



Title	諸種肝毒物質に因る肝細胞の変化 : 光学及び電子顕微鏡的研究
Author(s)	大西, 俊造
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28753
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	大 西 俊 造
	おおにし しゅんぞう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 6 7 6 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 病 理 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	諸種肝毒物質に因る肝細胞の変化 —光学及び電子顕微鏡的研究—
	(主査) (副査)
論文審査委員	教 授 宮 地 徹 教 授 吉 田 常 雄 教 授 清 水 信 夫

論 文 内 容 の 要 旨

＜目 的＞

従来より薬物投与による肝変化の電顕的研究は幾つかあるが、そのほとんどが単一薬剤投与後経時的に追究しているに止まっている。著者は細胞を一独立器官として考え、薬物が作用部位を異にする為、生ずる形態変化に差がみられるべきで、薬物の作用機転、作用部位を形態の上で把握する為に、今回次のそれぞれ全く独特の肝変化を惹起する 6 薬剤——即ち、アゾ色素系発肝癌剤の p-Dimethyl-aminoazobenzene(DAB)、アミン系発癌剤の N,N'-2,7-Fluorenylenebisacetamide (2,7-FAA)、メチオニン拮抗剤で蛋白合成抑制、異常蛋白合成能をもち、又、肝硬変、肝癌を発生せしめるエチオニン、強い肝毒物質で肝硬変を起す四塩化炭素(CCl₄)、抗菌物質で著明な肝腫大を来すニトロフラン誘導体の 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide(AF₂)、高級不飽和脂肪酸で活潑な肝細胞分裂を惹起するオレイン酸ソーダの各物質をとりあげ、比較検討した。

＜方 法＞

100~150 g 呑龍系大黒鼠を一群 30 匹、計 180 匹 (エチオニン群は薬剤特異性を考え、雌を、他の 5 群は雄)を使用、基礎食も薬剤特異性より DAB, CCl₄ 群は、低蛋白合成食(ビタミン B₂ 除外)を、他 4 群は高蛋白食を自由に与えた。薬剤は体重 100g 当り DAB 5 mg/日、2,7-FAA 2 mg/日、エチオニン 30 mg/日、AF₂ 10 mg/日を毎日胃強制投与し、CCl₄ は体重 100 g 当り 10 % オリーブ油溶液 0.1 cc を週 3 回背部皮下注射、オレイン酸ソーダは 1 % 溶液 1 cc 腹腔内 1 回注射し、各々投与後 1, 2, 4, 7, 10, 14, 21 日目に断頭後瀉血し実験に供した。電顕には Palade 氏法、Caufield 氏変法、一部はバーネット氏法で固定、脱水、エポン包埋後超薄切片を作成、醋酸ウラン或いは水酸化鉛で電子染色後観察し、光顕には 10 % ホルマリン固定、脱水後パラフィン包埋し主に Haematoxylin-Eosin 染色、時に PAS—、鍍銀—、結合繊—或いは脂肪各染色を施し検鏡した。

＜成績＞

DAB 例は糸粒体 (MC) よりもむしろ小胞体の変化が目立ち、特に 2 日後に滑面小胞体 (SER) の塊状集合像を認めた後、やや短かい粗面小胞体 (RER) の層状集簇化が現われる。これは光顕で比較的初期に認めた好酸性硝子様変性及びその後の好塩基性化の所見とほぼ一致する。MC の変化は初期には腫大～膨化し更に空胞～不定形化する。核には特異変化は認めない。

2,7—FAA 例は初期は変化に乏しいが、7 日より DAB と同様に SER が集合するが、塊状でなく巣状、多発性である。この変化は経時的に高度となる。MC には腫大～膨化を認める以上の変化はない。

CCl₄ 例は投与 1 日後より MC が腫大、膨化しやがて稜も融解する。小胞腔は初期より拡大し、後には RER の集簇をみる。変性高度の細胞では MC は更に空胞～濃縮を示し、MC 由来と考えられる脂肪顆粒もみられる。マイクロボディは 4 日より増加する。

エチオニン例は特に ER の変化が特異で極く初期よりやや伸展した RER に附着の Ribosome の配列が乱れ、やがて脱落像をみ、その後短かい ER が集簇する一方、10 日以後では伸展せる ER の一部～一端で小胞腔の部分的拡大がみられ、Ribosome は大小不同性で、かつ拡大部にはそれが欠如しているのが特異的である。細胞基質には脂肪顆粒が豊富である。

AF₂ 例では光顕で初期より著明な肝細胞腫大があり、電顕では DAB, CCl₄ 例と異なり細胞の基本構造には著変をみないが一般に初期より ER は層状発達性で、MC は稜の軽度増加と基質の高電子密度化があり、後者は他の薬剤にはみられない変化である。

オレイン酸ソーダ例は光顕で 2 日後に対照の約百倍の核分裂像を認めた後、グリコゲン顆粒の蓄積をみる。電顕では初期に Ribosome が減少し核内高電子密度物質が核縁に凝集し核小体は核膜に接近するが、4 日後には細胞質内 Ribosome は正常に復元する。ER も発達し MC は膨化する程度である。

＜総括＞

以上の成績より薬剤個々の特異性は糸粒体には乏しく、程度の差はあれ各薬剤に共通の所見であり、このことは肝毒物質はまず MC に傷害を与え細胞生命に必須な呼吸酵素系を侵しその効果が強ければ細胞死に至ると考えられる。その形態上の種類として、全体的に大きさを増す「腫大型」；稜が不明瞭となる「膨化型」；MC 内に空胞がみられる「空胞型」；形が小さく不規則で内部構造に乏しい「不定形型」；構造上著変しないが基質が著明に濃厚となる「濃厚型」の五基本型に区別できる。

小胞体の変化は糸粒体に比し薬剤に特異的である。大別して小胞腔の拡大する「空胞型」；小胞腔が部分的に拡大する「部分的空胞型」；SER が集合してみられる「無顆粒性集合型」；ER が多数層状化する「集簇型」；著明に伸長してみられる「伸展型」；断裂性の「短縮型」の六基本型となり、その典型例は「空胞型」は CCl₄, DAB ；「部分的空胞型」はエチオニン ；「無顆粒性集合型」は DAB, 2,7—FAA ；「集簇型」は AF₂, オレイン酸ソーダ ；「伸展型」はエチオニン, AF₂ ；「短縮型」は DAB, CCl₄ であり、薬剤特異性を考慮した場合、肝毒作用の高度な物質 (DAB, CCl₄) は空胞型ないし短縮型が、増殖性傾向をもつ物質 (AF₂, オレイン酸ソーダ) は集簇型ないし伸展型が、癌原性を有する物質 (DAB, 2,7—FAA) は無顆粒性集合型が主要な変化と考えられる。

なお, Lysosome (Novikoff & Essner) については, 著者の実験では DAB, 2,7—FAA, AF₂ 投与例に比較的多く出現し, 変性傾向の強い CCl₄ 例では乏しい点より必ずしも退行変性とは結びつかない単なる分解過程に出現する細胞質内物質の消化産物か或いは外来性粒子とも考えられるが, いずれにしてもこの小体の薬剤特異性は乏しいと考える。

以上種々薬剤投与時の肝細胞変化を観察し, 主として糸粒体, 小胞体に現われる形態変化を薬剤特異性を考慮して類別した。

論文の審査結果の要旨

本研究は, 従来の電子顕微鏡的研究が, 単一薬剤投与時に生ずる微細構造上の変化の記載に止まっていたのに対し, 細胞を一独立器官と考えることによって薬剤の作用機転, 作用部位を形態学的に把握するべく, アゾ色素系発癌剤 DAB, アミン系発癌剤 2,7—FAA, メチオニン拮抗剤で蛋白合成抑制, 異常蛋白合成能をもつエチオニン, 強力な肝毒物質の四塩化炭素, 抗菌物質で著明な肝腫大をきたすニトロフラン誘導体の AF 2, 高級不飽和脂肪酸で活発な肝細胞分裂作用をもつオレイン酸ソーダのそれぞれ作用を異にする六薬剤を用いて, 光学顕微鏡を併用し電子顕微鏡的に経時的に詳細に観察して, 細胞内小器官, 殊にその代表的な糸粒体と小胞体にみられる変化を 5~6 種の基本型に分類し, 薬剤の肝細胞に及ぼす傷害の強さ或いは傷害の様式と関連付けたことは画期的で今後のこの種研究に寄与するところ大と思われる。