星細胞と肝細胞との関係. Relation between KUPFFER and Liver Cells.

石 橋 悟 Satoru ISHIBASHI.

〔昭和29年5月9日原稿受付〕

目	次
篇 1. 星細胞閉塞実験…	525
篇 2. 脂肪腹腔内注射実験…	530
篇 3. 閉塞時脂肪注射実験…	535
篇 4. 墨汁成分としてのゼラチン法実験…	539
篇 5. 脂肪酸の脾臓内注射実験…	543

篇 1. 星細胞閉塞実験.

星細胞と肝細胞との相互関係に就ては種々論議されているが，今なお推量の域を脱しない点が多くない．之は星細胞自体の機能が未だ明かでないことに原因する処が大きい．抑々，星細胞機能の研究にあたっては，Aschoff (1924), Eppinger (1923) 等に依り提唱せられた閉塞実験，清野氏 (1914) 等に依る生体染色が従来用いられているが，之だけでは星細胞の機能を詳細に把握するには充分とはいひ難く，須らくこれと平行して肝細胞を詳細に観察すべきである．本教室に於ては数年前より肝細胞機能を細胞微細構造の面から研究せられ，種々なる条件下に於ける肝細胞機能，特に物質代謝に関し多数の報告がなされた．茲に於て余は之等の知見を基礎におき，閉塞実験を試みたのが本研究である．即ち星細胞を閉塞に依り一時その機能を抑制せしめた際，肝細胞機能が如何なる影響をうけるかを明かにし，以て星細胞と肝細胞との関係を闡明にせんことを期した．而してかくすることは星細胞機能を明かにする所以であると信ずる．之が本研究の目的である．

I. 研究材料と方法.

第1実験. 24時間空腹に保てるラッテを2群に分け，I群には墨汁2ccを腹腔内に注射した後，10, 30分，1, 3, 6, 12, 18, 24及び48時間をへて取材して時間的差異を求め，II群には墨汁0.5, 1, 2, 3ccを注射し，すべて3時間後に取材して墨汁量による差異を追及した．即ち第1実験より得た所見はすべて空腹時，換言すれば肝細胞機能の静止期に於けるものである．

第2実験. 24時間空腹ラッテを2群に分け、I群には墨汁 2cc を腹腔内に注射し、3時間をへた時、所定の食餌（即ち3栄養素及び各種ビタミン、塩類をもって調製したもの）を与え、それより1, 3, 6時間後に取材し、II群には給食と同時に墨汁を注射し、前同様1, 3, 6時間をへて取材、以て星細胞の閉塞と肝細胞構造の食後の動きとの関係をみることを主眼にした。すべて取材はエーテル麻醉下に行い、固定には Formol 液、Carnoy 氏液、Levi 氏液、Zenker 氏液、染色には Scharlachrot 染色、Best 氏 Carmin 染色、Heidenhain 氏鉄ヘマトキシリン染色及びピロニン染色を用いた。

II. 所見と考察.

A. 第1実験（空腹時所見）.

1. 墨粒. 墨汁 2cc 注射後10分にして既に肝小葉周辺部の星細胞に極めて僅少の墨粒が認められる。爾後、墨粒を摂取した細胞は増数し、3時間後には小葉全域に及ぶ。他面には細胞中の墨粒も増量し、6時間になると肥大せる胞体を充満し、星細胞は恰も墨粒塊の如く見える（図1）。かくて12時間後では、小葉中心部に於て墨粒減少の傾向を示すが、周辺部並に中間部にあつては2昼夜後にも依然として多量を認める。以上は墨粒出現の主要であるが、一方には墨粒を殆ど摂取しない星細胞のあることは注目し、次に墨汁量を変えて注射したII群では、摂取する細胞の数及び摂取量は注射量に略々比例することが明かに認められる。即ち、0.5cc, 1cc では細胞数が少ない許りでなく、周辺部の星細胞と雖も胞体が墨粒で充満するが如き事はないが、2cc では前述の如く多数の星細胞が多量の墨粒を摂取し、3cc になると更に著しい。以上の所見より墨汁を注射すると、6時間後には大多数の星細胞が多量の墨粒を摂取し、星細胞閉塞の目的は此の時概ね達し得たと思われる。次に肝細胞に於ても、12時間をすぎると小葉周辺部より中間部にかけて少数の細胞に墨粒をとっているのがみられるが、その後の動きは著明でない。亦2日迄の観察では胆管内に全く墨粒を認めなかった。

2. 糖原. 各例とも星細胞は勿論肝細胞にも全く認めない。之は非閉塞、即ち対照と同様である。

3. 脂肪. 各例を通じて、少数の星細胞に僅少の脂肪粒をみるが、之等は殆ど時間的消長を示さない。他方肝細胞にも、小葉周辺部に中等量の脂肪粒を抱有するものがあるが、之らは概ね小粒子で脂肪滴に迄は発達しない。而して星細胞に墨粒が多量に現われる時期には、一時的にせよ肝細胞に脂肪が多少増量するかにみえるが、18時間以後では明かに減少し、2昼夜後

には僅少の細胞が若干の脂肪粒をもつにすぎない。

4. RNA. 星細胞のピロニン好性物質は淡く紅染するのみで、墨粒摂取に応じて見え難くなる。之に反し肝細胞にては注射後3時間、即ち星細胞に於ける墨粒の出現著明となる時期に至れば RNA は著明に証明せられ、空腹時なるに拘らず、大形塊状となって細胞周辺部に存在するか、或は時に依り濃染せる網状を呈して胞体全面に認められる。かくて12時間後では小形塊状をなして均等分布を示し、48時間にて空腹時と同じ様になる。

5. ミトコンドリア. 元來星細胞に於けるミトは繊細な桿状乃至糸状を呈し数も一般に少ない。然るに墨汁 2cc を注射した場合には、10分後より墨粒の出現と相俟って小顆粒状多くなり、3時間後では短桿状、垂鈴状がみられ、24時間後には再び顆粒状が多く、48時間では糸状、桿状の静止型にかえる。勿論、墨粒が胞体に充満する細胞にあってはミトを確かめる事は困難である。一方肝細胞では、星細胞よりも稍々遅く、注射後1時間より6時間に亘りミトに多少の肥大を認めるが(図2)、その後再び空腹時所見にもどり、48時間後、即ち給食後72時間に至ると一部肝細胞ミトは著明に減少し、又染色性も低下し且つ肥満顆粒状となるのが認められる。次に墨汁量を変えた場合には、3時間後にて星細胞ミトは注射量に依て夫々異った形態を示し、0.5cc では顆粒状が多く、1cc では短桿状、顆粒状が主体をなし、3cc では短桿状を呈する。然るに肝細胞では、0.5cc 注射では何等の変化を招来せず、1cc 以上を用いた時にミトの肥大が認められたが、著明な形態変化はない。

小括. 以上の所見を要約すれば、星細胞の墨粒摂取は、腹腔内注射後10分にて既に小葉周辺部に於て起り、時間の経過と共に中心部に波及し、6時間にてその極に達する。かくて24時間以降になると中心部にては墨粒の消失がみられるが、中間部及び周辺部では大差がない。この事は、Kupffer (1899) が家兎で24時間後にみた所見と一致する。なお墨粒摂取細胞の数及び摂取量は略々注射量に比例する。而して星細胞に於ける墨粒摂取の開始と殆ど時を同じうしてミトは顆粒化し、墨粒消失の頃となると再び糸状乃至桿状の静止型となる。然しこの動きのみではミトが墨粒摂取に如何程の役割を演じているかは判然しない。次に肝細胞に於ては、星細胞閉塞に依る影響をうける事は否めない。即ち星細胞に墨粒の出現するより遅れてミトは肥大し、また小葉周辺部の細胞に於ては空腹時なるにも拘らず、一時的に脂肪が増量してくる事は注目に価する。

B. 第2實驗 (給食時所見).

1. 墨粒. 墨汁注射後3時間を経て人工食を投与しても(I群), また墨汁注射と同時に給食しても(II群), 星細胞の墨粒摂取は前項の空腹時所見と大差がない.

2. 糖原. 星細胞糖原は, I群にあっては給食後6時間で漸やく若干の細胞に少数の糖原顆粒が出現する. 然るにII群では給食後3時間に於て既に小葉中間部周辺部の一部星細胞に小粒子として現われるが, 6時間後になると全く消失する. 即ち星細胞が墨粒を充分摂取したと思える時に給食した場合よりも, 給食後直ちに墨汁を注射した時の方が早く星細胞に糖原が証明される. この時墨粒の有無は関係がないようである. 次に肝細胞では, I群にあっては給食後1時間で周辺部に少量の糖原をみるが(図3), 6時間後になると小葉全般に亘って出現する. 但し糖原量としては少量の範囲を出でない. 之に反しII群では1時間で既に前群より稍々多くの糖原が周辺部に現われ, 3時間後には更に増量して小葉全般に亘り中等量に達するが(図4). 6時間後には早くも殆ど認めぬ程度に減少する. 即ち肝細胞にあっては星細胞が已に墨粒を摂取している時は, 給食しても糖原の出現が少なく, 墨汁注射と同時に給食した時には遙かに多い. 然し両群を通じて非閉塞, 即ち対照群に比して肝糖原の出現が低調である事は否めない. このことは星細胞閉塞時に葡萄糖を注射しても, 肝糖原は少量しか現われないという山形(1952)の報告と一致する.

3. 脂肪. 星細胞にては, I群に於て給食1時間後に少量の脂肪粒を有する細胞が全般に亘って散在するにすぎないが, 3時間後には明かに増数する. 但し個々の脂肪粒は微小で且つ少量であることに変わりがない. かくて6時間後に於ても之と大差を認めないが, 墨粒と同時に脂肪粒を有するものもかなりある. II群に於ては, 1時間で小葉各部に少量乃至中等量の脂肪粒をとっている細胞が散在する. 爾後の増量は著明でなく, 脂肪粒が胞体を充滿するが如きはみられない. また肝細胞では, I群に於て3時間後に始めて微小な脂肪粒を有する細胞が小葉周辺部に少数出現し, 6時間後に至っても増量は著明でない. II群では1時間後に既に脂肪粒を有するものが, 小葉周辺部より中間部に亘ってみられ, 3時間後では中等大の脂肪粒も散見するが, 前例に比して増量するとは言い難く, また6時間後も大同小異である. 之を要するに本實驗に於ては星細胞, 肝細胞を問はず脂肪の消長は極めて低調で, その出現は非閉塞の対照に比して遙かに少量である. 而して星細胞にあっては墨粒に依て閉塞されているから, この事実

は当然のことと考え得るが、肝細胞に於ける脂肪出現の低調は単なる星細胞閉塞のみをもって説明することは困難で、星細胞の機能低下が肝細胞脂質代謝に影響を与えているものと考えざるを得ない。

4. RNA. 星細胞にあっては前項空腹時所見と大差を認めない。然るに肝細胞 RNA は、I 群の給食 1 時間後では均等性で且つびまん性に分布するものが多いが、3 時間になると核の周囲に染色度の高い小塊状を示すもの及び網状を呈するものをみ、6 時間後には網状が多い。II 群では 1 時間後にはびまん性分布が多いが、3 時間になるとこの他に網状を呈するものが現われ、6 時間後も同様である。斯の如く両群に於ける差異は判然しない。

5. ミト. 星細胞ミトは、I 群 1 時間後では顆粒状を呈するものが多いが、3 時間後では之に短桿状を混ずる。6 時間後も大差ない。II 群でも給食後のミトは之と大同小異である。他面肝細胞では、I 群にあっては 1 時間後連珠状、垂鈴状に顆粒及び短桿状を混じている。3 時間になると桿状の増加をみる (図 5)。6 時間では空胞の出現に応じてミトは聚落を形成し、また顆粒状より桿状に至る各種の形態を呈する。II 群では 1 時間後顆粒状を主とし、之に連珠状、桿状を混じているが、3 時間では糖原による空胞多く現われ、且つ融合する為、ミトの聚落形成が著明であり、また連珠状より顆粒状迄各種の形態を示す (図 6)。6 時間になるとミトは稍々繊細で桿状が増加する。

小括. 以上の所見の如く、星細胞を閉塞してから給食すれば、肝細胞の物質代謝は正常とかなり異なるように思われる。即ち糖原の出現は低調で、ことに墨汁を予め注射した後給食すれば、6 時間後に漸やく出現する。之に反し墨汁注射と同時に給食した時には、前群より早く現われるが非閉塞よりも少なく、また前例よりも早く 6 時間後には全く消失する。このほか肝細胞に於ける脂肪の消長も極めて低調である。之を裏付ける如く肝細胞ミトは、給食後間もなく動的形態を呈するも、間もなく静的にもどる。斯る所見より星細胞機能低下時にあっては、肝細胞機能も亦低調であると言うことが出来、星細胞と肝細胞の間に密接な機能的相関々係の存在することが窺える。

III. 結 語.

墨汁を腹腔内に注射して星細胞を閉塞したラットの空腹時及び給食時に於ける星細胞並に肝細胞構造の機能的動態を検討し次の如き所見を得た。

1. 墨粒は注射後 10 分で小葉周辺部の星細胞に少量現われ、3 時間で中

心部迄ひろがると同時に量も多くなり、6時間前後にてその極に達する。かくて12時間をすぎ18時間後では中心部に於て減少を始めるが、中間部及び周辺部では48時間後でもまだ減少の傾向を示さない。斯る墨粒の消長は空腹時たると給食時たるとを問わない。

2. 糖原は空腹時には殆ど出現せず、給食に依り初めて肝細胞に現われるが、非閉塞、即ち対照に比して著しく低調である。殊に予め閉塞して後給食したものに於ては、閉塞と同時に給食したものに比し更に低調である。これによって閉塞に由来する星細胞の機能低下が、肝細胞に於ける糖原形成に抑制的影響を与えていることが考えられる。

3. 脂肪は星細胞に於て各例に少量認めるに過ぎない。この脂肪は給食しても著明な増加を示さないが、空腹時にも全く消失することはない。之に反し肝細胞に於て一時的に増量し、後消長する。特に給食実験に於ては、予め閉塞して給食する。また閉塞と同時に給食したもの何れの場合にも肝脂質は食後増加し、のち減少するが、この消長は非閉塞の対照例に比較すると著しく低調である。この事は星細胞が肝細胞脂質代謝に干渉する事を如実に示している。

4. 肝細胞 RNA は星細胞に墨粒が多量摂取せられる時期に濃染し増量が窺える。

5. 星細胞ミトは墨粒出現に先立って多少の形態変化を起すが、墨粒が増大するに従って静止型に帰える。肝細胞ミトは空腹時には多少の肥大を認め、之はおそらくは閉塞に基因するものと思われる。之に給食すると動的变化を呈するも、非閉塞に比すれば低調である。

以上の諸事実より星細胞閉塞の結果が、肝細胞にかなりの影響を与えることが明かである。特に食後肝細胞に出現する糖原、脂肪は星細胞閉塞に依て著しく少くなることから、星細胞機能が肝細胞の物質代謝に干渉している事が細胞形態学の上からも明かである。

篇 2. 脂肪腹腔内注射実験.

余は前篇で、星細胞が肝細胞脂質及び糖代謝に干渉することを、閉塞実験を用いて細胞形態学の立場から証明した。然しこの成績を以って直ちに星細胞は肝細胞への脂質移入の門戸なりと言う Jaffé (1925) や Versé (1925), その他多くの病理学者の説に賛成しがたい。こゝに於て余は方向をかえ、星細胞及び肝細胞の脂肪摂取が、脂肪の種類と関係するか否かの問題を究明せんことを期し、本実験を企てた。余はこの目的に向つて不飽

和脂肪酸, 飽和脂肪酸, 並に複合脂質を選び, 之をラッテに与えて, 星細胞並に肝細胞における脂肪摂取機能を形態学的に追及し, この面から星細胞と肝細胞の相関々係を明かにせんとした. 而して投与脂質をかく決定した所以は, 肝臓に於て飽和脂肪酸が不飽和化され, 代謝されると云う事が一般に認められているが, これをどこ迄細胞形態学から追及できるかに興味をもったからである.

I. 研究材料と方法

実験動物として体重 100g の成熟雄ラッテを用い, 之を24時間絶食した後, 次の如き脂質を 2cc 腹腔内に注射した後, 10, 30, 60分, 3 及び 6 時間を経て肝の一定部位より取材した. 即ち不飽和脂肪酸としてはオレイン酸, 飽和脂肪酸としては, 低級ではあるが吸収率が前者に匹敵するといはれるラウリン酸, 複合脂質としてはレチチン及びヤノールを選んだ. 尚脂肪酸及びレチチンは10%の割合に生理的食塩水に混じたもの, ヤノールは市販のものを使用した. 固定には, Formol 液, Ciaccio 氏液, Carnoy 氏液, Levi 氏液を, また脂肪の検索には, Scharlachrot 及び Sudanblack 染色, Lipoid に対しては特に Ciaccio 氏法に依る Lipoid 染色, 糖原検出には Best 氏Carmin 染色, ミトの検索には Heidenhain 氏鉄 Hx 染色を用いた.

II. 所見と考察

A. 不飽和脂肪酸(オレイン酸)注射.

1. 脂肪. 星細胞は注射後10分で既にかかなりの脂肪粒を有し, 6 時間後に至るも減少しない. 他方肝細胞にも, 10分後は主として小葉周辺部に脂肪粒をみ, 30分後では中間部に, 而して1時間後では小葉全層に及ぶ. 之等脂肪粒は食餌投与後にみられるものより微小で, 且つ血管側に配列している事が注目される. 其の後多少の減少を示すが, 6 時間後に於ても尚小葉周辺部より中間部にかけてはかなり多量に証明され, 脂肪粒も増大している(図7).

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 星細胞では3時間以後に至って始めて小葉周辺部に少量の Lipoid 顆粒が現われるにすぎない. 肝細胞に於てもまた3時間後に漸やく小葉周辺部細胞に少量現われるが, 爾後増量の傾向を示し, 6 時間後では中間部細胞にもかなり多く出現している.

3. 糖原. 星細胞, 肝細胞にみない.

4. ミト. 各時間を通じて星細胞では顆粒状の活動型が多いが, 肝細胞では10分より30分に亘って顆粒, 連珠状が多く, 1 時間後には短桿状が増

加し、その後は桿状型が大部分を占める(図8)。

B. 飽和脂肪酸(ラウリン酸)注射.

1. 脂肪. 星細胞に於ける脂肪の出現状態は前例と大差がない. 之に反し肝細胞では、1時間後迄はオレイン酸にみたと同様に現われるが、その後の減少がかなり著明で、まもなく散在性となる(図9)。

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 星細胞では殆ど認めない. 之に反し肝細胞では早期に少量現われるが、3時間後になると全く消失している。

3. 糖原. 星細胞, 肝細胞にみない。

4. ミト. 星細胞のミトは前者と同じく活動型を呈する. 之に対し肝細胞では、1時間迄は前者と大差ないが、3時間後に於ても顆粒、連珠状が多い(図10)。

小括. 以上の脂肪酸注射の所見を要約すると、星細胞にあっては飽和、不飽和を問わず、脂肪酸注射後まもなく脂肪が現われ、6時間後にも尚減少しない。また Lipoid は不飽和脂肪酸注射後少量現われるが、飽和脂肪酸では全く出現しない。ミトは長時間に亘り活動型を示す。他方肝細胞にあっては、注射後次第に脂肪が増加するが、之は60分後に概ね極に達し、不飽和の場合はそのまま停滞するのがみられ、飽和では著明に減少する。Lipoid は前者の場合3—6時間に増加を示すが、後者では早期に少量現われるのみで後消失する。ミトは注射後活動型を示すが不飽和では、60分以後次第に平静にかえり、飽和では長時間に亘り活動型を示す。即ち星細胞は不飽和飽和を問わず概ね同様の動きを示すに反し、肝細胞では不飽和の場合は蓄積的な動態がみられるが、飽和の場合は一時蓄積的で、後消耗的であることが大なる相違として認められる。之等の相違は両脂肪酸の脂肪への合成の難或は易であると云うことに原因するよりは寧ろ燃焼利用される方面の難易性に依て現われたものゝ様に考えられるので、余はこの実験に引き続き次の如き実験を試みた。

C. 脂肪酸 + レチチン注射.

レチチンは複合脂肪ではあるが、脂肪の中間代謝に干渉し、脂肪酸の酸化燃焼を促進するといわれているので、前実験に使用した脂肪酸にレチチンを加えて Emulsion を作り、之を腹腔内に注射した。

a) オレイン酸 + レチチン.

1. 脂肪. 注射後30分に至り始めて星細胞に現われるが、間もなく減少して散在性となる。肝細胞に於ては初め散発性、次で周辺部に稍々集合的

に現われ、1時間で中間部にも及ぶが、3時間後には再び全般に散在性となり、減少が著明である。その後6時間に於ては小葉周辺部より中間部に掛けて軽度乍ら増量を示す。

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質)。星細胞に於ては殆ど認めない。肝細胞に於ても、3時間後に少量みるのみである。

3. ミト。星細胞にあっては前記オレイン酸注射時と大差がない。また肝細胞では一般に活動型が多く、且つ3時間以後に於ても桿状の外に顆粒、連珠状の活動型がかなり多数混在している(図11)。

b) ラウリン酸+レチン。

1. 脂肪。星細胞に於ける脂肪は a) 例と概ね大同小異である。また肝細胞に於ても前例と大体類似の経過をとるが、3時間以後に於て漸減の経過が著明である。

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質)。星細胞では殆ど認めない。肝細胞では初期に於て少量現われるが、3時間以降で概ね消失する。

3. ミト。星細胞では一般に顆粒状を呈する。肝細胞では一般にミトが肥大し、初期には顆粒、連珠状に桿状を混じているが、1時間をすぎると顆粒、連珠状が増加し大半を占めている。

小括。以上の所見より脂肪酸単独注射の場合よりも、レチンを添加した場合の方が、星細胞に現われる脂肪、Lipoid は少量で、而も停滯することがない。而して肝細胞に於ても殆ど同様のことが云える。之はレチンを加える事に依て、脂肪酸の酸化燃焼が促進された結果であると考え。従って前実験にみた肝細胞脂肪、Lipoid の消長が、オレイン酸とラウリン酸に依て多少異ったことは、両脂肪酸が酸化燃焼され易いか否かに由来したと考えて大きな誤りはないと思われる。

D. 複 合 脂 肪。

a) ヤノール。

1. 脂肪。星細胞には注射後30分で、小脂肪粒をみる事が出来るが、脂肪を有する細胞は少数で小葉全般に分布する。1時間より3時間後に亘って漸次増量し、特に小葉周辺部に著しい。6時間後になると多少減少を示すが、小葉各部には尚多数の小脂肪粒を認める。然し9時間になると全く消失している。肝細胞では1時間後になって、始めて小葉周辺部の細胞中に脂肪が現われ、3時間後には増量して周辺部より中間部に掛けて、いずれも中等量となるが、6時間後には全く消失している。

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質)。星細胞では僅かに3時間頃に、また肝

細胞では1時間より3時間にかけて少量認めることが出来る:

3. 糖原. 星細胞には全く認めず, 肝細胞では9時間後になって, 漸やく小葉中心部に少量証明出来るにすぎない.

4. ミト. 星細胞では注射後30分より6時間迄の各例では, 概ね顆粒状を主体とし之に垂鈴型を混じており活動型のミトが多いと云えるが, 9時間後になると糸状, 桿状が多くなり静止型を呈する. 肝細胞に於ても30分より6時間に亘って肥大せる顆粒状が多く, 短桿状, 連珠状が之に次ぎ, 一般に活況を呈するが, それ以後では桿状型が多い.

b) レチチン.

1. 脂肪. 注射後10分にて既に小葉周辺部より中間部に亘って分布する星細胞には少量出現し, 30分後になると小葉全般に及ぶが, 3時間後には小葉中心部には認められなくなり, 他に於ても散在性で明かに減少したことを示す. 肝細胞では30分後より1時間後に亘り小葉周辺, 中間両部細胞に中等量現われるが, 脂肪粒は一般に微小であり, 6時間後には既に減少して散在性となっている.

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 星細胞ではその出現僅少で, 1時間より3時間後に小葉周辺部より中間部細胞に認める. 肝細胞では1時間後に周辺部細胞に少量認め, 3時間後になると増量して小葉全般に及ぶ. 然し Lipoid 顆粒は終始微小である.

3. 糖原. 星細胞, 肝細胞に殆ど証明されない.

4. ミト. 星細胞では一般に顆粒状が多い. 肝細胞では概して肥大し顆粒状, 短桿状, 連珠状等を混じている. 而してミト形態の時間的変動は著明でない (図12).

小括. 複合脂肪注射後, 星細胞, 肝細胞に出現する脂肪, Lipoid は前記脂肪酸注射後に比して少ない. 而して星細胞に於ては肝細胞に於けるよりも早期に脂肪出現し, 且つ減少, 消失が遅い. 従って星細胞が肝細胞に先立って脂肪を摂取することは明かであるが, 星細胞が摂取した脂肪が肝細胞に移行するか否かは, 前者に於ける減少の程度, 後者に於ける増量の程度等の不一致及び両者に於ける減少, 消失の時間的経過, 両細胞に脂質出現する時の小葉各部の位置的關係等を比較考察すると疑はしい点が多い様に思える. 殊に Lipoid にあつては星細胞に殆ど証明されずとも, 肝細胞には漸増することも明かであることは, 尚一層その感を深くするものである.

III. 結 語.

以上各実験の所見並に考察を要約すると、

1. 飽和脂肪酸としてラウリン酸、不飽和脂肪酸としてオレイン酸を腹腔内に注射した場合、星細胞では小葉各部の別なく早くから脂肪沈着が認められ、而も6時間後に至るも殆ど減少しない。然るに肝細胞では、概ね前者と時を同じくして、先ず小葉周辺部細胞に脂肪出現し、漸次増量して小葉中心部に向う。而して爾後オレイン酸の場合は脂肪の減少著明ならず、ミトもまた休止型を呈するに反し、ラウリン酸の場合では減少著しく、ミトも活動的な形状をなすものが多い。

2. 前記脂肪酸にレチチンを加えると、肝細胞、星細胞ともに脂肪の出現は少量且つ散発的であり、ミトは活動型が多い。故に従来考えられたレチチンが、脂肪酸の酸化燃焼を促進するという事実は、形態学的にも証明されたことになる。而してまたこの結果をもつて考えれば、1. にみたラウリン酸注射後、肝細胞に現われる脂肪がオレイン酸注射後のそれよりも消耗が著明である事は、ラウリン酸の酸化燃焼され易い性状と関聯があるのではないかと思わせる。

3. 複合脂肪たるレチチン、ヤノール注射後では前記脂肪酸注射時に比して、星細胞、肝細胞に出現する脂肪は少量である。而して星細胞に於て先ず脂肪粒が現われ、遅れて肝細胞に現われ、脂肪の減少、消失は之と逆の関係にある。斯る点より考えると星細胞は、肝細胞に於ける脂質代謝に干渉していることはわかるが、単に肝細胞より早く脂肪を摂取するが故に、肝細胞への脂質移入の門戸なりと断ずることは尚疑義のあることを裏付ける事実が知られた。即ち小葉全域の星細胞が脂肪を摂取していても、肝細胞では先ず小葉周辺部に脂肪が現われ、中心部に向ってひろがつてゆくこと、星細胞と肝細胞の両者に於ける脂肪量の消長には明瞭な相関々係がみられないこと、及び Lipoid は星細胞に出現せずとも肝細胞に現われること等である。

篇 3. 閉塞時脂肪注射実験.

脂肪酸たると複合脂肪たるとを問わず、之を腹腔内に注射すると星細胞は肝細胞に先んじて脂肪をとり、且つ肝細胞よりも永く之を保有することを前篇に於て明かにし、星細胞も肝脂質代謝に重要な役割を有することを立証した。然し多くの人が考えているが如き星細胞と肝細胞の間に於ける

脂肪の移動に関しては、明瞭な相関々係を見出す事が出来なかった。余はこの点を追究する為、星細胞を墨粒にて閉塞した後、脂肪酸或は複合脂肪を注射し、之に対する星細胞及び肝細胞の態度を観察した。これが本研究である。

I. 研究材料と方法.

24時間空腹ラッテをA, B 2群に分け、A群には先ず墨汁 2cc を腹腔内に注射し、然る後3時間を経て、前実験と同様にオレイン酸、ラウリン酸、及び之等の脂肪酸にレチチンを添加して Emulsion としたものを夫々腹腔内に注射した。またB群には予めリチオンカルミン 2cc を3回、墨汁を3—6回連続注射し、最終注射後3時間ののち上記の脂肪酸を単独に、また之ら脂肪酸にレチチンを添加したものを注射した。取材はA, B群共に注射後、10, 30分, 1, 3, 6時間をへて行い、固定、染色はすべて前篇と同じ方法によった。

II. 所見と考察.

A群：墨汁1回注射.

a) 脂肪酸.

1. 脂肪. 星細胞に於ける脂肪摂取は非閉塞の対照に比してかなり少ない。即ち脂肪酸注射後10分では極めて僅少で小葉周辺部に局限して認められるにすぎず、30分に至って始めて中心部の星細胞に少量の脂肪粒をみるが、1時間以後には早くも消失している。然し周辺部にては尚かなりの脂肪粒を証明できる。而してオレイン酸（以下オ酸と略す）とラウリン酸（以下ラ酸と略す）を比較すると、後者を用いた時に星細胞脂肪は稍々多い。肝細胞に於ては脂肪の出現は極めて軽度で、且つ両例とも注射後1時間が最も多量であるが、之等と雖も脂肪を有する細胞は、小葉周辺部に局限し且つ散在的にみるのみである（図13）。而して両脂肪酸の間には著明な差異を認めないが、ラ酸の場合の方が稍々多い（図14）。

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 両脂肪酸を通じて星細胞には全く現われない。肝細胞に於ては極く僅少で、「オ」酸注射後は6時間で漸やく周辺部細胞に少量認めるにすぎず、之に反しラ酸では早く30分より1時間に亘り周辺部細胞に Lipoid 粒をみるが少量である。

3. 糖原. 星細胞、肝細胞に出現しない。

4. ミト. 星細胞ミトは墨粒で充満したものでは識別し難いが、然らざるものに於ては初期には顆粒状を呈し、1時間後には短桿状が混在する。

之に対し肝細胞では注射後10分, 30分にあつては顆粒状, 連珠状等が多く, 墨汁注射を行わない場合のそれに相似するが, オ酸注射では1時間後になると既にミトの多くが桿状を呈する(図15). またラ酸注射では3時間後に於て桿状体の増加が顕著である. 即ちミトは早く静止型となる(図16).

b) 脂肪酸ナレチン.

脂肪酸の酸化燃焼を助長すると云われるレチチンを脂肪酸に添加して注射した.

1. 脂肪. 星細胞は小葉全域に於て脂肪を摂取している. 然し脂肪摂取細胞の分布は疎で, 且つ脂肪粒は一般に微小である. 而して時間の経過と共に脂肪は格別の増量を示さない. 肝細胞では前群に比して増量してをり, 主として小葉周辺部より中間部にかけて出現する. 而してオ酸とラ酸を比較すると, 後者では前者よりも脂肪量が稍々多く, 1時間後には脂肪摂取細胞が聚落性を呈して小葉周辺部より中間部に亘り存在し, オ酸注射との間に著明の差別がない. なお脂肪粒は一般に微小であることは両例に共通である.

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 星細胞には各例を通じて殆どみられない. 肝細胞では, オ酸注射の時に, 3時間後に漸やく周辺部細胞に少量認めるが, 6時間後には全く消失している. ラ酸では注射後10分より30分に亘り小葉周辺部より之に近い中間部の細胞に現われるが, 1時間後には全く認められない.

3. 糖原. 星細胞, 肝細胞何れも之をみない.

4. ミト. 星細胞のうち墨粒で充満しないものに於ては一般に顆粒, 連珠状の活動型が多い. 肝細胞に於てはミトの軽度の肥大がみられ, その形状は連珠状が多く, 顆粒, 桿状が之に次ぎ, 時間的変動は著明でないが, レチチンを混じない前項所見に比して活動型が多い. 然し非閉塞の時に比しては桿状, 即ち静止型の出現が著明で, これらの点ではオ酸及びラ酸注射の間に殆ど差異を認めないことは注目される.

小括. 墨汁(2cc)を1回注射した後, 脂肪酸及び脂肪酸にレチチンを添加してラッテの腹腔内に注射すると, 星細胞, 肝細胞に現われる脂肪, Lipoidは墨汁を注射しない場合(前篇)に比して明かに少ない. 而して脂肪酸注射の時に脂肪出現は殆ど小葉周辺部に限局しており, 且つその消長は著明でない. 而も両脂肪酸の間に著明な差異を認めないことは注目に価する. 即ち肝に於ける脂質代謝は低調の一語につきる. 然し脂肪酸にレチチンを混じて注射した時には, 星細胞及び肝細胞に脂肪, Lipoidの出現を早やめていることが明かで, また墨汁を注射しない場合に比して, それら

の増量が著明でないことよりみても、脂肪酸の酸化燃焼がレチチンの存在に依て促進されることは、墨汁注射には余り影響されないと云うことが出来よう。従つて墨汁注射は星細胞及び肝細胞機能の機能低下を招来し、その結果脂肪の消長が低調となったものと考えられる。

B 群： リチオンカルミン及び墨汁連続注射.

篇 1 に於て明かにした如く 1 回の墨汁注射に依ては全星細胞を閉塞することが出来ず、多量の墨粒を摂取した細胞に混じ全然墨粒を摂取しない星細胞も亦認められる。こゝに於て余は星細胞の完全閉塞を期し、先ずリチオンカルミンを 3 回、次で墨汁を 3—6 回、毎日 1 回の割で連続注射し、然る後前記と同様に脂肪酸及び之とレチチンを混合せる Emulsion を空腹ラッテ腹腔内に注射した処、殆どすべての星細胞は墨粒、或は墨粒とカルミンを摂取しており、当初期待の目的を果した。而してこの際興味あることは、小葉周辺部並に之に近い中間部では墨粒を主とし、中心部及び之に近い中間部ではカルミンを主に行していることである。

a) 脂肪酸.

1. 脂肪. 星細胞及び肝細胞に於ける脂肪出現は、オ酸、ラ酸の別なく殆ど認めることは出来ない (図17).
2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 両脂肪酸を通じて、星細胞、肝細胞中には全く認めない.
3. 糖原. 星細胞、肝細胞に証明されない.
4. ミト. 星細胞ミトの多くは識別し難いが、時として細い短桿状体を認める. 肝細胞ミトは脂肪酸注射前、既に空腹時の状態を脱して粗大顆粒状を呈していることが特異的である (図18). 然るに脂肪酸注射後、30分になると粗大顆粒が減じて普通の大さとなり、1時間後には長桿状が多く、連珠状も認められ (図19), 次で連珠状が増えるが、6時間後になると再び粗大顆粒が現われてくる (図20). 斯の如く肝細胞に脂肪が現われないに拘らず、ミトが動態を示している事は興味を感じずる所である.

b) 脂肪酸+レチチン.

1. 脂肪. 星細胞、肝細胞に殆ど出現をみない. 唯々注射1時間後に周辺部の星細胞、肝細胞中に小脂肪粒をみることがあるが、その後の増量は全くみられない.
2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 星細胞、肝細胞に殆ど認められない.
3. 糖原. 星細胞、肝細胞にみない.
4. ミト. 星細胞ミトは前群と大差ない. 肝細胞ミトは一般に肥満し、

注射前より注射後短時間内では顆粒状を呈し、3時間後では長桿状が多く、6時間後では之に再び粗大顆粒を混じてくる事は、前記脂肪酸注射時の所見と相似する。

小括. リチオンカルミン及び墨汁をもって殆どすべての星細胞を閉塞した場合は、脂肪酸及び脂肪酸とレチチンの混合物を注射しても、星細胞、肝細胞に殆ど脂肪、Lipoid の出現をみない。従って星細胞の完全閉塞は肝細胞の脂肪摂取を阻止することが是認される。こゝに注目すべきは注射前に於て顆粒状を呈している肝細胞ミトが、脂肪酸注射後桿状となり、次で連珠状となることで、かゝるミトの動態は肝細胞の脂肪注射に対する反応とみるべきであろう。

III. 總括的結語.

1. 予め墨汁を1回腹腔内に注射した後、前篇と同じくオレイン酸及びラウリン酸、並に之等脂肪酸にレチチンを加え、墨汁同様に腹腔内へ注射した処、星細胞及び肝細胞には脂肪の出現をみる。但し非閉塞に比し遙かに僅少で、且つ肝細胞にあっては小葉周辺部に限局する。この際ミトの動きは緩慢で、従って肝細胞機能の活発でないことが推測される。この事は墨汁を注射しなかった場合と比較して大なる差異と云わなければならない。

2. 星細胞閉塞を一層完全にする為、先ずリチオンカルミンを、次で墨汁を連続注射した後、前項同様に脂肪酸或は脂肪酸とレチチンを混合注射しても、星細胞及び肝細胞には全く脂肪が現われない。然しこの時の肝細胞ミトは空腹時に於ても粗大顆粒状を呈し、脂肪酸注射後の動きもまた独特である。従って肝細胞にかなりの障碍を与えている事は疑ないが、この時でも肝細胞は脂肪酸の注射に対しなお或る程度の反応を示す。

以上2実験の成績からは当初期待した星細胞と肝細胞との間に於ける脂肪の移動という問題を解決するに至らなかった。

篇 4. 墨汁成分としてのゼラチン注射実験.

星細胞と肝細胞の機能的相互関係を追究する目的をもって余は墨汁による星細胞の閉塞を行い、これに脂肪酸を注射して星細胞及び肝細胞を時間的に観察した。然るところ1回の墨汁注射では、低調乍ら両者に脂肪が現われたが、連続注射を行った場合には全然脂肪の出現を認めなかった。この後者の実験に於て特に余の興味を感ずることは、肝細胞ミトが粗大顆粒

を呈していること、及び脂肪酸を注射するとミトは顆粒より桿状となり連珠状を経て再び粗大顆粒状に帰えることである。かくの如く墨汁の連続注射によって起る肝細胞ミトの高度の変形は、或は墨汁自体によるものではなかろうかと考えたのが本研究を追加する所以である。而も余はこの疑点を解くために墨汁を油煙と膠とに分け、先ず油煙を生理的食塩水に、またヤールに混じて注射したが、遂に墨汁の如き閉塞の目的を達し得ず、従って肝細胞に与える影響を追及することが出来なかった。こゝに於て膠の精製物であるゼラチンを用いて本研究を進めた。

1. 研究材料と方法.

100g 内外のラッテを2群に分け、I群には生理的食塩水に溶かした10%のゼラチンを、II群には5%のゼラチンを夫々2cc 毎日1回、連続4回に亘り腹腔内に注射した後、脂肪酸（オレイン酸、ラウリン酸）を注射し、夫々3、6時間をへて取材し、注射前の所見と比較した。なお脂肪酸は前回と同量用い、注射前1昼夜空腹とした。固定、染色は前篇と同様である。

I. 所 見.

1. 脂肪.

I群. 星細胞では脂肪酸を注射しない時には、小葉周辺部に少量の脂肪を認めるにすぎないが、注射後は稍々増量して小葉全域に現われる。但しこの脂肪はラ酸を用いた時には6時間後には早くも減少を示している。また脂肪酸注射前の肝細胞は、小葉周辺部より中間部にかけて散在性に小脂肪粒を有しているにすぎないが、オ酸注射では6時間になると増量し、小葉周辺部の肝細胞は中等量を有すると共に、全層に亘って微小な脂肪粒がみられる(図21)。之に反しラ酸では、かくの如き増量を殆ど認めない。

II群. 星細胞に於ける脂肪の出現状態は前群と大差ないが、肝細胞にては、前群に比して稍々増量している。即ち脂肪酸の注射前は前群と大差ないが(図22)、之にオ酸を注射すると、3時間で既に小葉全域に亘り微小な脂肪粒を有するのがみられ、6時間になると小葉周辺部より中間部にかけて散在性ではあるが、増量すると同時に脂肪粒も大きくなつてくる(図23)。之に対し、ラ酸では、3時間では小葉周辺部より中間部にかけて散在性に少量の脂肪粒を有するが、6時間になると殆ど消失する。

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質).

I群. 星細胞にては脂肪酸注射前 Lipoid は全くみられないが、ラ酸では3時間をすぎると小葉全域に亘って散在性に小顆粒として現われる。然

し6時間をすぎると殆ど消失している。之に反しオ酸では遅く6時間後に漸やく小葉周辺部より中間部にかけて散在性にみられる。また肝細胞に於ても、脂肪酸注射前は全く Lipoid 粒をみないが、ラ酸では3時間頃になると全層に亘り微小な Lipoid 粒が現われ、6時間後になると消失する。之に反しオ酸では、6時間を過ぎて漸やく小葉周辺部に於て少数の細胞に中等大の Lipoid 粒をみる。

II 群。前群と略々同様の消長を示す。即ち星細胞では、ラ酸注射の時に3時間で小葉周辺部に小顆粒がみられ、6時間で殆ど消失する。之に反しオ酸では、6時間にて初めて小葉全域に亘り散在性にみられる。次に肝細胞に於ても同様で、ラ酸では、3時間頃に僅かに少数の周辺部細胞に認めにすぎない。之に対しオ酸では、遅れて現われ6時間後になると全層に亘って散在性ではあるが、小顆粒を中等量に有する。

3. 糖原。

両群を通じて、星細胞、肝細胞に之をみない。

4. ミト。

I 群。星細胞ミトは正常24時間空腹時には細い糸状又は桿状である。然るにゼラチン注射の本群に於ては、ミトは顆粒或は垂鈴状を呈している。この変形はゼラチン注射に因ることは疑を容れない。今もし之に脂肪酸を注射すると、ミトは軽度の肥大を起す。但しこの際にはラ酸とオ酸との間にミトの形態上に差異を認めない。次に肝細胞ミトも、正常24時間空腹では糸状乃至桿状で、機能的表現を示さない。然るにゼラチン注射を行つたものでは、顆粒状を主とし之に少数の短桿状を混ざる。かくの如き肝細胞ミトの形態変化も、またゼラチン注射に帰すべきものであることは勿論であるが、この顆粒化したミトはオ酸注射を受けると、軽度の肥大を示し、6時間後では連珠状が主体をなし、之に少数の短桿状を混じている(図24)。ラ酸を注射した時にもミトは連珠状を呈するが、前者よりも多少早く已に3時間でその域に達する。

II 群。星細胞では前群と同様に顆粒形が多い。然し脂肪酸の注射に対してはその形態上に変化が現われない。肝細胞ミトもまた顆粒化を起している(図25)。いま之にオ酸を注射すると、ミトは3時間後には連珠状が主体をなし、少数の短桿状を混じてをり(図29)、6時間後には桿状が増加し連珠状と相半ばしている。即ちゼラチン倍量用いた前群に比して桿状の出現が著明である。然るにラ酸を注射した時には前群と大差なく、6時間に至るも尚連珠状、顆粒状が大半を占めている。

III. 考 察.

正常24時間空腹時の星細胞及び肝細胞には殆ど脂肪をみないが、ゼラチンを4回連続注射した時には、その濃度に関係なく小葉周辺部に少量の脂肪をみとめる。之を裏書きするが如く両細胞ミトは正常の空腹時には桿状、糸状の静止形に属するも、本例では顆粒状を呈している。従ってゼラチン注射は或程度の異変をこれらの細胞に与えていることは是認される。然しこれに脂肪酸を注射すると正常ラッテに於けると軌を一にする消長を示す。即ち肝細胞脂肪はオ酸では6時間後でも尚若干の増量を認めるが、ラ酸ではこの時已に殆ど消失している。それ故少くとも4回迄のゼラチン連続注射では肝細胞に大なる機能的障害を与えていないことが推測される。

次に星細胞と肝細胞との関係に立つて本実験並に前篇の結果を検討するに、ゼラチン連続注射後に、脂肪酸を与えると、星細胞に於ける脂肪の消長は、ゼラチンを注射せずに脂肪酸を注射した場合と大差ないが、肝細胞に於ては正常例に比して少ないが明かに脂肪が出現する。このことは前篇の成績、即ち墨汁の連続注射によって星細胞を閉塞した時には、たとえ脂肪酸を注射しても肝細胞に脂肪が全く現われないことと比較すると誠に興味がある。この両者に於ける最大の相違は、後者にあつては星細胞が墨粒等に依て殆ど完全に閉塞されており、前者にては然らざる点に歸してもあえて牽強附会でない。勿論ゼラチン注射の所見から墨汁に含まれているゼラチンに依て肝細胞は或程度の機能障害をうけることは肯定されるが、脂肪酸を与えても全く肝細胞に脂肪が現われない程障害を与えるものとは考えられない。むしろ星細胞が墨粒で閉塞されたことが、より大きく原因しているとみななければならぬであらう。このことは、ひとり脂肪酸注射後の脂肪消長のみならず、肝細胞 Lipoid の消長及びミトの動態からも窺える。以上の所見から前篇に述べた肝脂質の異常消長は、主として星細胞が墨粒によって閉塞された結果によるものであると考えることができる。即ち、星細胞の完全なる機能なしには肝脂質代謝は殆ど行われないものと信ずる。

IV. 總 括 的 結 語.

墨汁の連続注射により星細胞を殆ど完全に閉塞すると、脂肪酸を注射しても肝細胞には脂肪及び Lipoid が現われない(篇3)。之が閉塞によって起る星細胞機能低下によるものか、或は閉塞に用いた墨汁による肝細胞機能の障害の結果であるかを明かにすべく、墨汁の主成分が膠であることに着目して、ゼラチンを墨汁同様連続注射した後脂肪酸を注射した。その結果星細胞に於ける脂肪はゼラチンを注射しない正常動物に脂肪酸を注射し

た場合と近似の消長を示し、肝細胞に於ては出現する脂肪量は少ないが、その消長は正常例と相似していることが明かに認められた。而も肝細胞脂肪量は5%ゼラチン例に於ては10%例よりも明かに多い。従って墨汁連続注射によって肝細胞機能が或程度障碍されることは否定されないが、墨汁連続注射後に脂肪酸を注射した時に脂肪が殆ど出現しないと云う結果は、星細胞が墨粒によって殆ど完全に閉塞されたことが主として原因すると考へうる。故に前篇の成績と本篇の結果を総合すると、星細胞は肝脂質代謝に対して第一次的な役割を演ずるものと結論できる。

篇 5. 脂肪酸の脾臓内注射実験.

余は前諸篇に於て、脂肪酸を腹腔内に注射した場合、不飽和、飽和の別なく肝細胞脂質は注射後次第に増加し、1時間にてその極に達するが、不飽和脂肪酸ではそのまゝ増減を示さないに反し、飽和脂肪酸の時は著明に減少する。然し予め墨粒にて星細胞を充分閉塞した場合には、脂肪酸の別なく脂質は殆ど現われなことを報告した。以上はすべて脂肪酸を腹腔内に注射した所見であるが、脂肪酸を避腸的に与える方法として血管内注射が残されている。而して脂肪酸を成可くそのまゝの状態で肝臓に導入するには、門脈に直接注射すべきである。然しラット等の小動物では甚だ困難である故、門脈性臓器の脾臓内に脂肪酸を注射するならば、先ずその目的を達するものと考えられる。余はこれに着目し前諸篇と同様の脂肪酸を脾内に注射し、その時の肝脂質の消長を検して腹腔内注射の結果と比較し、あわせてその際の星細胞の態度を追及したのが本実験である。

I. 研究材料と方法.

給食後24時間の所謂空腹ラットを A, B, C 3群に分け、A 群には不飽和脂肪酸たるオレイン酸（以下オ酸と略記）、及びウンデシレイン酸（以下ウ酸と略記）を、B 群には飽和脂肪酸としてラウリン酸（以下ラ酸と略記）及びステアリン酸エステル（以下ス酸と略記）を選び、また C 群には対照として生理的食塩水を夫々 0.5cc 脾内に注射した。而して注射後30分、1, 3, 6, 12, 24, 48時間を経て、肝の一定部位より取材した。固定、染色は前諸篇に記したと同様である。なお脂肪酸は10%の割合に生理的食塩水に混じたものを使用した。

II. 所 見.

A 群：不飽和脂肪酸注射.

1. 脂肪. 星細胞は注射後30分で小葉全域に亘り少量の脂肪粒を有しているが、オ酸の場合は爾後の増減が著明でない。これに反しウ酸では注射後3時間迄は増量し、脂肪を有する細胞数も増加する。而してその後は減少するが、48時間を経過しても尚小葉全域に亘って、散在性に認められる。次に肝細胞にては、オ酸注射後30分で脂肪は小葉周辺部に現われ、1時間後にて殆ど小葉全層に及ぶ。然るに3時間後には中心部、中間部の脂肪は減少し、6時間以降にては散在性となり、2日後に全く消失する。この際腹腔内注射と違って、時間の経過と共に脂肪粒が増大する傾向なく常に微小で終始する。ウ酸注射でも同様に脂肪は肝細胞に現われるが、前者に比し一般に少量であり、而もこれと異なるは2日後にてもなお脂肪粒が消失しない。

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 星細胞にてはオ酸を注射した場合、初め小葉周辺部に現われ、1時間後には中心部に迄ひろがるが、その後の変動は著明でない。然しウ酸では、これと異なり増減が明瞭で、6時間迄は著明に増量し、その後は減少して散在性となる。次に肝細胞にては、オ酸では1時間後、ウ酸では30分後にて既に小葉周辺部に少量現われ、爾後多少の増量を示すが著明でなく、オ酸の場合は2日後には全く認められない。

3. 糖原. 星細胞、肝細胞に出現しない。

4. ミト. 星細胞のミトはオ酸注射例では、30分にて顆粒、垂鈴状が多いが、12時間をすぎると初めて短桿状も現われる。これに反しウ酸では早くも3時間をすぎると、一部の細胞に短桿状がみられ、その後かゝる細胞は多少増加している。次に肝細胞にありては両例を通じて、注射後30分で既に少数の桿状の他に連珠状、顆粒状が現われ、後者は3時間後では更に増加する。然し、6時間後には長桿状が多くなり、最早や活発な形態変化はみられない(図27)。

B 群：飽和脂肪酸注射.

1. 脂肪. ウ酸注射の場合、星細胞では前群と同様早くから小葉全域に少量の脂肪が現われ、その後多少の増量を示すが、6時間後には著明に減少し、僅かに小葉周辺部より中間部にかけて少数の細胞に証明されるにすぎない。然るに12時間後には再び小葉全域に現われ、2日後には減少して殆ど認められない。ス酸に於ても大体同様な経過を示すが、前者に比して脂肪の出現量は少なく、脂肪を有する細胞数も亦少ない。次に肝細胞では、

ラ酸注射後オ酸と同様、先ず小葉周辺部に現われ、1時間後には小葉全域に亘るが、6時間にて殆ど消失する。ス酸では、注射後1時間で増量するが、小葉中心部迄は現われず、且つ3時間後では消失する。次で12時間後になると、ラ酸では主として小葉周辺部に多く認められ、ス酸では中心部に多く現われ、2日後には共に消失する。即ち2日迄の観察では脂肪の消長はA群にては単峰曲線、B群では双峰曲線的であることが特異的であると言える。

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 星細胞では、両例共に早くから小葉全域に亘って現われるが、その量は少なく且つ爾後の増量も著明でない。而して6時間後には何れも全く消失し、12時間後に再び周辺部に少量現われ、2日後には全く認めない。また肝細胞にては、注射後30分では小葉周辺部より中間部にかけて少量現われるが、その後減少し6時間後には全くみられない。次で12時間後に再び小葉周辺部に少量現われるが、2日後に全く消失する。即ち Lipoid の消長も脂肪と同様双峰曲線を描く。なおラ酸とス酸の間の差異は軽微である。

3. 糖原. 星細胞、肝細胞にみない。

4. ミト. 星細胞では各時間を通じて顆粒状、亜鈴状が多い。また肝細胞では両例共に、注射後30分には顆粒状、連珠状が多く、之に少数の短桿状を混じており、注射後6時間に至るも顆粒状、連珠状の活動型の多いことは前群と異なる(図28)。然し12時間をすぎると漸やく長桿状が現われるが、2日後にても依然顆粒状、連珠状が多い。

C 群：生理的食塩水注射.

1. 脂肪. 星細胞では注射後30分で、小葉周辺部より中間部にかけて少量の脂肪が現われるが、その後一旦消失し、12時間後になると再び小葉周辺部より中間部にかけて出現する。しかし2日後には全くみられない。また肝細胞にても、前群に比して脂肪の出現が少なく、12時間後になって漸やく小葉周辺部に少量現われるのみである。

2. Lipoid (Ciaccio 陽性物質). 星細胞、肝細胞何れにも殆ど出現せず、僅かに12時間後に小葉周辺部の肝細胞に少量現われるのみである。

3. 糖原. 星細胞、肝細胞にみられない。

4. ミト. 星細胞では注射後30分で、既に空腹時所見と異なり、顆粒状を呈し動態を示すも、12時間をすぎると之に短桿状、糸状が混在してくる。肝細胞にても注射後30分で、桿状の他に連珠状、顆粒状が混在するが、6時間をすぎると桿状が増加し、空腹時の所見に近似する。而して爾後は著

明な変化を示さない。

III. 總 括.

以上の所見を要約すると、脾内に脂肪酸を注射するとき、

1. 星細胞に於て脂肪, Lipoid が現われる. その出現はA群(不飽和脂肪酸注射), B 群(飽和脂肪酸注射)共に早期より小葉全域にみられるが, その後の消長はB群に於て著明であり, ミトもB群が長時間に亘り, 顆粒乃至垂鈴状を呈する. 即ち, 前諸篇に述べた腹腔内注射例と異なり, 本実験に於ては飽和酸注射の方が稍々活発な動態を示すと言ひ得る. なお星細胞の数は脂肪酸注射後30分頃より増数し, 且つこれらは所々に集合する傾向を示す. 而してその増加率は両脂肪酸による差異は認め難く, これを時間的にみる時は30分より6時間にかけては約 $49 \pm 2\%$, 12—24時間には約 $85 \pm 3\%$ に達する. またC群(生理的食塩水注射)のときにも注射後30分頃より星細胞の増数をみるが, 前群に比して遙かに軽度である.

2. 肝細胞に於ける脂肪, Lipoid の消長は, A群にあっては単峰曲線的, B群にあっては双峰曲線的で, 後者に於て複雑であることが知られる. ミトもB群にては長く活動型を示している. 即ち腹腔内注射実験の場合と同様に, 不飽和酸では肝細胞は脂質蓄積的な動態を示し, 飽和酸では寧ろ消耗的であることが窺われる. 然し腹腔内注射の時と異なり, A, B群共に脂肪粒が微小で増大することがない. 従つて本実験に於ける脂肪の出現は, 腹腔内注射に比して軽度であることは否定できない. 之は恐くは脂肪酸が肝臓に入る過程の相違によるものと考えられる.

3. 肝の小葉間質に細胞増殖(periporale Zellwucherung)が起る. これは脾臓剔出時にみるものに酷似し, 両脂肪酸に於て認めるが, 不飽和酸特にオ酸注射例の3時間乃至12時間頃に典型的なるものを見た(図29), 然しC群に於ては全くみない.

4. 脂肪酸注射後6時間頃迄は毛細血管内に多核白血球が多く現われ, 12時間をすぎるとこの他に組織球, 淋巴球も出現する. これは両脂肪酸に於て認めるが, 不飽和酸, 特にウ酸では著明で, 毛細血管内を充満する程に多く, 且つこの時に屢々これらの細胞中に脂肪粒をみる(図30). 然し注射後2日ではかゝる所見は著しく軽減する. なおC群に於ても白血球の増数が6時間後迄はみられるが, 早く終息するようである.

附. 脾内注射時の肝細胞変性.

脂肪酸を脾内に注射すると上記の如き諸変化の他に, 肝細胞は変性に陥

る。之は初めは散在性で数個の細胞群に認めるが、次第に増数と共に互に集合する傾向をもってくる。また不飽和酸では広範囲にわたるが、飽和酸では一般に小さい。之ら変性細胞をさかのぼってみると、先ず最初肝細胞の核が縮小し、核仁と核膜の癒着が起り、ミトが減少する。次で核の周辺に空胞化が起り、ミトが消失し、遂に細胞は無構造となる。いまこの変性像を脂肪酸の種類についてみるに、不飽和酸でもオ酸とウ酸では多少の相違を示す。即ち、前者では、3時間で変性の初兆が現われ（図 31）、無構造を呈するは大約 12 時間後である（図 32, 33）。之に対し、後者では早く変性像が現われ、已に注射後 1 時間で胞体内に小空胞が充満し、またミトは減少し、3 時間後には無構造と化せるものが出現する（図 34）。また飽和酸でも変性像をみるが、不飽和酸に対し一般に遅く且つ軽微で、ラ酸では 12 時間後に、ス酸では 24 時間頃に変性像がみられる（図 35, 36）。この様に不飽和酸は飽和酸に比して肝細胞に障害を与える程度が高く、不飽和酸でもオ酸に比してウ酸が著明である事は、尾崎（1949）等がその毒性は 2 重結合によるためで、2 重結合が分子式の中央にあるオ酸に比して、最左端にあるウ酸が毒性が強いと報告せる所と、併せ考えるならば興味深いものがある。

IV. 結 語.

余は前諸篇に於て、脂肪酸を腹腔内に注射した後、肝細胞に現われる脂肪を検索した処、脂肪酸の種類によって、その消長に差異のあるは勿論、肝脂質が星細胞機能によって影響されることが明かになった。従つて網内皮系が脂質代謝に大なる役割を演ずるものと考えられる。こゝに於て余は網内皮系にとみ且つ血行的に肝臓と密接な関係にある脾内に脂肪を注入して、肝脂質の消長を細胞形態学の面から観察し次の結果を得た。

1. 肝臓に出現する脂肪は、腹腔内注射に比して少量ではあるが、不飽和酸、飽和酸に依て夫々特長ある動きを示す。即ち前者では単峰曲線、後者では双峰曲線を描いて消長する。

2. 飽和酸注射の際に、星細胞及び肝細胞ミトは長時間に亘り活動的形態を示し、また肝細胞の変性は脂肪の消長を示す双峰曲線の第 2 峯に於て初めてみられる。之等の事より飽和酸の不飽和化が肝臓に於て行われるものとすれば、恐くは注射後 6 時間前後に著明となるものと考えられる。

3. 肝細胞にみた変性像は、不飽和酸に於て高度である。また不飽和酸でもオレイン酸に比して、ウンデシレイン酸の方がより著しい。この事は後者が毒性の強いことを物語っている。而してその毒性はそれが有する 2

重結合と何らかの相関々係があるのではないかと考える。

4. 脾内注射の時には星細胞は一般に増数する。また不飽和酸に比して飽和酸の時には長時間に亘りミトは活動型を呈している。而も脂肪の消長は後者を用いた時に、より著明である。このことは肝細胞に於てもみられるが、星細胞も之に順応した動きを示していることは興味深い。

5. 小葉間質に於て細胞が増数し、毛細血管内には脂肪粒を有する組織球が現われる。これらが多い頃には、脾臓の赤色脾髄に於て脂肪が増量している。このことは肝脾の密接な関係を暗示するもののようである。

以上の諸点よりみて、網内皮系が肝脂質代謝に干渉していることは言う迄もなく、従って肝脂質代謝を論ずる際には、星細胞の動きを等閑に附してはならないと考える。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わりし恩師高木教授並に大野良雄博士、和歌山医大藤江助教授に深く感謝の意を表する。

Author's Abstract.

Fats increased in the KUPFFER cells as well as in the liver cells of rats after intraperitoneal injection of fatty substances, such as saturated and unsaturated fatty acids and several compound fats.

But the increase of fats in the liver cells were hindered after the blockage of KUPFFER cells through intraperitoneal injection of Indian ink.

The fats in the liver were also observed after the injection of fatty acids into the spleen tissue instead of its injection into the portal vein. All these experiments demonstrated that the function of liver cells depends very much on the KUPFFER cells.

文 献.

- Aschoff**: *Erg. inn. Med.* 26 (1924). — **Baginski**: *Z. mikr.-anat. Forsch.* 28 (1938). — **Eppinger**: *Klin. Wschr.* 1923. — 浜田伊三郎: 京都医誌. 32 (1935). — **Henry Ungar**: *Arch. of Path.* 53 (1952). — **Jaffé**: *Arch. of Path.* 5 (1928). — 木下哲: 京都府大誌. 8 (1921). — 北山幾太郎: 大阪医誌. 1943. — **Kiyono**: *Die vitale Karminspeicherung*. Jena 1914. — 生体染色ノ研究. 1925. — **Kupffer**: *Arch. mikr. Anat.* 54 (1899). — 松尾巖: 日本内科全書. 1951. — **Möllendorffs Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen. Bd. 5, Teil 2. 1932. — 中館久平: 生理学講座. 1951. — 尾崎準一: 油脂化学. 1949. — 小沢淳二: 星細胞阻塞と肝細胞機能. 1951. — **Pfuhl**: *Z. Anat.* 81 (1926). — 田中莊介: 新潟医誌. 64 (1950). — 鄭準護: 京都医誌. 34 (1937). — 上野誠一: 油脂化学及油脂各論. 1949. — **Versé**: *Verh. dtsch. path. Ges.* 1925. — **Worner**: *Anat. Rec.* 104 (1949). — 山田正興: 大阪医誌. 1951. — 山形敬一: 最新医学. 7 (1952). — **Zimmermann**: *Z. mikr.-anat. Forsch.* 14 (1928).**

附 図 1.

墨汁注射 Intraperitoneal injection of Indian ink.

1. 墨汁腔内注射の 6h 後 (空腹鼠). Hx 染色.
KUPFFER cells. 6 hours after the injection (a hungry rat).
- 2, 2'. 墨汁注射の 6h 後. ミト (空腹鼠). 鉄-Hx. Mitochondria. 6 hours after the injection (a hungry rat). Iron-hematoxylin.
3. 給食 3h 后 (I 群). 糖原. Best 氏カーミン. Glycogen. 3 hours after a food-giving (I. group of rats). BEST's carmin.
4. 給食后 3h (II 群). 糖原. Best 氏カーミン. Glycogen. 3 hours after a food-giving (II. group of rats). BEST's carmin.
- 5, 5'. 給食后 3h (I 群). ミト. 鉄-Hx. Mitochondria. 3 hours after a food-giving (I. group of rats).
- 6, 6'. 給食后 3h (II 群). ミト. 鉄-Hx. Mitochondria. 3 hours after a food-giving (II. group of rats).

石 橋 悟 (附 図 1)

墨 汁 注 射

1

2

2'

3

5

5'

4

6

6'

附 図 2.

脂肪腹腔内注射 Intraperitoneal injection of fatty substances.

7. オ酸注射の 6h 後. 脂肪. シャールラッハロート. Fat 6 hours after the injection of oleic acid. Scarlet red.

8, 8'. オ酸注射の 6h 後. ミト. 鉄-Hx. Mitochondria. 6 hours after the injection of oleic acid. Iron-hematoxylin.

9. ラ酸注射の 6h 後. 脂肪. シャールラッハロート. Fat. 6h. after the injection of lauric acid. Scarlet red.

10, 10'. ラ酸注射の 6h 後. ミト. 鉄-Hx. Mitochondria. 6 hours after the injection of lauric acid. Iron-hematoxylin.

11. オ酸 + レチチン注射の 3h 後. ミト. 鉄-Hx. Mitochondria. 3h. after the injection of the emulsion of oleic acid and lecithin.

12' 12. レチチン注射の 3h 後. ミト. 鉄-Hx. Mitochondria. 3h. after the injection of lecithin.

脂 肪 腹 腔 内 注 射

7

8

8'

9

10

10'

11

12

12'

附 図 3.

閉塞時脂肪 腹腔内注射 Intraperitoneal injection of fatty substances after the blockage of KUPFFER cells.

13. オ酸注射の 1h 後. 脂肪 (A 群). シャールラッハロート. Fat. 1 hour after the injection of oleic acid (A group of rats). Scarlet red.

14. ラ酸注射の 1h 後. 脂肪 (A 群). シャールラッハロート. Fat. 1 hour after the injection of lauric acid (A group). Scarlet red.

15, 15'. オ酸注射の 1h 後. ミト (A 群). 鉄-Hx. Mitochondria. 1 hour after the injection of oleic acid (A group). Iron-hematoxylin.

16, 16'. ラ酸注射の 3h 後. ミト (A 群). 鉄-Hx. Mitochondria. 3 hours after the injection of lauric acid (A group). Iron-hematoxylin.

17. オ酸注射の 1h 後. 脂肪 (B 群). スダンブラック. Fat. 1 hour after the injection of oleic acid (B group). Sudan black.

18. 脂肪酸注射前 (対照). ミト (B 群). 鉄-Hx. Mitochondria (for control). (B group). Iron-hematoxylin.

19, 19'. オ酸注射後 1h. ミト (B 群). 鉄-Hx. Mitochondria. 1 hour after the injection of oleic acid (B group). Iron-hematoxylin.

20, 20'. オ酸注射の 6h 後. ミト (B 群). 鉄-Hx. Mitochondria. 6 hours after the injection of oleic acid (B group). Iron-hematoxylin.

石 橋 悟 (附 図 3)

閉塞時脂肪注射

13

15

15'

14

16

16'

17

19

19'

18

20

20'

附 図 4.

ゼラチン腹腔内注射後の脂肪酸の腹腔内注射. Intraperitoneal Injection of fatty acids after the intraperitoneal iniecton of gelatin.

21. オ酸注射の 6h 後 (I 群). 脂肪. シャールラッハロート. Fat. 6 hours after the injection of oleic acid (I. group). Scarlet red.

22. 脂肪酸注射前 (II 群). 脂肪. シャールラッハロート. Fat (for control). (II. group). Scarlet red.

23. オ酸注射の 6h 後 (II. 群). 脂肪. シャールラッハロート. Fat. 6 hours after the injection of oleic acid (II. group).

24 24'. オ酸注射の 3h 後 (I. 群). ミト. 鉄-Hx. Microchondria. 3 hours after the injection of oleic acid (I. group).

25, 25'. 脂肪酸注射前 (II. 群). ミト. 鉄-Hx. Mitochondria (for control) (II. group). Iron-hematoxglin.

26, 26'. オ酸注射の 3h 後 (II. 群). ミト. 鉄-Hx. Mitochondria. 3 hours after the injection of oleic acid (II. group). Iron-hematoxglin.

石 橋 悟 (附 図 4)

ゼ ラ チ ン 注 射

21

24

24'

22

25

25'

23

26

26'

附 図 5.

脂肪酸の脾内注射 Intrasplic injection of fatty acids.

27, 27'. オ酸注射の 6h 後. ミト. 鉄-Hx. Mitochondria. 6 hours after the injection of oleic acid. Iron-hematoxylin.

28, 28'. ラ酸注射の 6h 後. ミト. 鉄-Hx. Mitochondria. 6 hours after the injection of lauric acid. Iron-hematoxylin.

29. オ酸注射の 12h 後. 門脈周囲増殖. 鉄-Hx. 12 hours after the injection of oleic acid. Periportal growth. Iron-hematoxylin. Intrasplic injection of fatty acids (continuation).

31. オ酸注射の 3h 後. 肝細胞の変性. 鉄-Hx. 3 hours after the injection of oleic acid. Degeneration of liver cells. Iron-hematoxylin.

石 橋 悟 (附 図 5)

脂 肪 酸 脾 内 注 射

27

27'

28

28'

31

29

附 図 6.

30. ウ酸注射の 12h 後. 組織球等の増加. シヤールラッハロート. 12 hours after the injection of undecyleic acid. Increase of histiocytes etc. Scarlet red.

32. オ酸注射の 24h 後. 肝細胞の変性. シヤールラッハロート. 24 hours after the injection of oleic acid. Degeneration of liver cells. Scarlet red.

33, 33'. オ酸注射の 24h 後. ミト. 肝細胞の変性. 鉄-Hx. 24 hours after the injection of oleic acid. Degeneration of liver cells. Iron-hematoxylin.

34, 34'. ウ酸注射の 3h 後. ミト. 肝細胞の変性. 鉄-Hx. 3 hours after the injection of undecyleic acid. Degeneration of liver cells. Iron-hematoxylin.

35. ラ酸注射の 12h 後. 肝細胞の変性. シヤールラッハロート. 12 hours after the injection of lauric acid. Degeneration of liver cells. Scarlet red.

36, 36'. ラ酸注射の 12h 後. ミト. 肝細胞の変性. 鉄-Hx. 12 hours after the injection of lauric acid. Degeneration of liver cells. Iron-hematoxylin.

石 橋 悟 (附 図 6)

脂 肪 酸 脾 内 注 射

32

33

33'

30

34

34'

35

35

36'