和歌山県立医科大学, 外科教室 (主任: 浜光治教授) と

第2解剖学教室 (主任: 高木耕三教授),

Dept. of Surgery (Director; Prof. M. HAMA) and

II. Dept. of Anat. (Director; Prof. K. TAKAGI), Wakayama Med. College.

無蛋白食飼育ラットの肝細胞糖原とその 意義に就て.*

On Glycogen in the Liver Cells of Rat after Feeding
them with Non-protein Food and its Significance.

高橋 末広 Suehiro TAKAHASHI.

〔昭和29年6月17日原稿受付〕

肝細胞構造は給食後間もなく機能的動態を示し、時間の経過と共に胞体中に糖原、脂質等所謂貯蔵物質が増量し、一定時間を経ると次第に消失することは周知の事実である。就中糖原の蓄積は肝細胞機能として最も大なるものの一つで、肝細胞機能の重要な標準となり得ることは今更喋々するまでもない。著者は曩に無蛋白食飼育ラットの十二指腸上皮細胞が明かに機能低下乃至退行変性への過程を示す事を細胞及び核の変形 Plastosome の形態変化並に Phosphatase 反応の減弱等より形態学的に証明した (日組録, 5巻, 1号, 昭28)。而して之が単に十二指腸に限らず小腸全般に共通であることを其後の研究に於て識り、愈々確信をもつに至った。ここに於て無蛋白食飼育ラッテに給食した時、その肝細胞糖原が如何なる消長を示すか、而して若しその消長に異変ありとすれば、それは肝細胞機能に由来するか、それとも小腸に於ける吸収能力によるかを分析することは、形態学的に示された小腸上皮細胞機能を裏付ける上に重要であり、且興味があると思われる。著者が本研究を企図した所以はここにある。

I. 実験材料と研究方法.

実験動物は体重 100—120g の健康成熟雄ラッテで、一匹宛金網製の籠に入れ、実験前5日間人工基礎食の時間的給食に馴らせた。爾後之等を3群に分け、第1群はそのまゝ人工基礎食で飼育して対照とし、第2群には無蛋白食を投与して夫々10, 20, 30及び40日間飼育し、最終給食後24時間離食せしめて再び同一食餌を給食、30分後に残余の餌を取り去り、それより1, 3, 6及び24時間後に取材した。又第3群は無蛋白食にて30日間飼育

* 本論文の要旨は第58回日本解剖学会総会に於て発表した。

した後1昼夜離食せしめ、50%葡萄糖液5ccを体温に温めて腹腔内に注入し、1時間及び3時間後に取材した。取材に当っては断頭により屠殺した後肝より所要小片を摘出し、Rossman氏液にて24時間固定、所定の操作を経てパラフィン包埋を行い、10 μ の切片を作製、4醋酸鉛-Schiff法(清水・熊本, 1952)による多糖類染色及びBest氏カルミン染色を施した。

II. 自家所見.

A. 第1群(対照. 人工基礎食飼育).

1. 空腹時(給食後24時間).

肝細胞は殆んど一様に小形で、規則正しく配列し、糖原を全く有しない。

2. 給食後1時間.

細胞は軽度に膨大している。小葉中心部では少数の糖原顆粒を有する細胞と之を全く有しない細胞が混在している。小葉中間部、周辺部の細胞には前者よりも少々濃染した多数の糖原顆粒を認める。

3. 給食後3時間(図1).

図1. 正常ラットの肝細胞糖原.

Fig. 1. Glycogen in the liver cells of a normal rat.

肝細胞は可成り膨大し、細胞索は僅かに乱れている。糖原は小葉各部の別なく一様に認められ、濃染した中等大顆粒として胞体中に充満している。然し小葉中間部、周辺部にあつては糖原充満の細胞に混じ、糖原を全く有しないか或は極く僅かに有するのみで、比較的大きい空胞で充ちた細胞が散見せられる。

4. 給食後6時間.

細胞の形態は給食後3時間と大差がない。糖原

は概ね総ての細胞に現われ、その多くが濃染した中等大顆粒として認められるが、一部に於ては之等が互に融合して大顆粒状乃至滴状を呈するものもある。胞体内には之等糖原顆粒の間に形不整で輪廓不鮮明な小空胞が若干認められる。

B. 第2群 (無蛋白食飼育).

1. 10日間飼育 (図 2, 給食後 3 時間).

肝細胞糖原は一般に第1群 (対照) に比べて軽度の増量を示すことが注目せられる. 即ち給食後1時間で既に可成り多量認められ, 24時間後に於ても小葉周辺部細胞中には尚淡染せる小顆粒として少量認められる. 然し糖原消長の時間的経過は第1群と変わりなく, 給食後次第に増量し6時間後にて最も多量を示す.

2. 20日間飼育 (図 3, 給食後 3 時間).

本例に於ける糖原消長

図 2. 無蛋白食10日飼育例.

Fig. 2. Glycogen in the liver cells after fed with non-protein food for 10 days.

図 3. 無蛋白食20日飼育例.

Fig. 3. Glycogen in the liver cells after fed with non-protein food for 20 days.

は10日間飼育例とは可成り趣を異にし, 明かに低調となる. 即ち給食後1時間で糖原は殆んど現われず, 3時間後にて始めて中等量となり, 6時間後には多量を示すが, 24時間後には全く認めない. しかし最も多量を示す6時間に於ても, 対照及び10日例のそれに比較すると明かに少い.

3. 30日間飼育 (図 4, 給食後 3 時間).

肝細胞は萎縮し核は胞体の大きさに比して可成

図 4. 無蛋白食30日飼育例。

Fig. 4. Glycogen in the liver cells after fed with non-protein food for 30 days.

4. 40日間飼育.

30日間飼育例と大差ないが、多数の脂肪空胞を有する細胞が一段と増数している点が特異的である。

C. 第3群 (無蛋白食 30日飼育後葡萄糖 液腹腔内注入).

1. 注入後1時間.

肝細胞及び細胞索には第2群の30日間飼育例と大差はないが、胞体内に円形空胞(脂肪)を比較的多数認める点のみが異なる。肝細胞糖原は中等大の比較的濃染した顆粒として小葉全般に可成り多数認められる。之は第2群30日飼育例のいずれの時期に見たよりも遙かに

り大にすぎる観がある。肝細胞の配列は不規則となり細胞索は多少乱れる。又小葉周辺部の細胞内に脂肪空胞が多数に現われる。之等は30日飼育に到って始めて認められる著変と言うことが出来る。他方肝細胞糖原の消長は20日間飼育例よりも更に低調で且不規則となり、給食後1時間にて少量出現するが、6時間後に到るも増加せず、又24時間後になっても全く消失することはない。

図 5. 無蛋白食30日飼育ラットの腹腔内に葡萄糖液を注入した例。

Fig. 5. Glycogen in the liver cells after infusing glucose solution into the peritoneal cavity of a rat, fed with non-protein food for 30 days.

多い。

2. 注入後3時間(図5).

肝細胞の構造、形態等は前者と略々同様である。糖原は前者に比して僅かに減少しているが、尚可成り多量を示し、第2群30日飼育例に比べると明かに多いと言える。

小 括.

以上の所見を要約すると、

1. 正常ラッテに於ては肝細胞糖原は給食後時間の経過と共に増量し、6時間後に最も多く、爾後減少し、24時間後には全く消失している。又糖原は給食後1時間に於ては小葉中心部よりも周辺部の細胞に多いが、その後増量するに従い部位的に差異を認めない。従って糖原の出現は小葉周辺部に始まるものと思われる。

2. 肝細胞糖原は淡染小顆粒より濃染大顆粒乃至滴状に至る各種の段階を示している。

3. 無蛋白食にて飼育すると肝細胞は一般に萎縮し、胞体と核の大きいものつり合いが破れ、又細胞の配列が不規則となり、細胞索は乱れる。他面細胞内には脂肪空胞が多数現れる。

4. 無蛋白食飼育日数の増加と共に、給食後肝細胞に出現する糖原は減少し、且その消長の時間的経過も不規則になる。之等は飼育30日に到って最も著しく、40日に到っても大差ない。

5. 無蛋白食にて30日間飼育したラッテの腹腔内に50%葡萄糖液を注入すると、肝細胞糖原は人工基礎食飼育ラッテに注入した場合よりも少いが、実験第2群の給食した場合よりも遙かに多量証明出来る。

と言うことになり、之等所見のうち肝細胞糖原の消長は次表の如く現わされる。

III. 考 察.

正常時に於ける肝細胞糖原は給食後時間の経過と共に増量し、略々6時間後を頂点として爾後減少し、給食24時間後には全く消失することは、高木教授とその門下及び内外諸家による業績により実証され、今や何人も疑わない所である。著者の今回の実験(第1群)に於ても諸家の成績と同様に、給食後6時間にて最高となり、以後漸次減少して24時間後には全く消失している。然し之等は各栄養素を含む完全食にて飼育した場合の成績である。然らば今1つの栄養素を欠除したものにて飼育した場合には、如何

		給食後							
		第1群 (対照)				第10日飼育			
		1	3	6	24	1	3	6	24
肝	中心部	++	+++	++++	—	+++	+++	++++	±
小	中間部	++	+++	++++	—	+++	+++	++++	+
葉	周辺部	++	+++	++++	—	+++	+++	++++	++

なる変化が起るであろうかという問題は非常に興味がある。

著者はその1つとして今回無蛋白食飼育を試みた(第2群)。その結果無蛋白食飼育が30日に及ぶと、給食後肝細胞に現れる糖原は真に少量となり、6時間後に於ても増加せず、又24時間後に於て全く消失することもないことを知った。之等は飼育が更に40日に至っても大差なく、従って無蛋白食飼育による影響は30日に概ね出揃ったものと考えられる。

抑々蛋白質の欠乏があらゆる細胞機能を障害するであろうことは容易に想像される。殊に肝細胞機能に関しては、Lightbody と Kleinman, Kaplansky, Miller, Whipple, 平出等により酵素学的に証明せられ、又最近では浜教授、佐藤が形態学的にも証明している。従って著者の得た肝細胞糖原消長の低下(第2群)は、肝細胞機能の低下に起因したことは否めないであろう。けれども蛋白質欠乏は単に肝細胞にのみ影響を及ぼすものであろうか。著者は曩の研究に於て30日に亘る蛋白質欠乏が、小腸上皮細胞の機能低下乃至退行変性を招来することを証明した。此所に於て考えるべきことは、給食後肝細胞に現われる糖原は、経腸的に肝へ到った筈であると言うことである。従って肝細胞に現われる糖原が少量であると言う事実を以て直ちに之が肝細胞機能低下によるとのみ考えることは、無蛋白食飼育実験に於ては一方的でありすぎ、仮令肝細胞機能が正常でも小腸上皮細胞の吸収機能が障害せられているならば、肝細胞に出現する糖原その他は少量であり得ると言う可能性を忘れてはならないと思う。此所に於て著者はラッテを無蛋白食にて30日間飼育した後、空腹時に葡萄糖溶液を腹腔内へ注入した。その結果1時間後には多量の糖原が肝細胞に証明され、3時間後にも尚可成り多量を見た(第3群)。之を無蛋白食飼育ラッテに給食した後の肝細胞糖原と比較すると、遙かに多量である。従って肝細胞としては、機能が低下したとは言え、尚可成りの糖原生成機能を保有しているものと見做して差支えないと思う。

従って無蛋白食飼育によって、給食後肝細胞に現われる糖原が少量とな

の 時 間											
2 群											
20 日 飼 育				30 日 飼 育				40 日 飼 育			
1	3	6	24	1	3	6	24	1	3	6	24
—	++	+++	—	++	++	++	—	+	+	++	—
—	++	+++	—	+	++	+	±	+	++	++	—
+	++	+++	—	+	++	+	+	++	++	++	+

第 3 群

ることは、肝細胞自体の機能低下によることは否めないが、小腸上皮細胞の機能障害が更に大なる原因となっていることを認めなければならぬ。

IV. 結 語.

無蛋白食でラットを飼育すると30日に至り肝細胞糖原は、給食後と雖も著明な増加を示さなくなる。従って之のみをもってしては蛋白質欠乏によって肝細胞機能が低下したものと考えられる。処が著者は無蛋白食飼育によって小腸上皮細胞も亦明かに機能低下乃至退行変性の像を示すことを曩の研究で明かにしたので、無蛋白食にて30日間飼育したラットに葡萄糖液の腹腔内注入を試みたところ、肝細胞には可成り多量の糖原が出現するのを認めた。以上の成績から上記の肝細胞糖原消長の低下は、肝細胞自体の機能低下に原因することは勿論であろうが、小腸上皮の機能低下が更に大きな因子となっていることと信ずる。

稿を終るに臨み、恩師浜教授の御指導に衷心より感謝すると共に、御指導と御校閲を賜った解剖学教室高木教授並に藤江助教授に対し満腔の謝意を捧げる。

Author's Abstract.

In the liver cells of rats fed with non-protein food for 30 days, glycogen did not increase much even immediately after feeding. Solely from this result it would be considered that a hypofunction of the liver cells was caused by the lack of protein in the cells. But in a previous paper it was shown that the epithel of the rat's duodenum, when treated in the same way, fell into a hypofunction or a atrophic degeneration. Therefore the author infused glucose solution into the peritoneal cavity of rats, which were fed with non-protein food for 30 days and found that a large amount of glycogen appeared in the liver cells. Consequently the decrease of glycogen in the liver cells was caused not only by the hypofunction of liver cells, but also by the hypofunction or by an absorptive disturbance of the small intestine.

文 献

- 浜光治：外科領域に於ける蛋白代謝に就て。第50回日本外科学会総会。昭25。 —
平出順吉郎：蛋白質欠乏症と貧血。昭23。 — 蛋白質奪失の本態と臨床。昭25。 —
佐藤泰造：無蛋白食飼育家兎に於ける肝細胞 Plastosomes に就て。日組録。4 (昭27)。
— Shimizu, N. a. T. Kumamoto: A lead-tetra-acetate-Schiff method for poly-
saccharides in tissue sections. Stain Technol. 27 (1952). — 高橋末広：食餌性低
蛋白症家兎に於ける十二指腸フォスファターゼの消長に就て (組織化学的研究)。日
組録。3 (昭27)。 — 無蛋白食飼育ラッテに於ける十二指腸上皮細胞に就て。日組録。
5 (昭28)。 — 安田光憲：肝臓糖原質と給食との関係に就て。解剖誌。23 (昭23)。
-