀の場合の厚さより往々にして薄く、時には反つて厚い部位も認められる。毛細血管は横断面では、壁が均質性に強陽性に現われる場合と、血流面と外層のみが線状に強陽性を呈し、その間が弱陽性を呈する場合とがある。小皮標本によつて検すると、内皮細胞の接合部と考えられる部位が線状に陽性度の高い場合が時折認められ、又極く稀には新生血管において内皮細胞の重なり合つた部位と見做される所がやゝ広い面に亘り陽性度が高まつているのを認める。筋層を有する血管においては、筋線維間質が強陽性を呈し、結合織性外膜は中等度に陽性を呈する。コロイド鉄法では真皮膠原線維は弱陽性に染り、線維間には時折青色の膜様物を認める。表皮下基底膜、筋膜、神経鞘等広義の基底膜はよく染り、その他の組織成分は PAS 反応の染色態度と概ね一致する。トルイデン青染色では、真皮膠原線維に微かにメタクロマジーを認めるが、線維間には染着しない。基底膜は一般にメタクロマジーは強い。アルカリ青染色では、基底膜、膠原線維、血管壁は明瞭に染着するが、固定が不良なためか、河瀬等の述べる如き膜様物を線維間に認めなかつた(第2表)。

#### d) 細胞成分

第2表 成熟無処置マウスの皮膚及び皮下組織の基質染色反応

組 織 成 分	PAS反応	Colloid 鉄法	TB(pH7.0) による MC
表皮細胞原形質	±	±	—
細胞核	—	—~±	—
表皮下基底膜	++~+++	++	+
結合織性毛根鞘	++~+++	++	++
真皮膠原線維	+	±	±~+
皮下結合織性小板	++	+	±
脂肪細胞膜	+++	+	+
皮下筋小板の筋膜	±~+	±	—
筋膜	+++	++~+++	+
毛包腺及汗腺細胞	—	±	—
神経鞘	+++	++	++
毛細血管壁	++~+++	+	±~+
毛細淋巴管壁	++~+++	+	±~+
血管壁の筋細胞	+	±	+
血管壁の筋線維間質	++~+++	++~+++	+
血管外膜	++~+++	++	+
赤血球	—	—~±	—
血漿	++	—~±	—
皮下細線維	++~+++	+	±
線維細胞体	—~±	—	—
組織球胞体	++~+++	±	±
肥満細胞顆粒	+++	+++	+++

但し — : 陰性, ± : 疑陽性, + : 弱陽性,  
++ : 中等陽性, +++ : 強陽性。

肥満細胞は小皮標本によると、数十個が群をなして或る平面のみに存することが多い。切片標本によると、主として直皮の深層、細血管の近傍に多く認められる。その顆粒は PAS 反応、コロイド鉄法により強く染り、トルイデン青により顕著にメタクロマジーを呈する。顆粒はしばしば四囲に分散しているが、分散した顆粒は胞体の顆粒と染着性に差異を認め難い。線維細胞はどの染色法によつても胞体は明確を欠き、PAS 反応、コロイド鉄法により僅かに顆粒状に認められることがある。組織球は PAS 反応、コロイド鉄法により弱陽性乃至中等陽性に染り、トルイデン青により軽度にメタクロマジーを呈する。多くの組織球は胞体中に、PAS 反応及びコロイド鉄法により強陽性を呈する顆粒を、多くは核とは特別な関係なく、時には内形質中に認める。

#### 2) ヒアルロニダーゼ注射

マウス21匹を用い、生理的食塩水の1cc中にハロダージェ(武田製薬)を夫々2000 TU, 500 TU, 125 TU含む液を6匹宛のマウスの背部皮下に0.1ccずつ注射し、30分、1時間、3時間後に夫々2匹ずつ屠殺した。対照として生理的食塩水を注射した。この他に更に9匹を用い、生理的食塩水1cc中に2000 TUの割合にハロダージェを溶かし、その0.2ccを背部皮下に注射し、2時間、3時間、24時間後に3匹ずつ屠殺した。

a) 疎性結合織の物理化学的性状

2000 TU/ccの濃度のヒアルロニダージェを注射したマウスはどの例も、注射部位の疎性結合織は極めて薄く、粘着性に乏しく、小皮標本作製に当り極めて乾燥し易く、載せ硝子に接着し難い。試みに伸展小皮上に色素液を滴下すると、対照例では液滴が滴下部に残存するが、実験例では直ちに小皮内に浸透し四方に浸潤する。又、注射局所の疎性結合織は基質成分が極めて少ないためか、或いは分解されているためか、膨潤現象は認められない。500 TU/cc注射例においてもほぼ

似た性状を呈する。125 TU/cc注射例では、対照に比し粘着性はやゝ強く、膨潤及び溶解現象が速かに生起する。

b) 疎性結合織の組織像

高濃度の液を注射し長時間を経た例では、粗大膠原線維は全く影を潜め、極微細な線維様物も認めず、新生児の皮下に見るような、太さのほぼ一定した細線維のみが認められる。その近傍では、あたかも真綿を紐にしたような細かく細裂した膠原線維を多く認める(第1図)。濃度が低く、作用時間が短くなるにつれて、粗大膠原線維はないが、中等大の線維の細裂像、粗大膠原線維の細裂像及び膨化像を見る。対照例では粗大膠原線維の軽度の膨化を見るに過ぎない(第3表)。PAS反応によると、線維及び細胞は極めて明確に染着し、線維及び細胞間には染着物を認めない。ヒアルロニダージェの濃度が高く、経過時間の長いもの程この傾向が顕著である。トルイデン青染色では、線維及び細胞間は殆んどメタクロマジーを呈しない。低単

第3表 ヒアルロニダージェ注射による局所疎性結合織線維

	対 照	125 T.U./cc	500 T.U./cc	2000 T.U./cc
30 分	粗大膠原線維 膨化軽度	粗大膠原線維 膨化稍強し 細裂軽度	粗大膠原線維 細裂中等	粗大膠原線維 細裂中等
1 時間	粗大膠原線維 膨化軽度 細裂軽度	粗大膠原線維 細裂稍強し 中等大線維 細裂軽度	粗大線維(-) 中等大線維 細裂強し	粗大線維(-) 太さの一定な 細線維のみ
3 時間	粗大膠原線維 膨化軽度 細裂軽度	中等大線維 細裂顕著	粗大線維(-) 中等大線維 細裂顕著 綿屑様線維(+)	粗大線維(-) 太さの一定な 細線維のみ

位、短時間例では、粗大線維が微かにメタクロマジーを呈する。

c) 皮膚の組織像

高単位注射後2~24時間を経た例では、真皮層は一般にPAS反応陽性を減じ、基底膜は薄く、殆んど認められない部位もあり、真皮膠原線維は細く微弱陽性を呈し、線維間には膜様の微弱陽性物を附し、あたかも粘液組織の網を呈する。鍍銀によると膠原線維の細裂像が著明に認められる。鍍銀とPAS反応では、膠原線維の太さが必ずしも一致せず、PAS反応では一般に細線維様に陽性を呈し、その周囲に弱陽性の膜陽物を認める。基底膜はPAS反応によると、殆んど常に鍍銀における細線維網構の幅よりも狭く現われ

る。毛細血管壁はPAS反応陽性が低下し、壁の内面及び外面のみが線状に強陽性に染るが、その間は微弱陽性を呈している場合が多い。トルイデン青では、膠原線維と、それに附着した膜様物が軽度にメタクロマジーを呈する。アルカリ青染色では、膜様構造を明確に捉えることは出来ない。コロイド鉄法では、PAS反応とほぼ似た像を呈する(第2図)。

B 内分泌性刺激による影響

1) 幼若マウス

生後5日以内のマウス10匹、生後2, 3, 4, 5週のマウス夫々5匹を用いた。

a) 疎性結合織の物理化学的性状

生後5日以内例の皮下疎性結合織は極めて柔弱で、

に膨潤し、数時間以内に既に溶解現象が起り、数日後粘着性強く、粘弾性は低い。ホルマリン液中で速かには体積は激減し、殆んど採取不能となる。新鮮なものはゼリー状を呈し、膜様に拡げることが出来ない。生後2週を経たものでは幾分厚く、ようやく膜様に拡げることが出来る。生後3～4週例では、粘弾性は高まり、粘着性は低下し、牽引に対する抵抗は増し、薄膜状に伸展することが容易となる。膨潤及び溶解現象は緩徐となり、ホルマリン液浸漬後1ヶ月においても疎性結合織は膠様を呈し、基質成分の残存を推察させる。生後5週例では、疎性結合織は更に厚く、粘着性は減じ、粘弾性は増大し、成熟例の性状に近づく。

#### b) 疎性結合織の組織像

生後5日以内例の小皮標本鍍銀染色では、ほぼ一様の太さの細線維のみが縦横に交錯し、粗大線維、極微細線維を認めず、又細線維の集束像も認められない(第3図)。PAS反応によると、細線維は中等陽性を呈するが、鍍銀における程稠密には現われない。線維及び細胞間は瀰漫性、弱陽性に染色する。トルイゲン青染色では、基質はやゝ強く、線維は弱くメタクロマジーを呈する。生後2～3週例では、鍍銀によると細線維は多いが、屢々この細線維が数本集り束状をなしている像に接する。PAS反応では5日以内例と著差を見ない。4～5週例では、細線維束が更に多く出現し、硬固な状を呈する線維も認められる。しかし乍ら、粗大膠原線維は認められない。

#### c) 皮膚の組織像

生後5日以内例では、真皮層に膠原線維は認められず、鍍銀によつて銀黒化する細線維が網状に認められる。PAS反応では、この線維に一致して強陽性に染色することもあるが、多くの場合、線維とは無関係に粘液組織様に染色する。即ち、線維間質も雲状に弱陽性に現われる。基底膜は鍍銀では、稠密な微細線維の網構として明確に認められるに拘らず、PAS反応、トルイゲン青染色、アルカリ青染色により極めて菲薄に現われる。毛細血管壁は成熟マウスに比し一般にやゝ薄く、PAS反応では均質性に強陽性を呈する。生後2週例では、細線維が2本乃至数本走行を同じくして束をなしている像が多く認められる。生後3～4週例では、細線維は基底膜の近傍以外には認められず、緻密化した細線維の束が大半を占めている。生後5週例では、成熟例と似た太さの線維が多いが、殆んどこの線維にはその線維の走行に一致した平行不染線条を1

本乃至数本認める。一部に緻密に集束した線維束も認められる。PAS反応によると、2～3週例では、表皮下基底膜は所々に断片的に細線維状に現われるが、結合織性毛根鞘はやゝ厚く陽性度が高い。真皮の線維は一般に中等陽性を呈するが、その輪廓は明瞭を欠き、線維間には弱陽性の雲状物を認める。トルイゲン青染色では、真皮層は全般的に軽度にメタクロマジーを呈するが、基底膜、細血管壁は明瞭を欠いている。生後4～5週例では、PAS反応によると、真皮層は一般に前の例より反応弱く、膠原線維は陽性を呈し、線維間には反応陽性物が極めて少ない。

#### d) 細胞成分

生後5日以内例の疎性結合織には、肥満細胞は多くは散在性に、時には数個が小群をなして存在する。この肥満細胞は淋巴球より稍大形で、円形を呈し、核はヘマトキシリンに濃染し、核胞体比は非常に大である。胞体にはPAS反応強陽性を呈し、トルイゲン青により強くメタクロマジーを呈する微小顆粒を有している。2～3週例においては、肥満細胞は比較的散在性に存し、胞体は大型で楕円形を呈し、核も大きく、核胞体比は生後5日以内例より小であるが、成熟例より大である。胞体はPAS反応強陽性の粗大顆粒が充滿している。生後4～5週例では、肥満細胞は散在性に比較的多く存在し、2～3週例の場合と似た細胞も認められるが、核胞体比の小さい、成熟例と殆んどよく似た形態を持つたものも認められる。時に、顆粒が僅かに細胞の近傍に分散している像に接する。線維細胞、組織球はPAS反応では成熟例と著明な差異を認めない。

#### 附) 人胎児、新生児及び成人の皮膚

胎生Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ月の胎児、新産児、48歳女、53歳男の上腹部の皮膚を切片標本として観察した。

胎生Ⅲ～Ⅳ月例では、表皮細胞層の下にPAS反応陽性の微細線維網と、それに附着した弱陽性の膜様構造が明確に認められ、基底膜は線状に強陽性を呈する。Ⅴ月例では、鍍銀によるとやゝ太い細線維を認め、これが2～数本束をなしていることが多く、この線維にはPAS反応弱陽性の膜様物が附着している。基底膜はPAS反応では、前例より僅かに厚い。Ⅷ、Ⅸ月例では真皮殊に固有層の線維は殆んどすべてが集束をなし極めて太い。しかし乍ら、PAS反応、アルカリ青染色、アニリン青染色により束状に認められな

い。基底膜は鍍銀によつても、PAS 反応によつても、前例よりは厚い。新生児では膠原線維は更に粗大となり、線維内に平行に走る不染線条を認めない。線維間にはどの染色法によつても染着物を認めない。成人例では、真皮固有層の線維は乳頭層のそれより極めて粗大であり、線維内に平行不染線条を認め難い。表皮下基底膜、結合織性毛根鞘は PAS 反応により上皮層に近く強陽性を呈し、真皮層に向い漸次陽性度を減じている。概して胎児及び新生児に比し反応度強く、厚さも相当増している。アルカリ青染色、コロイド鉄法で該部は青色を呈し、トルイデン青染色では軽度にメタクロマジーを呈する。毛細血管壁は胎生IV~V月より

胎生末期迄よく似た像を呈し、成人例では壁厚は心持ち厚く、PAS 反応により硝子膜様に強陽性を呈する(第4図)。

2) 妊 娠

妊娠中期のマウス4匹、末期のマウス6匹を使用した。

a) 疎性結合織の物理化学的性状

皮下疎性結合織はやゝ厚く、比較的柔弱で、粘着性強く、粘弾性はやゝ低い。ホルマリン液浸漬2~3時間後に半流動ゼリー状を呈し、基質は縷糸状に流下し、液は曳糸性を呈する。膨潤は速かに起り、溶解現象は浸漬後2時間前後にして既に生じし、2~3週後

第4表 皮下疎性結合織の物理化学的性状

処 置	方 法	厚さ	粘弾性	膨潤	溶解	基質主成分推定重合度
成熟無処置マウス		±	±	±	±	±
ヒアルロニダーゼ注	125 T.U./cc, 0.2cc	+	-	++	+	-
	500 T.U./cc, 0.2cc	-	-	なし	なし	=
	2000 T.U./cc, 0.2cc	=	なし	なし	なし	≡
幼 若 マ ウ ス	生後5日以内	=	=	+++	++	=
	生後2~3週	-	-	++	++	-
	生後4~5週	±	±	±	+	-
妊 娠	妊 娠 中・末 期	±	-	+	+	-
去 勢	雄術後1週	±	-	+	±	-
	雄術後2~8週	-	++	-	-	++
	雌術後1~4週	±	-	+	+	-
	雌術後8週	-	++	-	-	++
エストラジン注	0.01~1.0mg	++	-	++	+	-
去勢後エストラジン注		+	-	+	+	-
チロキシン注	1週間(1.0mg)注	+	+	±	±	±
	2週間(2.0mg)注	+	+	±	-	+
メチオジュール注	100~200mg	+	-	+	+	-
副 腎 摘 除	術後2~4週	±	++	-	-	++

註：粘弾性；低いもの(-)，高いもの(+).  
 膨潤，溶解；緩慢なもの(-)，迅速なもの(+).  
 重合度；低いもの(-)，高いもの(+).

では基質が溶失したためか、組織の粘着性は極度に減じ、粗雑となる。

b) 疎性結合織の組織像

鍍銀によると、線維は一般に稠密に現われ、粗大膠

膠原線維は比較的少く、縦横に走る細線維が非常に多い(第5図)。PAS 反応によると、線維及び細胞は瀰漫性に陽性を呈する基質に蔽われて認め難い。肥満細胞は小型のものから非妊例に見られる成熟型まで種々

の型のものが混在するが、新生マウスに見たような肥満細胞は見られず、核胞体比は比較的大で胞体も核も大きいものが多い。他に、顆粒の分散を来させるものを僅かに認める。

#### c) 皮膚の組織像

鍍銀標本では、真皮膠原線維は稠密にして極めて太く、細裂像は認められず、時には、線維が相互に融合している像にも接する。PAS 反応によると、真皮は一般に陽性度が高く、膠原線維に一致して中等乃至強陽性を呈する。基底膜はやゝ厚く、陽性度は高い。殊に結合織性毛根鞘はこの傾向が顕著である。細血管壁は対照と著差を認めない。

#### 3) 去 勢

マウス16匹(雄8匹、雌8匹)を用い、雄は下腹部より、雌は背部より去勢を施行し、術後1, 2, 4, 8週後に夫々4匹宛屠殺した。

#### a) 疎性結合織の物理化学的性状

去勢手術後1~2週例では、対照と著差を認めない。雌において、僅かに粘弾性が低下している程度である。4週及び8週例では、雌雄共に皮下疎性結合織は皮膚によく固着し、粘弾性は高く、強靱である。膨潤は極めて緩慢に起り、溶解し難い。小皮を除去することに際し、勢い層状に厚く切りとられ、薄膜に伸展することは非常に困難である。この傾向は雄においてより顕著である。

#### b) 疎性結合織の組織像

鍍銀標本では、1週例は対照と著差を認め難いが、2週以上経過した例では、線維は稠密で、一般に硬固な状を呈し、粗大膠原線維束は増し、中等大の線維も相当多く認められる。細線維は比較的少なく、鬆粗な細線維の集束像も少い。PAS 反応では膠原線維が陽性に現われることが多い。肥満細胞は雄2~4週例では、核は濃縮し、殆んどが顆粒を分散しているが、雄8週例では対照と略々似た像を呈する。雌ではその数は一般に多く、2~4週例では、屢々幼若マウスに認めた型のものを認め、8週例では対照と著差を見ない(第6図)。

#### c) 皮膚の組織像

鍍銀標本では真皮膠原線維は、雄においては対照より一般に太く、細裂は認められないが、雌では、1~4週例では一般に細く、細裂像がやゝ多く、8週例では雄とよく似ている。PAS 反応によると、雄の真皮は一般に陽性度が高く、雌では、8週例では反応が強

いが、4週以前の例では粘液組織様の像を呈し、鍍銀において見られる線維像と、PAS 反応によるそれとは完全に一致せず、線維には弱陽性の膜様物の附着を見る。基底膜は PAS 反応によると、雄の全例及び雌8週例においては陽性度は高いが、雌の4週以前の例では、対照と同じか或いはやゝ薄い。毛細血管壁は PAS 反応では、雄の全例及び雌の8週例においては厚さを増し、硝子膜様に認められる。トルイデン青色では著明な変化を見なかつた(第7図)。

#### 4) エストラゲン注射

マウス18匹(雄12匹、雌6匹)を4群に分ち、内3群にはエストラゲン(塩野義製薬)を1日1回0.002mg, 0.04mg, 0.2mgを夫々5日間注射し、注射終了2日後に屠殺し、他の1群は0.03mgを1回量として12日間に10回注射し、2日において屠殺した。雌では注射開始後毎日膈脂膏をとり発情週期を調べた。何れも注射開始後2日にして発情期となり、以後これを持続した。

#### a) 疎性結合織の物理化学的性状

雌雄共に皮下疎性結合織は厚く、比較的柔弱であり、粘弾性は低い。この傾向は大量注射例においてより著しい。フォルマリン液に2~3時間浸漬すると、体積は著しく増大する。即ち、膨潤は極めて速に行われ、溶解現象は比較的早く起り、1~2日後には液は曳糸性を帯びてくる。

#### b) 疎性結合織の組織像

全量0.1mg注射例では、硬固な状を呈する粗大膠原線維は見られず、線維の細裂像が著しく、細線維は極めて多く、微細な網状線維様物や綿屑様の像が著明に認められる。この傾向は雌において著しい。全量0.2mg注射例では2型あり、一型は粗大線維なく殆んど細線維のみよりなり、他型は粗大膠原線維が比較的多く、線維内にはその走行に平行に走る数本の不染線条が著明であり、他に中等大の線維も多く認められる。この両型が同一動物の疎性結合織において、採取部位の深さにより混在する例にも接した。全量1.0mg注射例では、細線維は一般に少く、中等大線維及び粗大線維束が多く、細裂像がよく認められる。全量0.2mg, 1.0mg注射例では、雌には雄より概して細い線維が多く、太い線維は少い。2週例では、粗大線維は多く、細線維は減じている(第8, 9図)。PAS 反応によると、何れの例でも標本全体が瀰漫性に弱陽性を呈し、一部の微細線維は中等陽性に現われる。肥満細

雌では一般に真皮膠原線維の細裂像は著明であるが、雄では1週例は膠原線維は対照よりやゝ太く、細胞は0.1mg例では、極めて多く群をなしており、顆粒の分散が顕著に認められる。0.2mg及び1.0mg例では、その数は比較的少く、成熟型は少く、幼若型に近いものが散在性に認められ、顆粒の分散は極めて少い。2週例では数が少く、殆んどが成熟型である。

#### c) 皮膚の組織像

雌では一般に真皮膠原線維の細裂像は著明であるが、雄では1週例は膠原線維は対照よりやゝ太く、細裂像を認めないが、2週例では雌とよく似た像を呈する。基底膜はPAS反応によると、雌では菲薄に現われるが、雄では対照と著差を認めない。毛細血管壁には著変を認めない(第10図)。

#### 5) 去勢後エストラゲン注射

雄雌計16匹のマウスに去勢手術を施し、2週後より、2群に分ち、1日1回夫々0.04mg、0.2mgのエストラゲンを5日間注射し、注射後2日をおいて屠殺した。雌はどの例も注射開始後2日にして発情期となり、以後持続した。

#### a) 疎性結合織の物理化学的性状

雌雄共に皮下疎性結合織は厚く、粘弾性は低く、膨潤及び溶解現象はエストラゲン単独使用例と似ているが、やゝ緩慢である。

#### b) 疎性結合織の組織像

全量0.2mg注射例では、粗大膠原線維は多く、線維の細裂像が著明で、細線維の鬆粗な集束も多い。1.0mg例では、粗大膠原線維は少く、中等大の線維及び細い線維が多く、網状をなした微細線維も増加している。PAS反応では、基質は弱陽性に染色し、僅かな線維は中等陽性に明確に染色する。肥満細胞は0.2mg注射例では、その数及び型に著差を見ないが、顆粒の分散がやゝ多く、1.0mg例では幼若型が少数混じている。一般に雌雄差は認め難い。

#### c) 皮膚の組織像

真皮膠原線維は0.2mg例では対照と著差を見ないが、1.0mg例ではやゝ太く、雄では細裂像を見ないが、雌では僅かに認められる。PAS反応によりエストラゲン単独使用例とよく似た像を呈する。基底膜、毛細血管壁には著変を見ない。

#### 6) チロキシン注射

マウス12匹を2群に分け、thyroxine (Roche) を一群には0.2mg宛1日1回5日間、他群には同量を12

日間に10回注射し、注射終了後2日後に屠殺した。

#### a) 疎性結合織の物理化学的性状

何れの例にも皮下疎性結合織の増殖が認められる。1週例では粘弾性、膨潤及び溶解現象は対照と著差を見ないが、2週例では粘弾性はやゝ高く、膨潤及び溶解現象は対象と同程度か或いは僅かに緩慢である。

#### b) 疎性結合織の組織像

1週例では粗大膠原線維及び硬固な状を呈する線維は少く、細線維及び鬆疎な細線維束が多い。2週例では太さの増した粗大膠原線維束が強く迂曲し、非常に稠密に存し、線維束内に平行に走る不染線条が明らかに認められる。PAS反応では、1週例においては全体に瀰漫性に弱陽性を呈するが、2週では線維束に一致して陽性度が高い。肥満細胞はどの例でも多く、成熟型殊に顆粒の分散したものが多(第11図)。

#### c) 皮膚の組織像

どの例も真皮膠原線維は粗大、稠密で細裂傾向は認めない。而してPAS反応は増強している。基底膜はPAS反応では一般に厚く、反応度は増強している。毛細血管壁はその厚さに著変を見ないが、PAS反応陽性度は高く、硝子膜様に染色する。これらの傾向は1週例よりも2週例においてより顕著である(第12図)。

#### 7) メチオジュール注射

マウス12匹を用い2群に分け、1群には1日1回メチオジュール(中外製薬)20mgを5日間注射し、他群には同量を12日間に10回注射し、夫々2日後に屠殺した。

#### a) 疎性結合織の物理化学的性状

どの例も皮下疎性結合織は僅かに厚く、粘弾性はやゝ減じ、膨潤及び溶解現象はやゝ速かに生起する。

#### b) 疎性結合織の組織像

1週例では粗大膠原線維は多く、線維にはその走行に一致した平行不染線状を明瞭に認める。又、細裂像の明らかな粗大線維も認め、中等大の線維も多い。2週例では硬固な状を呈する線維は殆んど認められず、細裂像の明らかな中等大線維や、鬆疎な細線維束が多い。PAS反応では基質は瀰漫性に弱陽性を呈し、僅かな線維は中等陽性を呈する。肥満細胞は1週例では少く、2週例では対照と著差を認め難い(第13図)。

#### c) 皮膚の組織像

どの例も真皮膠原線維は稍々粗大である。基底膜はPAS反応によると、1週例では僅かに厚く、2週例では対照と似ているか、或いは薄く現われる。毛細血管壁は2週例においてPAS反応陽性度が減じている



(第14図).

#### 8) 両側副腎摘除

マウス20匹を用い両側副腎摘除術を施し、術後 0.9%食塩水を飲料水として与え、2週及び4週後に屠殺した。屠殺予定日迄に生存したものは11匹であった。

##### a) 疎性結合織の物理化学的性状

皮下疎性結合織は皮膚によく固着し、その厚さは中等である。粘弾性は高く、強靱で膨潤は緩徐に起り、溶解現象は生じ難い。小皮を薄膜状に伸展することは困難である。この傾向は4週例においてやゝ顕著である。

##### b) 疎性結合織の組織像

どの例も線維は稠密に編まれている。主として中等乃至粗大硬固な状を呈する線維が多く、粗大膠原線維束もやゝ多く、線維の細裂像は認め難い。PAS 反応では基質は弱陽性に染り、少数の線維は中等陽性に染る。肥満細胞は成熟型、中間型が混在し数は不定である(第15図)。

##### c) 皮膚の組織像

概して直皮膠原線維は太さに著変を見ず、細裂傾向も見られない。PAS 反応陽性度は稍々減じている。基底膜には著変を見ない。毛細血管壁は PAS 反応によると、2週例では陽性度は僅かに低いが、4週例では対照と著差を認めない。

## IV 考 察

### A 結合織基質の性状並びにその検索に関する

#### 一般論

##### 1) 基質の定義並びに性状

結合織の基質とは、結合織の細胞並びに線維間に介在する無定型、均質的な物質を指している<sup>9)</sup>。細胞及び線維間には、組織液即ち液性成分と、膠様成分即ち基質とが存在する。Gersh<sup>38)</sup>は組織液と基質は *coextensive and homogeneous* にあり相互に連続していると述べているが、或る種の動物の疎性結合織では、線維と基質が薄膜を形成し、多層をなして存在し、その間層に液性成分が介在すると見做される場合もある(後述)。厳密な意味では、基質とは線維及び細胞間に存し、組織液を分散媒として膠質性状を保っている無定型、均質的な物質であり、組織液は結合織内において単独に液状物として存する場合もあると考えられる。

結合織基質の化学的主成分は酸性粘多糖類と蛋白質の複合体と見做されている。他に蛋白質、粘多糖類等が遊離して含まれているものと考えられる。Mayer and Rapport<sup>30)</sup>は哺乳動物の結合織には *hyaluronic acid*, *chondroitin sulfate A, B, C*, *hyaluron sulfate*, *heparin* の6種の粘多糖類が存在すると述べている。又新鮮な人体皮膚 100g より *hyaluronic acid* 約 24.5mg, *chondroitin sulfate* 約 26.5mg を分離抽出した。一般に真皮の結合織には、粘多糖類に属するものに、主として *hyaluronic acid* と *chondroitin sulfate* が含まれていると見做されているが、疎性結合織については未だ明らかにされていない。*hyaluronic acid* は *N-acetylglucosamine* と *glucuronic acid* の等分

子を含み<sup>29)</sup>、交互に *pyranose* 配置及び  $\beta$ -linkage を以て真直に連っている、*chondroitin sulfate* は *N-acetylgalactosamine*, *glucuronic acid* 及び *sulfate* の等分子を含んでいる<sup>27)</sup>。両者は生体内においては高度に重合し、巨大分子となつて存在する。*heparin* は見出される場所によつてその組成が異なり、*acetylglucosamine* と未決定の *uron* 酸の等分子で作られた粘多糖類の *tri sulfate* 或いは *mono sulfate* である<sup>16) 17)</sup>。

基質の化学的主成分としての糖蛋白は分子量の高い糸状化合物と見做され、その溶液は高粘性で、*rigid gel* から *sol* の状態の間を可逆的に移行する<sup>12)</sup>。Catchpole and Gersh<sup>7)</sup>は糖蛋白の重合度が高ければ、基質は *rigid gel* の状態を呈し、重合度が低ければ *sol* 状態を呈し、糖蛋白の分解酵素及び合成因子の作用により容易に重合度の変化を来たすものと考えている。生体内においては、血流、淋巴流と実質細胞との間には多少とも結合織が介在して体液の透過性に影響を及ぼしている<sup>2)</sup>。基質が *rigid gel* の状態にあれば体液の透過は阻止され、*sol* 状態にあれば透過性は昂められ、結合質基質が物質移動、果ては、物質代謝に多大な影響を及ぼしているものと見做される。

##### 2) 基質の変色法

現今使用されている基質染色法の中で、比較的広く利用されている諸法について、それらの染色反応機転につき考察を試みる。

##### a) 過ヨード酸-Schiff 反応 (PAS 反応)

この反応は2つの基本的段階に分けられる。第一段階は過沃度酸による酸化階程である。Malaprade (19

28, 1934) は炭素連鎖を有する化合物において、相隣れる 鎖員炭素原子に OH 基が結合している時、過沃度酸はその部位の炭素連鎖を破り、2つの aldehyde 群に分つと述べている。又、1, 2-glycol 基だけではなく、1-hydroxy 2-amino, 1-hydroxy 2-ethylamino 及び 1-hydroxy 2-keton 基群等とも反応する<sup>20)</sup>。過ヨード酸は pH 6.0 以下の酸性域ではこれらの基を aldehyde 以上には酸化しない<sup>6)</sup>、第二段階は aldehyde を Schiff 試薬で染める階程である。1つの aldehyde 基は 1 分子の fuchsin と結合するので、この反応は aldehyde に対する呈色定量反応である。

PAS 反応により 染着する物質並びに組織成分に関する系統的観察は Mc Manus<sup>28)</sup>, Hotchkiss<sup>11)</sup>, Lillie<sup>25)</sup>, Catchpole and Gersh<sup>7)</sup>, Leblond<sup>24)</sup>, 菊野<sup>20)</sup> 等によつてなされている。普通パラフィン切片においては glycogen, mucopolysaccharide, mucoprotein が染着するものとされている。粘多糖類の中で、hyaluronic acid は過沃度酸反応群を多く含み陽性を呈する。chondroitin sulfate は反応群が重合結合をしているらしく、反応性は殆んどないものと見做されている。heparin trisulfate は carbohydrate の OH 基が 3つの硫酸基と結合しているので陰性であるが、その前駆物質で肥満細胞に含まれている mono sulfate は陽性に現れる。蛋白質は一般に反応しないものとされている。過沃度酸反応群を有するアミノ酸には 1-serin, threonin, hydroxyglutaminic acid 等があるが、反応群は炭素連鎖の端部に存し、polypeptide 結合によりたとい反応群が残存しても、その端部に残るに過ぎず、反応群を持ったアミノ酸を含む蛋白質でも反応しないか或いは極めて弱い反応しか呈しない訳である。これを要するに、結合織基質の PAS 反応染着性は、主として hyaluronic acid に起因するものと考えられる。

#### b) メタクロマジー

メタクロマジーとは染色される色調が元の色素溶液の色と異なる現象をいう。メタクロマジーの発現機軸に関しては多くの学者が種々の仮説をたてているが、Lison<sup>29)</sup>, Kerry and Miller<sup>24)</sup>, 寺山<sup>48)</sup>の説が真に近いものとする。即ち、色素が被検物の特殊成分と結合したときに、色素分子に構造変化を起すためと考えられている。一般に塩基性色素は負コロイドにより、又、酸性色素は正コロイドによりメタクロマジーを起し易い。メタクロマジーは色素イオンと膠質イオ

ンとの静電的結合を主体とし、而もその結合が強固なることを必要とする。色素分子や膠質粒子の大きいことはかかる結合を増強させるに与つている<sup>48)</sup>。メタクロマジーを起し易い色素は azine 系, thiazine 系, oxazine 系の色素に多い。この中で thiazine 系のトルイジン青が最も鋭敏である。トルイジン青によるメタクロマジーは一般に負電荷を持つコロイドに発現し、コロイドの結合基が硫酸基, carboxyl 基, 磷酸基の順にメタクロマジーが弱まり、これらの基の解離恒数と並行的である<sup>48)</sup>。結合織基質の化学的主成分たる糖蛋白は謂わば両性膠質である。両性膠質のメタクロマジー発現様式は、それらの持つ解離基の中で一番強くメタクロマジーに対して影響をもつた基が全体として表面に現われる。hyaluronic acid を含む糖蛋白は hyaluronic acid の COOH 基と蛋白質側の NH<sub>2</sub> 基が打消し合い、或いは COOH 基の解離恒数が小さいのでメタクロマジーを起し難い。chondroitin sulfate, heparin の如き含硫酸糖蛋白は、硫酸基の作用が表面に現れメタクロマジーは強く発現する。

#### c) コロイド鉄法

本法の主要反応機軸はコロイド鉄の酸性粘多糖類に対する親和性に基づくもので、酸性粘多糖類に結合させた鉄をベルリン青として現わす方法だと考えられている。Hale<sup>6)</sup> は中性多糖類と酸性多糖類を区別する方法と考え。Ritter and Oleson<sup>42)</sup>, Asboe-Hansen<sup>5)</sup>, Rinehart and Abul-Haj<sup>40)</sup> は酸性粘多糖類殊にヒアルロン酸の的確な証明法と考えた。Lison<sup>29)</sup>はこの反応の特異性を次の点より疑つている。即ち、Fe<sup>++</sup> は酸性多糖類のみならず、核酸とも結合する。又、卵巣の濾胞細胞の核、精虫の頭部と尾部、胃壁の細胞質が本反応陽性を呈し、且つ酸性粘多糖類が確実に存在する軟骨基質では陰性であつたと述べている。

#### d) 河瀬等の染色法

河瀬・砂原<sup>47)</sup>等は固定液として水酸化バリウムのメチルアルコール或いはエチルアルコール飽和溶液、又は、塩基性醋酸鉛水溶液を用い、chromic acid-alkali blue-picrofuchsin 法、或いは、tannic acid-acidic methylenblue-picrofuchsin 法によつて染色し、真皮膠原線維の周りに青色の鋭い輪廓をもつた膜様物を認めた。この膜様物はヒアルロニダーゼを作用させたものでは認められなかつたといひ、これらの染色法は多糖類と糖蛋白に対し撰別的な染色能力のあるものと考えた。

### 3) 疎性結合組織基質の膠質化学

結合組織基質の膠質性状を検索することは、基質の研究において極めて重要なことと考え、最近の膠質化学の趨勢に従い、疎性結合組織基質への適用を試みる。

マウスの疎性結合組織は基質成分の極めて豊富な組織であり、疎性結合組織の膠質化学的検索に際し、基質の性状が前面に現れるので、組織の膠質化学的性状を主として基質によるものと見做し、線維及び細胞成分を一応捨象して考察を進めた。この実験においては、疎性結合組織を10%中性フォルマリン水溶液に浸漬したが、水中に浸漬した疎性結合組織と比較すると、膨潤及び溶解現象が僅かに緩慢である以外に著しい差異を見なかつた。フォルマリン液は少なくとも基質に対し、その膠質性状の変化に関しては、比較的純溶媒に近く作用するものと見做される。

#### a) 膠質としての結合組織基質

疎性結合組織基質には、重合度の異なつた糖蛋白、蛋白質、粘多糖類等が混在しているものと見做される。基質の化学的主成分の重合状態を云々するには、その平均重合度が問題となる。基質の化学的主成分は高度に重合し、鎖員数の極めて多い糸状分子として存在し<sup>15) 27)</sup>、組織液を溶媒として一般にゲル状態を呈している。Staudinger<sup>40)</sup>は糸状分子膠質を分子の長さに応じて、半膠質、メソ膠質、真膠質に分類したが、この分類法に従うと、マウスの疎性結合組織基質は、その膠質化学的性状からメソ膠質乃至真膠質に属し、分散相の平均重合度は数百から数千乃至はそれ以上に及び、鎖員数は千乃至は万余に及ぶものと考えられる。

#### b) 粘度と重合度

球状分子溶液においては、同濃度溶液の粘度は粒子の大きさに無関係である。即ち、Einsteinの粘度式に従う。糸状分子膠質においては、同濃度溶液の粘度は重合度の増加に伴い益々上昇の割合が著しくなる。又、高重合物質溶液では濃度の上昇に伴い、低重合物質溶液よりも粘度の上昇の割合が非常に著しい<sup>40) 44)</sup>。Kuhn, Staudinger<sup>46)</sup>、桜田<sup>44)</sup>等は膠質溶液において溶質の平均分子量又は平均重合度は、溶液の粘度を測定することにより決定されることを証明し、次の式で表わされると述べている。

$$[\eta] = KP^N \quad N=0\sim2$$

但し  $[\eta]$  : 粘度  $K$  : 恒数  $P$  : 分子重合度

$N$  : 溶質粒子の形状により異なる

疎性結合組織は線維及び細胞をも含み単一の膠質系で

はない。従つて基質の性状を知るために粘度を測定しても、多くの誤差因子があり正確な値を得られない。而もゲル状を呈するので測定は非常に困難である。疎性結合組織の物理的性状を表現するのに、粘度係数と弾性係数を含めて中川<sup>34)</sup>が使用した粘弾性(viscoelastic properties)なる語が適切な表現法と考え、これを用いた。粘弾性の高い疎性結合組織、即ち去勢例、副腎摘除例、チロキシン注射例においては、大凡基質主成分の平均重合度が高く、反対に粘弾性の低い場合、即ち幼若例、妊娠例、エストラヂン注射例等では、大凡基質主成分の平均重合度が低いものと考えられる。

#### c) 膨潤及び溶解現象

球状分子膠質は重合度の如何に拘らず、溶媒中で膨潤せずに溶解するが、糸状分子膠質を溶媒で処理すると、すぐには溶解せず、巨視的には均一を保ち乍ら膨潤する。糸状分子でも低重合物質の膠質は、溶媒中で膨潤せずに溶解する。長い糸状分子益々徐々に溶解過程が生起し、溶液が生ずる前に益々強く膨潤する<sup>44) 46)</sup>。

マウスの疎性結合組織を水或は10%フォルマリン液中に浸漬すると、健康成熟無処置例では2~3時間後に約2~3倍の体積に膨潤し、次第にゼリー様となるが、容易に溶解せず、数箇月を経て漸次体積の減少を見る。新生児では膨潤は迅速に起り、数時間後には既に溶解過程が行われ、数日後には体積は激減する。妊娠例においてもほぼ同様に変遷する。新生児、妊娠例では基質の化学的主成分の鎖員数が比較的少ないものと見做される。これに反し、去勢例、副腎摘除例等においては、膨潤は極めて緩慢に起り、溶解過程は殆ど認められない。これらの例の基質主成分は、その鎖員数が比較的多いものと推察される。

膨潤及び溶解理論の疎性結合組織基質への適用を確かめるために、生理的食塩水に125 TU/cc, 500 TU/ccの割にヒアルロニダーゼを溶かし、対照としてヒアルロニダーゼを混じらない液を用意し、夫々にマウスの疎性結合組織の小片を投入し、37°Cに3時間保つた。対照では約2倍に膨潤し、125 TU例では更に強く膨潤し、500 TU例では極く僅かに体積が増し、液は粘性を帯びてきた。蓋し、ヒアルロニダーゼにより、基質主成分が解重合され、高単位例では解重合が強く、溶解過程が既に生起し、低単位例では軽度に解重合され、膨潤が比較的速かに惹起したが、溶解過程に至らず

らなかつたものと解される。

#### d) 基質主成分の平均重合度の推定

パラフィン 切片標本や 小皮標本では、固定から染色、封入迄の過程にしばしば、基質は溶失乃至は凝縮、変質し、基質の性状を正確に捉え難い。疎性結合織の粘弾性、溶媒に対する膨潤及び溶解現象、更に薄膜形成能をも精査することによつて、基質の性状、殊に基質の化学的主成分の重合状態をより正確に把握し得るものと考え。平均重合度が高ければ、粘弾性は高く、膨潤は極めて徐々に進行し、溶解現象は容易に起らず、薄膜形成能を有する。

平均重合度が低ければ、粘弾性は低く、膨潤は極めて速かに行われ、容易に溶解過程に移行する。時には膨潤現象を見ず、直ちに溶解現象を見、薄膜形成能が低い。

去勢例、チロキシン注射例、副腎摘除例は前者に該当し、新生乃至は幼若例、妊娠例、エストラデン注射例、メチオジール注射例は後者に該当する。

### B マウスの皮膚及び皮下疎性結合織における基質主成分の分布

#### 1) 基底膜

結合織と外胚葉性組織、内胚葉組織、高度に分化した中胚葉性組織（筋、脂肪組織、血管等）の境界には嗜銀性の細線維が網様構造をなしているが、これ即ち基底膜である<sup>7)</sup>。Schaffer は基底膜は均質性の膜であるといひ、Möllendorff は緻密な細線維網であるが、硝子様の膜を形成することもあると述べている<sup>30)</sup>。Muto<sup>33)</sup> は、基底膜は基質を伴つた細線維の網であり、基質が液状ゲル様であるか、半固状ゲル様であるかによつて、基底腔の染色所見が前者は網様に、後者は硝子膜様に観察せられるが、染色法によつても異ると述べている。

マウスの皮膚の切片標本では、基底膜はヘマトキシリン-エオジン染色、マツソン染色では認め難く、PAS反応、コロイド鉄法、アルカリ青染色によつて硝子膜様に染着し、トルイデン青により概してメタクロマジーは認め難いが、結合織性毛根鞘では明らかにメタクロマジーを認める。鍍銀によると、基底膜は細線維の網様構造をなし、或る幅員を有している。鍍銀による基底膜の幅は、基質染色によるそれとは一致することが多いが、時には異なることもある。Catchpole and Gersh<sup>7)</sup> は凍結乾燥法により固定し、パラフィン切片として PAS 反応を行い、基質の主成分たる糖蛋

白は、基底膜形成の部位において最も強く重合しているものと考えた。新生児及びヒアルロニダーゼを皮下注射して2〜3時間後のマウスの基底膜は、細胞群に接する部が線状にPAS反応陽性を呈し、去勢及びチロキシン注射例においては対照より厚く現れる。鍍銀によると、基底膜の線維網の厚さはどの例も対照と著差を見ない。前者は疎性結合織の基質主成分の平均重合度が低いと見做される例であり、後者は反対に高いと見做される例であるが、標本作製の途上において、前者では基底膜の非線維性均質成分は溶失し、後者ではそれがより多く残存したものと考えられる。妊娠例及びエストラジン低単位注射例においては、結合織基質の平均重合度が比較的低いと見做されるが、基底膜は基質染色によつて、対照と著差を見ないか、或いは反つて厚く現われる。基底膜の膠様均質成分が軽度で解重合され、膨潤を起し、溶失をまぬがれたものと解せられる。

基底膜は嗜銀性の細線維網と、その網眼を充す非線維性膠様均質成分により構成され、後者は糖蛋白を多量に含む、恐らくは結合織基質と同じ物質を含有し、結合織基質の重合度の変遷に応じて、基質と同様の变化をするものと考えられる。従つて、逆に基底膜の基質染色による染色態度によつて、その近傍の結合織基質の重合度を推察することが出来るものと考え。

#### 2) 線維

生体内において線維は基質を環境として存在し、基質の変化が線維の変化を招来するとは容易に推測せられることである。マウスの疎性結合織小皮標本に鍍銀を施して観察すると、往々にして膠原線維は細線維の集束のように見え、更に、疎散している像に接する。粗大な線維即ち膠原線維と、細線維即ち嗜銀線維、細網線維乃至は格子状線維との関係については、前世紀より、両者が化学的に同一成分よりなるか否か、又、膠原線維が細裂乃至は Demaskierung によつて細線維となると見做す説と、これに反対する説とが対立している。

私の関与した実験の中で、膠原線維と細線維の関係を暗示する成績を抽出すると、(1)、幼若マウスの結合織の観察では、生後5日以内のマウスの真皮層及び疎性結合織には、線維成分として細線維のみが認められるが、生後週を経るに従ひ、細線維の集束像乃至は細裂像の明らかな粗大膠原線維が出現し、漸次硬固な状を呈し、細裂像を現わさなご膠原線維が増加してく

る。(2), 疎性結合織の鍍銀染色では, 屢々膠原線維の走行に一致して数本の平行不染線条を認め, 時には明らかに細裂せる像に接する。妊娠マウス, エストラゲン注射マウス, メチオゾール注射マウスでは線維の細裂像は顕著に認められる。(3), マウスの皮下に 500~2000 TU/cc のヒアルロニダーゼ溶液 0.1cc を注射すると, 30分後には皮下結合織には膨化した膠原線維と, それがほぐれて細線維の束となつたものが多く, 1~3時間後では, 粗大線維を認めず, 新生児の疎性結合織において見たと同程度の太さの細線維のみとなる。(4), 創傷治癒に際し, 初期には局所の膠原線維は膨化し, 次第に線維は細裂化乃至は融解し, 肉芽形成期では網状細線維, 細裂像の明らかな粗大線維を経て, 硬固な膠原線維が多く出現する。(5), マウスの皮膚にベンツピレン癌を作る途上, 初期には真皮膠原線維は膨化し, その後, 元の膠原線維の走行に一致して細線維が出現し, 後更に再膠原化に赴く<sup>31)</sup>。

これら数種の実験結果より, 膠原線維は細線維の集束であり, 単位細線維間には細線維と質的に異る, 比較的膠質性状の変化し易い物質, 謂わば接合質が介在し, 炎症の初期, ヒアルロニダーゼの影響, 妊娠, エストラゲン注射, メチオゾール注射等により, 接合質に膨潤及び溶解機転が行われ, 膠原線維は細裂し, 細線維化するものと考えられる。

膠原線維は切片標本では, PAS 反応弱陽性に, コロイド鉄法により淡青に染り, トルイデン青により微かにメタクロマジーを呈し, アルカリ青染色により青染する。小皮標本では, PAS 反応, コロイド鉄法により, 線維間基質とは識別し難く, 共に陽性を呈する。トルイデン青により微かにメタクロマジーを呈する。鍍銀を施すと, 膠原線維は梶川等<sup>18)</sup>が電子顕微鏡下に認めている如く, 線維の表面に銀粒子が附着するためか, 光学顕微鏡下では線維の縁部に近く濃染し, 軸に近づくにつれ色調は弱まつている。PAS 反応, コロイド鉄法, トルイデン青染色ではこれとは逆に縁部では色淡く, 軸に近づくにつれ色調は強い。細線維は切片標本では, PAS 反応及びコロイド鉄法により中等陽性を呈するものが多いが, 染着されないものもある。小皮標本では, 鍍銀において認められる細線維の中, ほんの一部のものが中等陽性を呈し, 他の大部分は線維間物質と識別出来ない。トルイデン青, アルカリ青染色では細線維は認め難い。マウスの皮下に 2000 TU/cc のヒアルロニダーゼ 0.1cc を注射し,

1~3時間後においては, 真皮は鍍銀により細裂せる線維像が多いが, PAS 反応, トルイデン青染色, コロイド鉄法では線維像は明確を欠き, 膜様の弱陽性像を認める。小皮標本では PAS 反応により, 膠原線維は細裂像が明確であり, トルイデン青により, 線維は明らかにメタクロマジーを呈するが, 線維間基質は双方の染色法により認め難くなる。

これらの所見より, PAS 反応により陽性に現われ, トルイデン青によりメタクロマジーを現わす線維内の基質主成分に似た染着物質は, 膠原線維の表層を単に薄く取り巻いているのではなく, 膠原線維内に比較的(光頭的)均質性に存在するものと推察される。膠原線維が細線維の集束と, その単位細線維間を充す接合質により構成されるとする前提の下では, 基質様の染着性を示す物質の膠原線維内における存在の仕方には次の3つの場合が想定される。即ち, (1), 膠原線維を構成する単位細線維が陽性を呈し, その接合質が陰性の場合, (2), 単位細線維は陰性であるが, 接合質が陽性の場合, (3), 両者共陽性の場合である。単位細線維が糖質を含まぬ蛋白コラーゲンよりなるものならば(2)のみが可能な訳である。事実, 白鼠の尾腱より抽出したコラーゲンは PAS 反応陰性であり, 又, 単位細線維が基質染色で染着せず, 接合質が染着するとの仮定は, 前述の実験成績を説明するのに満足を与える。膠原線維の基質染色による染着性は, 切片標本では染色迄の途上に線維間基質がその表層に凝着することによつても陽性を呈するとも考えられ, 線維内の接合質と相俟つて陽性度を高めているものと推察される。Lillie<sup>26)</sup>は細網線維は PAS 反応陽性を呈すると述べているが, 私の観察では, 切片標本においても小皮標本においても, 鍍銀によつて染着する細線維の中, ほんの一部が PAS 反応陽性を呈するに過ぎない。細線維そのものが PAS 反応陽性を呈するのではなく, たまたま細線維に附着した糖蛋白が陽性を呈するものと考えられる。

ヒアルロニダーゼ皮下注射により, 真皮膠原線維は PAS 反応により染着され難く, 膜様物として認め, 鍍銀では細裂像を認める。膜様物は膠原線維の細裂化に随伴して出現したもので, 細線維そのものではない。恐らくは, ヒアルロニダーゼの基質成分分解重合作用が, 膠原線維内の PAS 反応陽性物質に働き, これを軽度に解重合して膠原線維の細裂化を招き, 同時に陽性物質が線維間に拡がり, 染色迄の途上に溶失せず,

膜様に残存したものと見做される。この線維内物質は、線維間の基質よりもヒアルロニダーゼに抵抗のある多糖類乃至は糖蛋白を含むものと考えられる。ヒアルロニダーゼ処置により、小皮標本 PAS 反応で線維が明確に染着するのは、線維間基質が消失して、抵抗の強い線維内糖質が残存し、認め易すくなつたものと解される。この基質に似た染色上の性状を有し、線維間基質よりもヒアルロニダーゼに対し抵抗の強い線維内物質が膠原線維の接合質ではないかと考えられる。

幼若例、妊娠例、エストラゲン注射例（低単例、短期間）、メチオジール注射例では、疎性結合織基質の平均重合度が低いと見做されるが、これらの疎性結合織には、硬固な状を呈する膠原線維は少く、細裂像の明らかな膠原線維、鬆粗な細線維束、繊細な線維が多い。真皮では、妊娠例、低単位エストラゲン注射例、メチオジール注射例では線維はやゝ粗大であり、高単位エストラゲン注射例では細裂化せる線維が多い。ヒアルロニダーゼの低単位を皮下に注射すると、局所の膠原線維は膨化し、高単位注射により線維の細裂像が著明となる。去勢後 2 週以上を経過した例、チロキシシン長期注射例、副腎摘除例は膠質化学的見地より、疎性結合織基質の平均重合度が比較的高いと見做されるが、これらのマウスの疎性結合織には細裂化せる線維は極めて少く、硬固な状を呈する線維や粗大膠原線維が多い。

要するに、私の実験の範囲内では、一般に、結合織基質の化学的主成分の平均重合度が低下すると、線維は膨化状態を経て細裂し、基質主成分の平均重合度が昂揚すると、線維は硬固な状を呈し、又、粗大線維が増加する。妊娠例、低単位エストラゲン注射例、メチオジール注射例において、真皮膠原線維が粗大化するものは、膨化によるものと解せられる。而して又、エストラゲン注射の各種の例を対比すると明らかな如く、真皮結合織の基質-線維系の変化は、皮下疎性結合織の基質-線維系の変遷に追従して同様に進行するものと見做される。基質の化学的主成分が低重合状態となると、膠原線維の接合質にも解重合機転が行われ、基質の膠質状態に応じて接合質にも膨潤及び溶解現象が起り、膠原線維は膨化状態を経て細裂するに至るものと考えられる。反対に基質主成分の平均重合度が昂揚すると、線維内接合質にも硬化乃至はゲル化が起り線維は硬固な状を呈し、或いは又粗大線維の形成が促進せられるものと解せられる。

### 3) 線維及び細胞間質

Catchpole and Gersh<sup>7)</sup> はラット、マウスの皮膚を凍結乾燥法によつて固定し、パラフィン切片とした後、アルコール系によつて PAS 反応を行い、真皮層に無定型な反応陽性物を認めた。砂原・河瀬は固定法及び染色法（前述）を創案し、アルカリ青或は酸性メチレン青によつて染る鋭い輪廓をもつた膜様物を真皮膠原線維の周りに認めたと述べている。

10%中性フォルマリン液で固定し、パラフィン切片とし、水系でPAS 反応、アルカリ青染色を施すと、正常マウスの真皮に膜様の染着物を認めない。新生乃至は幼若マウス、ヒアルロニダーゼ注射マウスの真皮層には、線維間に PAS 反応弱陽性の膜様物を認める。健常マウス及びラットの皮膚の凍結切片標本では、真皮膠原線維間にトルイデン青によりメタクロマジーを呈し、PAS 反応弱陽性の無定型な物質を認める。パラフィン切片標本では、標本作製の途上に線維間物質が一部溶失或は凝縮して線維に附着したものと見做される。

疎性結合織の小皮標本では、PAS 反応により全般的に瀰漫性に陽性を呈し、線維は弁別出来ないことが多い。トルイデン青染色では、線維間にはメタクロマジーが明瞭に認められる。コロイド鉄法では PAS 反応とは同様に染着する。ヒアルロニダーゼ注射によつては線維間物質は上記のどの染色法によつても染着されなくなる。要するに、結合織の線維及び細胞間には、多くの研究者が記載している如く、ヒアルロニダーゼによつて分解し、トルイデン青によつてメタクロマジーを呈し、PAS 反応、コロイド鉄法で陽性に染着する無定型な物質が存在する。この物質では、恐らくは、数種の粘多糖類、殊にヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸と、他にそれらと蛋白質の複合体を含むものと考えられる。その存在の仕方については、Gersh<sup>28)</sup> は組織液と基質は結合織内において等範囲に均質性に (coextensive and homogeneous) 共存すると述べている。しかし乍ら次の事実よりこの考えは普遍的なものとは見做されない。即ち、人及び家兎の疎性結合織は、手術的に或いは死後、その小片を缺除する際に、結合織内に空気が入り込み人工的に小空胞を多数形成する。この空胞はフォルマリン、アルコール、水の中で永く消失しない。マウス、ラットではこの現象は生起し難いが、海猿では比較的起り易い。この現象は疎性結合織の線維間に膜様物の存することを示する足る

ものと考え。謂わば、人及び家兎の疎性結合織では、線維間に伸展する膠様膜状物と組織液とは交互に層状に重なり合っているものと見做される。要するに、組織液は基質主成分の溶媒として存在する他に、単独に漿液様にも存在する場合もあるものと推察せられる。

#### 4) 毛細血管壁

細血管壁の透過性に関しては、古くは Heidenhein の分泌説、Ludwig の濾過説が対立し、Starling は膠質滲透圧を重視し、Krogh は管壁の拡張収縮を挙げ<sup>35)</sup>、Landis<sup>20)</sup> は血管内外の水力学的圧差により説明しているが、これらの説は細血管壁が半透膜の性状を有するとする前提の下になされたものである。これに反し、Zimmermann<sup>50)</sup> は毛細血管には周細胞の直下に滲出口があり、此処より白血球及び液質の移動が行われると述べ、毛細血管壁が透過膜なることを立証した。天野等<sup>4)</sup> 40) も小皮標本によつてこの滲出口を認めた。

マウスの皮膚の細血管壁において、結合織性外膜は広義の基底膜と解せられ、表皮下基底膜とよく似た染着性を有する。筋細胞層を有する血管では筋線維は PAS 反応陰性乃至は疑陽性であるが、筋線維間は強陽性を呈する。内皮細胞層は一般にその内表及び外表が強陽性を呈し、両者の間隙は均等に中等陽性を呈する。小皮標本では、周細胞乃至は壁着の線維細胞は PAS 反応陰性乃至は疑陽性、内皮細胞は中等乃至強陽性を呈する。内皮細胞相互の境界は一般に認め難いが、ラットの例において新生毛細血管と見做される部位で内皮細胞が重なり合つた所が PAS 反応陽性度の高いのを認めた。淋巴毛細管も血液毛細管とほぼ似た像を呈する。又、コロイド鉄法では、PAS 反応とよく似ているが、トルイジン青染色ではメタクロマジーは明らかではない。

ヒアルロニダーゼを皮下注射して 2~6 時間後のマウスの皮膚毛細管は、概して管壁の厚さが減じ、PAS 反応陽性度も減じている。幼若マウスにおいても、成熟例より PAS 反応はやゝ弱い。これに反し、チロキシン注射例においては、壁は厚く、PAS 反応陽性度は高い。これらの所見より、血液及び淋巴毛細管壁には水及びアルコールに溶け難い糖蛋白が含まれ、特にそれが結合織性外膜、筋細胞間隙、内皮の直下に多く存するものと考えられる。而してこの物質はヒアルロニダーゼによつて分解され、チロキシンによつて集

積乃至は重合度の高揚が起るものと推察される。

ヒアルロニダーゼとエヴァンス青を混じた液をマウスの尾静脈に注射すると、エヴァンス青のみの溶液の場合より速く色素が血管外に現れる。又、皮下に予めヒアルロニダーゼを注射しておくこと、注射しない部位に比し極めて速く色素が現れる。更に又、マウスの皮下にヒアルロニダーゼとトリパン青を滑じた液を注射すると、ヒアルロニダーゼを混じらない場合より速かに拡散するが、拡散の途中で屠殺すると、色素はそれ以上には拡がらない。色素液の拡散は主として循環系を介して行われ、従来一般に信じられていたような、基質の分解が漸次波及して拡散する場合は寧ろ少ないのではないかと考えられる。この実験でヒアルロニターゼは主として毛細管壁の膠様基質様の成分に分解作用を起し、管壁の透過性を亢進したものと解される。私は毛細管の滲出口の存在を否定するものではないが、毛細管壁の PAS 反応陽性物質も壁の透過性に少なからぬ役割を演じているものと考え。

#### 5) 結合織性細胞

##### a) 線維細胞

Catchpole and Gersh<sup>7)</sup> はパラフィン切片標本によつて、線維細胞の胞体中に PAS 反応陽性の顆粒を認め、この顆粒は多くの溶媒に対して抵抗があり、この顆粒の変遷より、線維細胞が基質主成分を分泌するのであろうと、注目すべき見解を述べている。私の観察では、小皮標本においては線維細胞と組織球の鑑別は容易であるが、切片標本においては両者の鑑別は極めて困難である。小皮標本 PAS 反応によると、線維細胞はその胞体が小顆粒状微弱陽性に染着することもあるが、一般に定型的な線維細胞には陽性顆粒を認めず、組織球と形態的にまぎらわしい線維細胞、即ち、天野<sup>9)</sup>の述べる如く、貪喰能を有すると考えられる形態的特徴をもつた、所謂線維細胞の刺戟型と見做されるものの胞体に陽性顆粒を認めた。

##### b) 組織球

大多数の組織球はその胞体中に、核の長軸の近傍に、或いは核を取り巻き、或いは核とは特別な関係なく散在性に、PAS 反応及びコロイド鉄法により陽性に染る顆粒を有している。時には、胞体中の空腔の中に集簇して認めることもある。この顆粒はトルイジン青により軽度にメタクロマジーを呈する。無処置マウスでは該顆粒は比較的少いが、去勢、エストラゲン注射、チロキシン注射例では著明に認められ、創傷治癒

の初期にも多量に認められる。メチオジール注射例では減少しており、特に大量注射により変性に陥つた組織球には該顆粒は認められない。この顆粒は組織球の機能状態に関連して変遷するものと推察される、即ち、機能昂進している時には多く、機能低下している場合には認められない。私は Catchpole and Gersh<sup>7)</sup> が線維細胞に負わせた基質の分泌及び基質代謝の主動的な役割を、組織球に負わせた方がより適切なのではないかと考える。即ち、組織球は基質の貪喰、合成、分泌を行い、又、基質の代謝に際し、重合、解重合を促進させる或る種の酵素的な役割を演じているのではないかと考える。

### c) 肥満細胞

マウスの疎性結合織には家兎、海狸、人のそれよりも肥満細胞が多い。通常、肥満細胞は十数個乃至数十個が群をなして存在する。生後5日以内のマウスにおいては、肥満細胞はリンパ球より僅かに大きい程度で、核はヘマトキシリンに濃染し、核胞体比は非常に大で、顆粒は少なく、而も小さく、細胞は組織内に散在性に存在する。生後週を経るに従い、肥満細胞は集簇するようになり、胞体は大型となり、核胞体比は小となり、胞体内顆粒は大きく而も多くなってくる。妊娠例、エストラゲン注射例、皮膚切開後2週後迄の疎性結合織にも新生児において見るよう肥満細胞を認める。このような型の肥満細胞は幼若型と考えられる。幼若型の出現する場合の疎性結合織基質は、膠質化学の見地よりその化学的主成分の平均重合度が低いと見做される。又、チロキシン注射例、エストラゲン注射例は疎性結合織の増殖の顕著な例であるが、結合織には肥満細胞は増加している。

肥満細胞顆粒はPAS反応、コロイド鉄法により強陽性を呈し、トルイジン青、チオニンにより強くメタクロマジーを呈する。この顆粒はヘパリンの前駆物の monosulfate を含んでいるといわれ、基質の形成に与ると見做す考えがある。又、Mc Cleery, Bensley, Morrione は膠原線維の形成に直接参画するものと考えている<sup>13)</sup>。兎に角、上述の実験結果より、肥満細胞の変遷と結合織基質の代謝との間には密接な関係があるものと考えられる。

## C 内分泌刺激の基質に及ぼす影響

### 1) 幼若マウス

新生マウスの皮膚及び皮下疎性結合織には、粗大膠原線維はなく、嗜銀性の細線維が細かい網構をなして

いる。基底膜は鍍銀によると、比較的厚い細線維の網様構造を構成しているが、各種の基質染色により極めて薄く染着する。疎性結合織は柔弱で粘弾性低く、速かに溶解現象が起る。生後週を経るに従い、真皮の線維は鬆疎な束状をなし、更にその束が緻密となり、漸次束中に認められる平行不染線維は消失し、粗大膠原線維に移行してゆく像が追求せられる。皮下結合織線維にも同様の変遷を見るが、平行不染線維は比較的永く残存する。基底膜は鍍銀では著明な変遷を見ないが、基質染色により急激に厚さを増してくる。皮下疎性結合織は漸次強靱となり、粘弾性は昂まり、溶解現象が緩徐となり、溶解する前に膨潤現象を見るようになってくる。

これを要するに、新生マウスの結合織基質は、その化学的主成分の平均重合度が低く、線維の粗大化が抑制されているが、生後週を経るに従い、基質主成分の重合が促進され、粗大線維の形成が促されるものと考えられる。基底膜の変遷は、その非線維性均質性成分が結合織基質と化学的に同一であると見做す前述の見解により容易に解釈出来る。人の皮膚においても、基底膜、線維の変遷はマウスの場合と本質的によく似ており、胎生V~VIII月において粗大膠原線維の出現を見た。

### 2) 妊娠

妊娠マウスの皮下疎性結合織は柔弱で粘弾性低く、フォルマリン液中で膨潤及び溶解現象が速に行われ、近傍の液は曳糸性を呈する。粗大膠原線維は減じ、細線維が増加している。皮膚では、真皮層は概してPAS反応陽性度強く、膠原線維は粗大であり、基底膜はややく現れる。疎性結合織には比較的幼若な肥満細胞が認められる。

妊娠マウスにおいては、疎性結合織基質の平均重合度は低下しているものと考えられる。そのためか、疎性結合織線維の細裂化が促されたものと解せられる。しかし乍ら、真皮層では膠原線維は膨化状態にとどまっている。基質及び線維内接合質の解重合が比較的軽度なために、真皮の線維内接合質が膨潤状態にあるものと見做される。Gersh<sup>7) 8)</sup> は糖蛋白が部分的解重合 partial depolymerization を起すと、PAS反応陽性度が高まると述べているが、妊娠マウスの真皮層が全般的に陽性度の高いのはかかる理由によるものと考えられる。

哺乳動物が妊娠によつて、恥骨結合が離開すること



はよく知られている。Perl and Catchpole<sup>37)</sup>は海狼にエストロゲンとレラクシンを投与し、恥骨結合の離開を認め、該部の結合組織基質が解重合するために、軟弱化し、離開を起すものと見做した。Richard et al<sup>41)</sup>もマウスの生体染色によつて同様の見解を述べている。私は妊娠によつて、皮下疎性結合組織及び真皮においても、基質主成分が解重合されているものと考えられる。恐らくは、全身の線維性結合組織に同様の変化が起つているものと推察せられる。

### 3) 去勢及びエストラゼン注射

去勢手術後2週以内のマウスは手術による影響が甚だしく、正確に去勢による影響を捉え難い。去勢手術後4週以上を経過したマウスにあつては、疎性結合組織は皮膚によく固着し、粘弾性は高く、膨潤は緩慢に起り、溶解し難い。線維は稠密で、硬固な状を呈し、粗大膠原線維は多い。基底膜は基質染色により厚く染着し、毛細血管壁もやゝ厚く硝子膜様に染着する。

去勢すると、膠質化学的観点より、結合組織基質の平均重合度が高まるものと解せられる。線維成分が粗大硬固な状を呈し、基底膜及び毛細血管壁がPAS反応により厚く現われるのは、基質主成分の平均重合度の昂揚による二次的現象だと考えられる。

エストラゼン注射マウスにおいては、1週例では疎性結合組織は著しく増殖し、粘弾性は低下し、膨潤及び溶解現象は極めて迅速に生起する。粗大線維は少く、細線維が多い。真皮は、雄では膠原線維は太く細裂像を認め難く、基底膜はPAS反応により、対照よりやゝ厚く現れるが、雌では屢々細裂線維を認め、基底膜は薄くなつてゐる。2週例では疎性結合組織の組織像は一変し、粗大膠原線維は増し、細線維は反つて減少している。真皮では、膠原線維の細裂せるものが多く、基底膜はPAS反応減弱し菲薄化している。肥満細胞は全量0.1mg注射例では成熟型が多数出現し、顆粒の四散せるものが多いが、全量0.2mg以上例では幼若型の出現を見る。

エストラゼンは短期間低単位の注射によつて、結合組織基質の増成及び平均重合度の低下を来たし、疎性結合組織線維の細裂化が促され、長期間高単位の注射によつて、基質の重合度がやゝ高まり、線維の形成、粗大化が行われるものと考えられる。エストラゼンは雌と雄とではその感受性が異なり、雌の方が幾分感受性が強いものと見做される。1週間注射例において、雌では基底膜、線維、細血管壁等が充分に変化している

が、雄では僅かに変化しているに過ぎない事実がこれを証する。又、一般に、疎性結合組織は真皮結合組織より反応し易い。即ち、1週例では、疎性結合組織線維の細裂化が顕著に現われているに拘らず、真皮膠原線維は膨化しているか、或いは僅かに細裂するにとどまり、2週例では疎性結合組織に線維の粗大化が行われているに拘らず、真皮には膠原線維の細裂像を認め、一見全く逆説的な現象を呈するが、膠原線維の膨化—細裂—粗大化の変遷が、真皮においては疎性結合組織におけるよりも遅れて起つたものと解することが出来る。Muller<sup>32)</sup>はラットにエストロゲンを注射して真皮及び皮下疎性結合組織を検し、疎性結合組織は線維が細く、基質はゾル様であるが、真皮では膠原線維は粗大化しているのを認め、疎性結合組織は未熟状態にあり、真皮は成熟乃至は過熟状態にあると述べている。私は真皮膠原線維の粗大化は、細裂に移行する中間の状態、即ち膨化状態であり、成熟或いは過熟の語はこの際適当なものではないと考える。去勢後エストラゼンを注射したマウスにおいては、全量0.2mg注射例では、疎性結合組織には粗大膠原線維は多く、線維内に多くの平行不染線条を多く認める。1.0mg注射例では、細線維は増加し、粗大線維は減じてゐる。疎性結合組織の物理化学的性状及び真皮の組織像は、同量のエストラゼンを去勢しないマウスに用いた例と著差を認めない。

0.2mg注射例では、去勢によつて惹起された線維の硬化乃至は粗大化の機転が残存し、細裂化が未だ完全に起らないが、1.0mg注射により、エストラゼンの作用が強調され、膠原線維は細裂するに至つたものと見做される。

### 4) チロキシン及びメチオジュール注射

チロキシン注射を施したマウスでは疎性結合組織は顕著に増殖している。1週間注射例では、疎性結合組織の粘弾性は僅かに低下し、細線維が多く、粗大線維の細裂像が著明に認められる。2週間注射例では、粘弾性はやゝ高く、平行不染線条をもつた粗大膠原線維、極めて太い膠原線維が多く、細線維はやゝ減少している。真皮では、どの例も線維は粗大で、基底膜、毛細血管壁はPAS反応陽性度高く、硝子膜様に染着する、肥満細胞は増加し、幼若型を認めない。

チロキシン投与により、マウスの結合組織、殊に疎性結合組織には、初期には基質の平均重合度の一時的な低下、顕著な増成を来たし、膠原線維は細裂する。長期投与により、基質の平均重合度は漸次高まり、線維の

形成、粗大化が促進され、Rössle<sup>43)</sup> がバセドウ病患者の肝及び他臓器において認めているような、所謂硬化の像を呈する。

幼若マウス、エストラゲン注射例、チロキシン注射例及び肉芽形成等に際して認められる如く、一般に結合織が増殖する際には、先ず、基質の粘弾性が低下し、膠原線維は細裂乃至融解し、比較的重合度の低い基質の増成が起る。即ち、謂わば結合織は先ず未熟状態に還元する。その後、基質の重合度が漸次高まるにつれ、線維の増成、粗大化が起るものと見做される。この際、肥満細胞の増生、集簇的変性崩壊、幼若型の出現をみ、これらは結合織の増殖と密接な関連があるものと推察される。

メチオゾール注射例では、疎性結合織の粘弾性は低下し、膨潤及び溶解現象は対照より僅かに速かに起り、硬固な状を呈する膠原線維は認められず、細裂像

の明らかな中等大線維、鬆粗な細線維束が多い。真皮においては、膠原線維は粗大化している。

メチオゾールはチロキシンとは反対に、結合織基質の平均重合度を低下させ、疎性結合織においては、既に線維の細裂化が起り、真皮においては、基質の解重合が比較的軽度なため、膠原線維は膨化状態にとどまっているものと推察される。

#### 5) 副腎摘除

副腎摘除マウスでは、疎性結合織は粘弾性高く、膨潤及び基質の溶解現象は緩慢に行われる。線維は稠密で、硬固な状を呈し、細裂像を認めず、粗大膠原線維は比較的少い。真皮は PAS 反応陽性度がやや低下している。

副腎摘除により、基質の重合が高まり、線維の細裂が抑制せられるものと解せられる。

## V 総括

1) 結合織基質は高度に重合した糖蛋白を主成分とし、組織液を溶媒として膠質状態を保っている。この糖蛋白は鎖員数が千乃至は万余に及ぶ長連鎖状化合物と見做される。

2) 疎性結合織は、その粘弾性、溶媒に対する膨潤現象及び溶解現象を精査すそのことにより、基質主成分の平均重合度を比較推測出来るものと考え。即ち、疎性結合織の粘弾性が低く、膨潤及び溶解現象が速かに起る場合は基質主成分の平均重合度が低く、反対に、粘弾性が高く、膨潤及び溶解現象が緩慢に起る場合は平均重合度が高いものと推察される。

3) 結合織の線維、基底膜、毛細脈管壁は基質と密接な関連を保っている。低重合基質環境にあつては、粗大硬固な膠原線維は少く、細線維が多く、基底膜の均質性非線維性成分は菲薄化し、毛細脈管壁の基質染色染色性は減少する。高重合基質環境にあつては、粗大硬固な状を呈する線維が多く、基底膜の均質性非線維性成分は肥厚し、毛細脈管壁の基質染色染色性は高まる。

4) 膠原線維は細線維の集束であり、単位細線維間には基質と似た物質を主成分とする謂わば接合質が介在し、基質の変化に追従して変遷するものと考えられる。基質の重合度が低下すると、接合質にも膨潤及び溶解現象が起るためか、膠原線維は膨化状態を経て細裂する。基質の重合度が高まると、粗大膠原線維の形

成が促進される。

5) 疎性結合織が増殖する際には、先ず既存の結合織が未熟状態、即ち、基質の粘弾性が低く、細線維の多い状態に還元し、基質の増成、細線維の増成が起り、後、漸次基質の粘弾性が高まり、粗大線維が形成されてゆく。

6) マウスに全身的な刺激を与えると、疎性結合織にあつては、基質の膠質性状及び線維の変遷は比較的容易に起るが、真皮結合織は変化し難く、疎性結合織の変化に追従して変遷する。

7) Catchpole and Gersh は線維細胞の胞体中に PAS 反応陽性顆粒を認めたと述べているが、小皮標本によつて検した限りでは、定型的な線維細胞には該顆粒を認めないか、或は、極めて明確を欠いていた。

8) 組織球の胞体中には殆んど常に PAS 反応陽性顆粒を認めた。組織球は基質の貪喰、合成、分泌を行い、重合、解重合に関与するなど、基質代謝に主動的役割を演じているものと推察される。

9) 疎性結合織基質の主成分の平均重合度が低いと見做される例(新生マウス、妊娠マウス、エストラゲン短期間注射マウス)には、肥満細胞の幼若型が出現し、疎性結合織の増殖の著しい例(エストラゲン注射マウス、チロキシン注射マウス)には、肥満細胞の増生が認められた。肥満細胞は結合織、就中、基質の変遷と極めて深い関係があるものと考えられる。

10) 幼若マウスにおいては、生後週を経るに従い、基質主成分は低重合状態より高重合状態に移行し、新生児において見られた真皮及び皮下結合織の細線維のみの像は、鬆疎な細線維の集束、緻密な細線維束を経て、粗大膠原線維の出現を見るようになってくる。基底膜は基質染色により漸次厚さを増してくる。

11) 妊娠マウスでは、基質主成分の平均重合度は低い。

12) 去勢により、基質主成分の平均重合度は高まる。

13) エストラジン注射により疎性結合織は増殖す

る。少量短期間投与により基質の重合度は低下し、細線維が増加するが、長期投与により、膠原線維の形成が促進される。

14) チロキシン注射により結合織は増殖する。少量投与により一時基質の重合度はやゝ低下するが、大量長期投与により基質の重合度は高まり、粗大線維は増殖する。

15) メチオゾール注射により、基質主成分の平均重合度は低下する。

16) 副腎摘除により、基質主成分の平均重合度は高まる。

## VI 結 論

私は主としてマウスを使用し、成熟マウス、幼若マウス、妊娠マウスをはじめ、成熟マウスにヒアルロニダーゼ処置、去勢、エストラゲン注射、チロキシン注射、メチオゾール注射、副腎摘除等の処置を施し、皮下疎性結合織及び真皮の基質及び線維を膠質化学的並びに組織化学的見地より検索し、次の結論を得た。

1) 結合織の線維及び広義の基底膜、毛細血管壁は

基質と密接な関連を有し、基質主成分の平均重合度の高低と並行して変遷する。

2) 結合織の基質は結合織の細胞及び線維の環境をなすものであり、結合織変化の発現過程は、基質—細胞—基質—線維乃至は、細胞—基質—線維の順序をとり、基質の変化は線維の変化に対し支配的なものと推察せられる。

## VII 主 要 文 献

- 1) Altschuler, C. H. and Angevine, D. M. : Amer. J. Path. 25, 1061, (1949).
- 2) Altschuler, C. H. and Angevine, D. M. : Amer. J. Path. 27, 141, (1951).
- 3) 天野重安 : 血液学の基礎, 上, 411, (1948) 東京.
- 4) 天野重安 : 日病誌, 39, 19, (1950).
- 5) Asboe-Hansen, G. : J. invest. Derm. 15, 25, (1950).
- 6) Bensley, S. H. : Anat. Rec. 60, 93, (1934).
- 7) Catchpole, H. R. and Gersh, I. : Amer. J. Anat. 85, 457, (1949).
- 8) Gomori, G. : Amer. J. clin. Path. 22, 277, (1951).
- 9) Hale, C. W. : Nature (Brit) 157, 802 (1946).
- 10) 平田もとゑ・中島操 : 医学と生物学, 9, 51, (1946).
- 11) Hotchkiss, R. D. : Arch. Biochem. 16, 131, (1948).
- 12) 医学のあゆみ, 3, 149, (1947).
- 13) 医学のあゆみ, 14, 249, (1952).
- 14) Jasswoin, G. : Z. Mikrosk. 49, 191, (1932).
- 15) Jeanloz, R. W. and Forchielli, E. : J. biol. Chem. 190, 537, (1951).
- 16) Jorppe, E. and Bergström, S. : J. biol. Chem. 118, 447, (1937).
- 17) Jorppe, E. and Gardell, S. : J. biol. Chem. 176, 267, (1948).
- 18) 梶川欽一郎・佐田行夫・武田正孝 : 日病誌, 42 G, 237, (1953).
- 19) 河瀬収等 : 日病誌, 38, 39, 40, 41, (1949 ~52).
- 20) 菊野亨 : 十全医誌, 57, 102, (1955).
- 21) Kelly, E. G. and Miller, E. D. : J. biol. Chem. 110, 119, (1935).
- 22) Klemperer, P. : Amer. J. Path. 26, 505, (1950).
- 23) Landis, E. M. : Physiol. Rev. 14, 404, (1934).
- 24) Leblond, C. P. : Amer. J. Anat. 86, 1, (1950).
- 25) Lillie, R. D. : Arch. Path. 54, 220, (1952).
- 26) Lison, L. (今泉正訳) : 組織化学および細胞化学, 301, (1954). 東京.
- 27) 正宗一 : 化学の研究, 4, 1, (1949).
- 28) McManus, J. F. A. : Amer. J. Path. 24, 643, 1959, (1948).

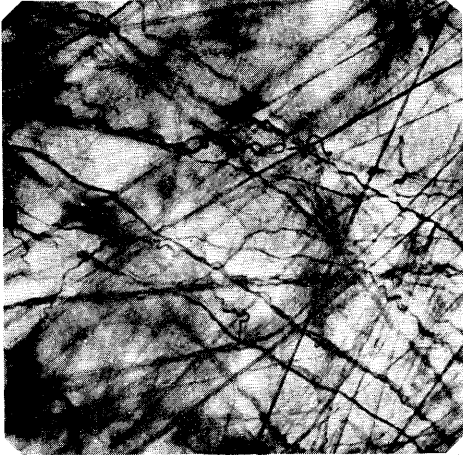
- 29) Meyer, K. and Palmer, J. W. : J. biol. Chem. 114, 689, (1936). 30) Meyer, K., and Rapport, M. M. : Science (Am.) 113, 596, (1951). 31) 宮田栄・石川俊郎・小野田孝治 : 癌, 44, 279, (1953).
- 32) Muller, T. : Anat. Rec. 111, 355, (1951). 33) Muto, K. : Virchows Arch. 300, 652, (1937). 34) 中川鶴太郎 : 科学, 20, 327, 467, (1950). 35) 西丸和義 : 血液学討議会報告, 第3輯, 160 (1950), 東京.
- 36) 大野乾 : 医学と生物学, 19, 326 (1951). 37) Perl, E., and Catchpole, H. R. : Arch. Path. 50, 233, (1950). 38) Ragan, C. : Conective tissue. Tr. 2nd Conference. 11, (1951) New York. 39) Ragan, C. : Ann. Rev. Physiol. 14, 51, (1952). 40) Rinehart, J. F. and Abul-Haj, S. K. : Arch. Path. 52, 189, (1951). 41) Richard, H. et al : Anat. Rec. 112, 811, (1952). 42) Ritter, H. B. and Oleson, J. J. : Amer. J. Path. 26, 639, (1950).
- 43) Rössle, R. : Virchows Arch. 291, 1, (1933). 44) 桜田一郎 : 化学の領域, 4, 116, (1950). 45) 祖父江寛 : 化学の領域, 2, 240, (1948). 46) Staudinger, H. : Organische Kolloidchemie (1940) Berlin.
- 47) Sunahara, K. and Kawase, O. : Acta Scholae med. Kioto 29, 192, (1952). 48) 寺山宏 : 化学の領域, 1, 85, (1947). 49) 安平公夫・山本寛 : 血液学討議会報告, 第3輯, 160, (1950) 東京. 50) Zimmermann, K. W. : Feinere Bau der Blutkapillaren (1923) München u. Berlin.

## 附 図 説 明

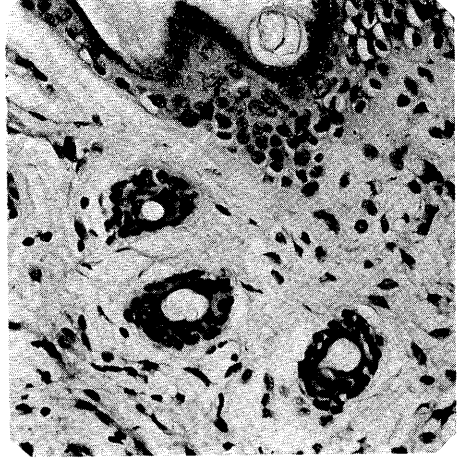
- 第1図 マウス、500 TU/cc の濃度のヒアルロニダーゼ溶液 0.2cc 皮下注射後1時間、局所皮下結合織小皮標本、Gömöri 氏鍍銀染色、粗大線維なく、中等大線維の細裂顕著。
- 第2図 マウス、2000 TU/cc の濃度のヒアルロニダーゼ溶液 0.2cc 皮下注射後2時間、遠隔皮膚切片標本、PAS 反応ヘマトキシリン染色。真皮及び基底膜の PAS 反応陽性度低く、真皮に膠原線維の像を見ず、粘液組織様の観がある。
- 第3図 生後2日のマウス、皮下疎性結合織小皮標本、鍍銀。太さのほゞ様な細線維のみ認める。
- 第4図 人、皮膚切片標本。  
 (a) V月胎児、PAS 染色。基底膜は反応弱く薄い。線維間には膜様物を認める。  
 (b) 新生児、PAS 染色。基底膜は反応強く厚くなる。線維間は染色しない。  
 (c) 48歳♀、PAS 反応ヘマトキシリン染色。基底膜は前2者より更に厚い。
- 第5図 妊娠中期マウス、皮下疎性結合織小皮標本、Gömöri 氏鍍銀染色。細線維が多く、粗大粗糢な線維は極めて少い。
- 第6図 去勢後2週マウス♂、皮下疎性結合織小皮標本、鍍銀。粗大硬固な状を呈する線維が稠密に編まれており、細線維は少い。
- 第7図 去勢後9週マウス♀、皮膚切片標本、PAS 反応ヘマトキシリン染色。真皮一般に反応陽性度高く、基底膜は厚く、膠原線維は粗大である。
- 第8図 エストラゲン(1週間に全量 0.1mg)注射マウス♂、皮下疎性結合織小皮標本、鍍銀。細線維が多く、粗大線維の細裂像が顕著に認められる。
- 第9図 エストラゲン(2週間に全量 0.3mg)注射マウス♂、皮下疎性結合織小皮標本、鍍銀。粗大線維の出現を見る。
- 第10図 同上マウス、皮膚切片標本、PAS 反応ヘマトキシリン染色。真皮一般に反応陽性度低く、基底膜は薄く、細裂線維が多い。
- 第11図 チロキシン(2週に全量 2.0mg)注射マウス♀、皮下疎性結合織小皮標本、鍍銀。極めて粗大な膠原線維が多く出現し、平行不染線維が著明である。細線維は減じている。
- 第12図 チロキシン(1週間に全量 1.0mg)注射マウス♀、皮膚切片標本、PAS 反応ヘマトキシリン染色。真皮一般に陽性度高く、膠原線維は粗糢、硬固な状を呈する。基底膜は厚い。
- 第13図 メチオジュール(2週間に全量 200mg)注射マウス♂、皮下疎性結合織小皮標本、鍍銀。鬆疎な細線維の集束、粗大線維の細裂像が顕著で、硬固な状を呈する線維を見ない。
- 第14図 メチオジュール(1週間に全量 100mg)注射マウス♂、皮膚切片標本、PAS 反応ヘマトキシリン染色。膠原線維は軽度に膨化している。
- 第15図 両側副腎摘除後2週のマウス♂、皮下疎性結合織小皮標本、鍍銀。粗大硬固な線維、中等大の線維が稠密に現われ、細裂像を認めない。

小野田論文附図(1)

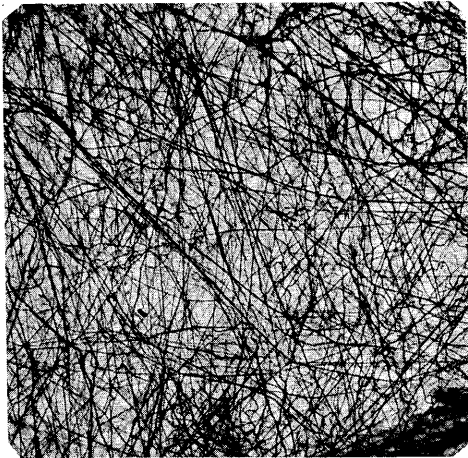
第 1 図



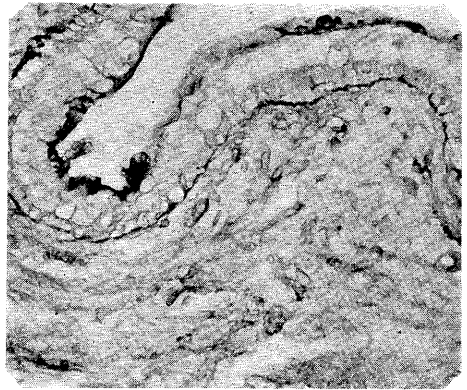
第 2 図



第 3 図



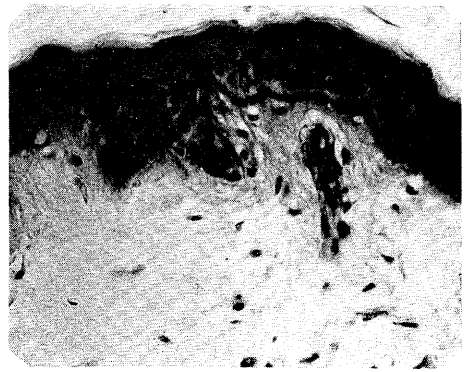
第 4 図 (a)



第 4 図 (b)



第 4 図 (c)



小野田論文附図(2)

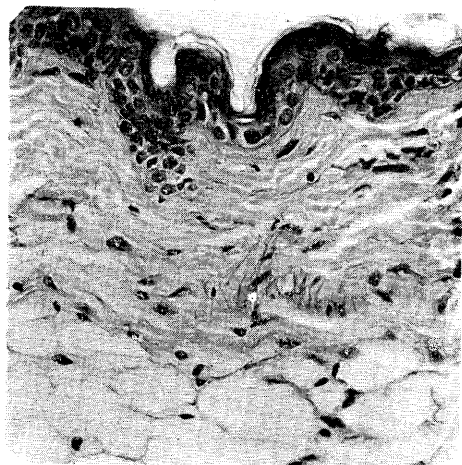
第 5 図



第 6 図



第 7 図



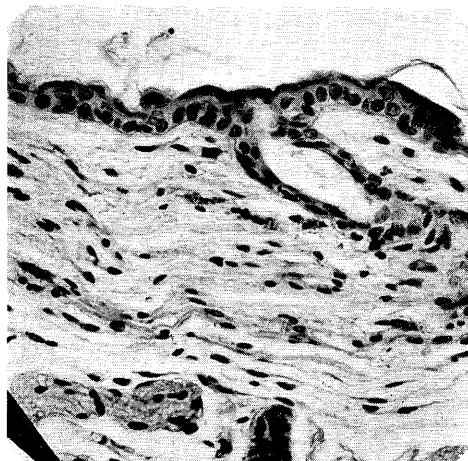
第 8 図



第 9 図



第 10 図



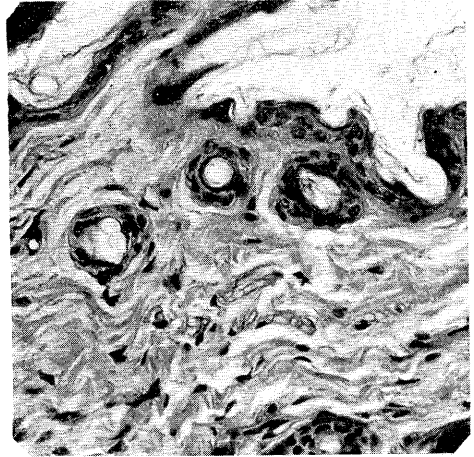


小野田論文附圖(3)

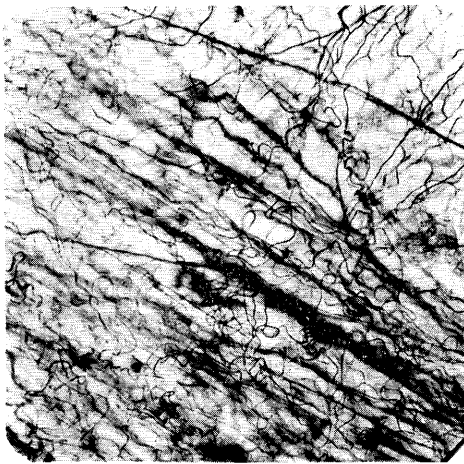
第 11 圖



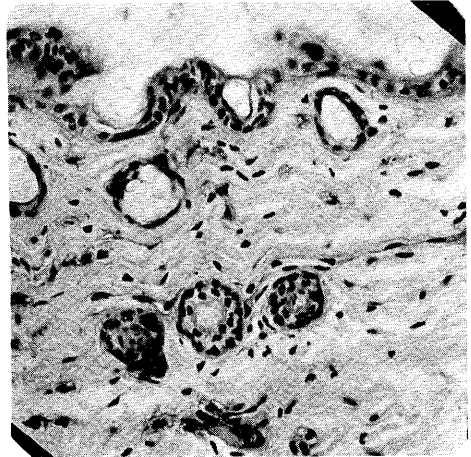
第 12 圖



第 13 圖



第 14 圖



第 15 圖

