



Title	ラテックス粒子を投与したマウス肝臓のクップエル細胞の運命、とくにグラヌローマの出現およびその微細形態学的・細胞化学的所見
Author(s)	山下、敬介
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35578">https://hdl.handle.net/11094/35578</a>
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、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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)	山 下 敬 介
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 7322 号
学位授与の日付	昭和 61 年 4 月 11 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	ラテックス粒子を投与したマウス肝臓のクッペル細胞の運命、とくにグラヌローマの出現およびその微細形態学的・細胞化学的所見
論文審査委員	(主査) 教授 藤田 尚男 (副査) 教授 橋本 一成 教授 塩谷弥兵衛

## 論文内容の要旨

## [目的]

肝臓のクッペル細胞は類洞壁を構成し、血液中の異物を認識しそれを貪食、処理する働きを有する。この細胞の由来および運命については不明の点が多い。そこでマウスにラテックス粒子を投与した後、長期間にわたりその変化を微細形態学的・細胞化学的に検討した。

## [方法]

マウスにラテックス粒子（直径 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ と $2.0\text{ }\mu\text{m}$ を混合したもの）を尾静脈より静注し、投与 3 時間、2・15日、1・2・3・4・5・6・8 ケ月後に 2.5% グルタルアルデヒド溶液で固定し、さらに 1% オスマニウム酸で後固定して電子顕微鏡用試料を作製した。試料を薄切した後、二重染色をほどこし透過型電子顕微鏡で観察した。

また細胞の内因性ペルオキシダーゼおよび酸性フォスファターゼの局在を検索するためにマウスにラテックス粒子投与 3 時間、2 日および 3・4・5 カ月後に 1.5% グルタルアルデヒド溶液にて固定し酵素反応を行い電子顕微鏡で観察した。

また別のマウスを用いてラテックス投与 1 日、2 および 5 カ月後に  $^3\text{H}$ -チミジンを 2.5mCi (8 時間毎に 10 回) 投与し、最終投与 6 時間後に固定し試料を作製した。薄切切片に感光乳剤を塗布し電顕オートラジオグラフィを行い  $^3\text{H}$ -チミジンをとりこんだ細胞をしらべた。

## [成績]

ラテックス粒子はパイノサイトーシスおよびファゴサイトーシスによってクッペル細胞にとりこまれ、多くの粒子は集まって単位膜につつまれた空胞すなわちファゴゾームを形成する。ファゴゾームは

電子密度の高い酸性フォスファターゼ陽性の果粒（ライソゾーム）と接触、融合しファゴライソゾームとなる。ラテックス投与2, 3日後にはすべてのクップェル細胞は多数の粒子をもつファゴゾーム、ファゴライソゾームで満たされる。やがてこれらのクップェル細胞はディッセ腔、小葉間結合組織に、クップェル細胞よりなる集塊を形成する。ラテックス粒子投与1カ月後には肝臓の小葉間結合組織、腹膜下結合組織のいたるところにこのような粒子をたべこんだ細胞の巨大な集合塊（グラヌローマ）を形成しているのが観察された。その大きなものでは直径が80-120 μmに達する。グラヌローマを形成する細胞はその細胞膜をたがいに密に接触させている。ラテックス投与3, 4, 5カ月後のグラヌローマを構成する細胞の内因性ペルオキシダーゼの局在をしらべたところ、粗面小胞体腔および核膜腔に陽性を呈する細胞が多いものの、一部の細胞では細胞内果粒に陽性を呈した。前者はクップェル細胞の反応であり、後者は単球の反応とされている。さらにグラヌローマの中には両者の移行型と思われる反応（粗面小胞体腔、核膜腔、および細胞内果粒の両者にペルオキシダーゼ陽性）を示す細胞や全くペルオキシダーゼ陰性の細胞も存在した。ラテックス粒子投与1日、2および5ヶ月後に<sup>3</sup>H-チミジンを与えたところ類洞壁の多くのクップェル細胞がラベルされるほか、グラヌローマ中のクップェル細胞のうちにもラベルされるものがみられた。ラテックス粒子投与8カ月後の肝臓には依然として巨大なグラヌローマが多数みられた。なお肝類洞内皮細胞も少数ではあるが径0.2 μmのラテックス粒子や、きわめてまれには径2.0 μmのラテックス粒子をとりこむ能力をもっている。

#### [考 按]

クップェル細胞のライソゾームは処理しないにもかかわらずラテックス粒子と融合しファゴライソゾームを形成する。ラテックス粒子をとりこんだクップェル細胞は集塊をつくりディッセ腔、小葉間結合組織の中にグラヌローマを形成するが、内因性ペルオキシダーゼ反応の所見からグラヌローマには大部分を占めるクップェル細胞、少数の単球、また少数の中間型を示す細胞の3種類が存在することがわかる。血管壁のみならずグラヌローマの中のクップェル細胞が<sup>3</sup>H-チミジンでラベルされることはこの細胞が分裂増殖することを示している。ラテックス粒子投与8ヶ月後でも肝臓の小葉間結合組織、腹膜下結合組織内に多数のきわめて大きいグラヌローマが存在し、類洞のクップェル細胞がほとんど粒子をもたぬ事実は、消化しないラテックス粒子をとりいれたクップェル細胞は粒子をほとんど排出することなく、肝臓の機能遂行に邪魔にならない位置に生涯にわたりとどまるものと思われる。また少数ながら類洞内皮細胞が径0.2 μmのみならず径2.0 μmのラテックス粒子をとりこむことはこの細胞にも弱いながら異物とりこみ能があることを示している。

#### [総 括]

ラテックス粒子をとりこんだクップェル細胞は集まってグラヌローマを形成し結合組織内に局在する。この状態は生涯にわたってつづくものと思われる。この現象は排出しにくい異物をクップェル細胞がとりあげ、肝臓のはたらきをさまたげない場に集まって長期間すごすという一種の生体防御機構と思われる。クップェル細胞が局所で分裂するほか、グラヌローマの中に単球がみられることはグラヌローマをつくっている細胞もつねに交代している可能性があることを物語るものである。

## 論文の審査結果の要旨

クッペル細胞に大量のラテックス粒子を貪食させ長期間にわたってその運命を観察したところ、小葉間結合組織や漿膜下結合組織などに移動し、きわめて大きなgranulomaをつくりその中に徐々に細胞交代をしながら生涯にわたって存在しつづけることが明らかになった。

また貪食した大量のラテックス粒子は生涯phagolysosomeの形で細胞の中に存在しつづける。排泄不可能な異物を大食細胞がとりこみ、集塊をつくり、臓器の機能遂行のじゃまにならない場に局在しつづけることは特殊な生体防御反応の一つと思われる。

医学博士の価値十分にありと認める。