大阪大学医学部，第1解剖学教室（主任：高木教授）。
1st Dept. of Anat., Med. School, Osaka Univ. (Director: K. TAKAGI).

肝細胞機能と核.*

The Function of Liver Cells and Their Nuclei.

阿部元治 Motoharu ABE.

（昭和30年3月31日原稿受付。）

目 次.

篇 1. 基礎実験.	457
I. 材料と方法.	458
II. 所 見.	458
III. 総括的結語.	463
篇 2. 飢餓，並びに飢餓時再給食実験.	469
I. 材料と研究方法.	469
II. 所 見.	469
A. 飢餓実験.	
B. 飢餓時再給食実験.	
III. 総括的結語.	476
篇 3. 単一栄養素食投与実験.	481
I. 材料と研究方法.	481
II. 所 見.	481
A. 糖質食投与群.	
B. 脂質食投与群.	
C. 蛋白食投与群.	
III. 総括的結語.	487
附 記.	488
文 献.	491

篇 1.

基 礎 実 験.

細胞核に関しては，古くから多数の研究者に依って観察されたが，細胞主要成分としての価値が正しく認識され始めたのは Verworn (1891) 以来である。併し細胞の物質代謝に関連する核の機能に就いて研究の進んだのは比較的近年の事で，それには酵素化学並びに細胞化学の進歩発達が大きな原因をなし，特に核酸の生化学的或は生物学的研究がこれを促進しせめた。

翻って見るに，肝臓は身体諸器官中でも最も複雑な機能を営むもので，

* 本研究要旨は昭和29年5月第59回日本解剖学会総会及び同年10月第3回日本消化器病学会近畿地方会に於いて発表した。

わが教室に於いても夙に研究陣を結集してこれと苦闘すること多年、細胞形態学に立脚して幾多の実験を試み、成果をあげている。併し肝細胞機能を細胞微細構造の面から究明せんには、細胞質と同時に核をも研究対象とせねばならぬことは論を俟たない。特に核酸就中 RNA は両者に証明せられ、蛋白代謝に重要な役割を演じていることは Caspersson 以来の研究によって何人も疑わないところである。然るに先輩諸氏の業績は概ね細胞質に関するもので、核については等閑に附せられている憾なしとしない。これ余が本研究を企てた所以で、本篇は実にその基礎的実験とも云うべく、組成分の明かな人工基本食を与えた時の食後の細胞質所見と、核構造の動きを対比して肝細胞核の生理的意義の一端を形態学の見地から究明せんことを期した。

I. 材料と方法.

研究材料は凡て、体重 100 g 前後の健康成熟ラットで、数日間米穀、魚粉、野菜等を主とした常食を毎日 1 回定時に 30 分間給食し、その後残余分を取り去り、水のみを与え、時間的給食と環境に馴らした後実験に供した。これらラットを 2 群に分け、第 1 群には基本食を 1 回投与、第 2 群には 5 日及び 10 日間基本食にて飼育した。此処に基本食とは当教室慣用のカゼイン、肝油、クズ粉、Mac Callum 塩及びビタミンを適当に混和した人工食である。ラットは凡て 24 時間空腹とし、これに最終給食を行い、30 分にて残余の餌を取り去り、30 分、1, 3, 6, 12, 24 時間後に無麻酔断頭法に依り屠殺し、直ちに開腹取材、次の各液で固定した。Carnoy 液、Zenker 液、Kolster 液、Ciaccio 液、10%ホルマリン。

染色。糖原には過沃度酸 Schiff 反応及び Best のカルミン染色、脂肪についてはズダン IV 及びズダン黒、核酸にはピロニン-メチル緑染色及び Feulgen 反応、ミトコンドリア（以下ミトと略す）には Heidenhain の鉄ヒマトキシリン染色を用いた。

II. 所 見.

a) 細胞容積と核容積.

1. 細胞容積.

細胞の大きさは機能判定に重要な要素をなすことは論を俟たない。余はこれを求める一方法として無選択に 500 個の細胞を方眼紙上に描写し、各々について面積を計測し、その平均値を求めたところ、表 1 に示す如く給食によって細胞は増大し、のち縮小して食前の大きさに帰える。この経過を 1 回投与と 5 回、10 回投与と比較するに、前者にありては食後 30 分で著明な

増大を示し、3時間で一応略々食前の大きに帰えるが、6時間頃に再び増大を示し、のち縮小して12時間で約元の大きさとなる。これに反し5回以上投与し

表 1. 細胞断面の面積 (μ^2).

	給 食 後 の 時 間					
	前	½	1	3	6	12
1 回投与	127	163	151	128	155	129
5 回投与	134	158	167	169	186	146
10回投与	135	146	174	167	185	150

たものでは、食直後に現われる増大は1時間頃まで続き、その後は大した変動を示さず、漸く12時間にて縮小するが、前群に比しては尚甚だ高位にあり、24時間にて初めて復元しているのを見る。

2. 核容積.

細胞容積を測定するに用いた描写図について、核面積を算出しその平均値を求めて表2を得た。然るところ核もまた給食によって増大し、のち縮

表 2. 核断面の面積 (μ^2).

	給 食 後 の 時 間					
	前	½	1	3	6	12
1 回投与	29.6	34.8	34.5	34.1	32.2	32.6
5 回投与	29.0	31.2	33.0	30.3	24.8	28.4
10回投与	28.8	31.9	34.0	30.0	25.1	28.3

小する。但し両群に於いてその経過に差異を認める。即ち1回投与では食後の増大は早く現われ、30分後には已に甚だ高位に達する。その後は緩徐なる縮小

を示し、6時間を過ぎると再び軽度に増大し、やがて縮小期に入るも、24時間後にはなお食前の大きを若干上廻り、容易に復元しない。これに反し5回以上の投与にては食後の増大は遅れ、1時間にて高位を示し、早く縮小期に入り、3時間にて略々復元する。そののちも縮小を続け、6時間を越すと再び増大し、24時間にて復元する。

いま核面積を前項の細胞面積から控除したものを以て胞体面積とし、これと核面積との比、即ち胞体核比を求めると表3の如くなる。即ち1回投与にては食後一旦少しく低下するが、次で上昇し3時間で高位を示す。併し6時間にては再び低下し、のち上昇して12時間にては食前値を上廻っている。併して5回以上の投与にては前群と異なり食後上昇の傾向はみとめられず、

表 3. 胞体核比 (%).

	給 食 後 の 時 間					
	前	½	1	3	6	12
1 回投与	30.3	27.1	29.6	36.3	26.2	33.4
5 回投与	27.6	24.6	24.6	21.8	15.3	24.1
10回投与	27.1	27.9	24.2	21.8	15.6	23.2

逐時下降して6時間では食前よりも遙かに下位となる。その後は上昇を示し、12時間にて食前の値に近づく傾向を示す。

b) 細胞質の微細構造.

1. 糖原.

第1群. 食後3時間頃には肝小葉の末梢部より中間部に互り認められ、6時間頃を以て頂点とし中心部にも及ぶが、12時間後には減少し、24時間で殆んど認められない。

第2群. 前者よりも早く已に食後1時間で現われ、3時間にてかなりの量に達し、6時間で最高となる。併し減少もまた急速で、12時間では末梢部に見るのみである。

2. 脂肪.

第1群. 食前には少量の脂肪滴を末梢部に見る事があるが、30分後には殆んど認められない。然るに食後1時間で末梢部、中間部に相当現われ、3時間、6時間と進むにつれて脂肪滴は粗大になると共に分布も広く中心部に及ぶが、12時間で殆んど退消する。

第2群. 消長については前群と変りないが、総じて少々増加の傾向がある。

3. 細胞質 RNA.

第1群. 給食前は一般に淡く染色し一部に塊状を呈しているが、食後急速に網状となり、諸処に小塊を形成する。併し依然淡染性で、3時間頃に初めて濃染性となり、小塊が集積する。6時間経つと空胞の出現が顕著で、RNAは淡染性となり、千切れた網目の所々に小塊をなして散見する程度で、その後空胞の減少とともに次第にビマン状に塊状を混じた状態となる。

第2群. 食前は同じくビマン状であるが、一部に塊状を呈する。而して食後の変化は略々前群に類するも、一般に染色が鮮かで、網状化及び塊状化の傾向が著明である。

4. マイトコンドリア.

第1群. 給食前は繊細な糸状、桿状形にわずかの顆粒或は連珠形を認めるが、食後30分で早くも太目となり、桿状形と亜鈴形が混在している。その後マイトは増数し、染色性もまた良好となり、6時間頃が最も変化に富み、連珠、亜鈴、顆粒形が主体で、これに極く少数の桿状形を混じている。かくて12時間後になると、顆粒形の減少、桿状形の増数があり、次で糸状形が現われて食前の状に帰える。

第2群. 一般にマイトは染色性のよい太目のものが多く、食後の形態変

化は早く現われ、且つ劃期的な変動を示す。即ち食後3時間ですでに多数の顆粒、連珠形が認められ、6時間で殆んど顆粒形のみ状態となる。以後第1群に準じた経過をたどって復元するようである。

小括.

以上2項の所見を通覧するに、先ず第1群と第2群、即ち基本食の1回投与と5回以上投与との差は、食後に現われる細胞質内部の諸変化が、第2群に於いてより早く且つ著明で、而もその復元が遅れることである。以下此等の変化を要約するに、

1. 食直後に現われる細胞の増大期には糖原、脂肪を殆んど認めず、RNAは網状乃至塊状形成に移る。この時マイトは一般に太目となるが、未だ明らかな顆粒形の増加を認め難い。

2. 次で細胞が縮小するか乃至は増大の一時とまる時期に至って、脂肪が現われ、糖原もまた証明される。一方RNAは此の時期の初め頃に少しく淡染網状化し、次で濃染塊状化する。この時マイトは顆粒化するが、この傾向が強く且つ糖原の多く見られる第2群では、細胞の縮小が軽度で、従って第1群より細胞は大きい。

3. これを過ぎて再度の細胞増大期になると、脂肪、糖原が最も多量に蓄積せられている。またこの時マイトの変化が最も活潑である。併しRNAは反って稍々淡染を示している。

4. 以上の時期を過ぎると脂肪、糖原は何れも著しく減少し、細胞は再び縮小して復元する。マイトもまた桿状、糸状形が増数し、RNAは次第に食前の状態に近づく。

c) 核の微細構造.

ピロニン-メチル緑染色によるRNA及び仁、またFeulgen反応によるDNAを対象として核構造を観察し、次の所見を得た。

1. 第1群.

給食前(図1)のDNAは網目が明らかでなく、核内に分散し、仁の周囲にも少ない。また仁は概ね1—2個で、比較的大きく、核中心部に存することが多く、一般に濃染しない。然るに食後30分でDNAは稍々細かい網目を作って核全般に互って分布し、仁周囲には明らかな層をなすが、未だ塊状を呈するに至らない。この時仁は数個あることが多く、稍々小型で、そのうち或るものは核膜に接着している。

1時間後(図2)にてもDNAは略々平等に分布する網目を作るが、所々に結節状をなして凝集する傾向を示す。なお仁周囲にDNAは薄い層を

なしている。この時仁は数が少なく、大型で、前者より強い RNA 染色を示す。特に核中心部に存するものに於いて濃染、肥大の傾向が見られる。3 時間 (図 3) では DNA は核の周辺部に密な網目を作るが、中心部には疎で、従って明視性となる。なかんづく核膜内面及び仁の周囲に多く、特に後者に於いては塊状をなしている。このとき仁は再び小型で数多く、核の周辺、特に核膜内面に接して存在する。なお仁 RNA は前期より濃染性である。6 時間後にて DNA は再び中心部にも少々細かい網目がのびて明視性が減弱するけれども、尚凝集傾向は見られる。一方仁は多くは核膜内面に接着しているが、その大き及び RNA 染色性には変りがない。12 時間経つと、DNA は全般に少々粗い網目を現わし、それに結節状の小塊を見る。このほか仁周囲に集積する傾がある。一方仁 RNA の染色性は多少減弱するが、仁そのものは減数及び若干肥大を示している。かくて 24 時間後になると DNA は核周辺部に於いて少々密であるが、殆んど平等な網目を見せて分布する。このとき仁は中等大で多くは中心性に存在し、その RNA 染色性はあまり強くない。

之を要するに、基本食を 1 回のみ投与した場合には、DNA 及び RNA の分布状況が逐時的に変り、食後 24 時間では略々給食前に近似の状態を示すが、なお完全には戻っていない。

2. 第 2 群

基本食を 5 日投与と、10 日投与との間には多少の差異はあるが、根本的なものではないので、特別の場合を除き一括して記述する。給食前 (図 4) には DNA は全般に互り細かい網目をなして分布し、凝集することは殆んどない。仁は通常 1—2 個で中等大、多くは核中心部に存し、RNA 染色性は弱い。

次に給食すると 30 分 (図 5) で網目の所々に、また仁の表面に DNA の小塊が現われる。このとき仁は一般に少々小型で、数個を算し、RNA 染色性は依然強くない。1 時間 (図 6) では DNA の凝集は多少強くなるが、この頃から網目は中心部に於いて粗となり、核周辺部に密となる傾向が現われる。このとき中心性仁は肥大し、RNA 染性が少々強い。3 時間後 (図 7) には DNA は愈々核周辺部に多く、中心部に疎で、特に 10 日間投与に於いて高度に現われ、これがため核の中心部はひろく明視性を呈する。また DNA の凝集もこの時更に顕著となる。併し仁はこの頃再び小型となり、且つ増数し、核膜に接着するものが多い。6 時間後 (図 8) にても前記と大差ない所見を呈する。即ち DNA は核周辺部のみ細かい網目を呈し、ひろい中心部は殆んど千切れん許りの粗い網目を現わす。一方仁は小型で核

膜内面に接着していることが多い。然るに12時間(図9)を経たものではDNAの分布は食後30分に近似の状態にかえる。即ち凝集傾向は依然存するが、殆んど全般に互り網目を作る。而もその網目は核中心部に於いて僅かに粗いに過ぎない。従って核中心部の明視性は著しく弱くなる。そのほか仁に関しては前記と変りがない。

小括.

以上基本食投与時の肝細胞核の変化を第1群と第2群についてみるに、大きさについては前項に述べた如く、食前は第2群に於いて稍々小型であるが、食後いずれも30分乃至1時間の間に相当著明な増大を示し、のち食前以下の大きさになるけれども、24時間迄の間に今1度弱い増大をへて食前にかえる。次に核内部構造を核酸染色から追及するに、食前平等に細かい網目をなしていたDNAは、食後粗い網状配列を示し、また小塊状をなして網目の所々に、また仁の周囲に凝集する。此の傾向が逐時的に強くなると共に、DNAは核膜内面、核周辺部に集積し、中心部は明視性を呈する。此の時期を経てDNAは再び核内に略々平等に網目構造を示す。以上の動きは投与回数の多い第2群特に10日投与に於いて著明に現われる。次に仁は食前一般に大型或は中等大で1—2個に過ぎないが、食後は稍々小型で且つ増数し、また核の中心から周辺へ移動し、核膜内面に接着するものが増加する。一方にはRNA染色性が強くなる。然るにDNAの分布が旧に復するに及んで、仁もまた減数し、中心に位するものが増加し、且つ染色性は弱くなる。なお仁の食後の動きもまた投与回数の多い程著明に現われる。

III. 総括的結語.

適量の3栄養素のほかに、ビタミン及び諸種塩類を加えて調製した人工基本食を与えた場合の核変化を要約するに、食後間もなく核は肥大し(第1期)、次で縮小し(第2期)、のち徐々に肥大して復元する(第3期)。いま各期に於ける核内部構造と胞体内の所見を対比総括すると、次の如くなる。即ち、

第1期(給食後30分—1時間)。食前DNAは均等に分布し、核は明視性に乏しいが、給食すると間もなくDNAは細かい網目を作り、また凝集して、網目および仁の表面に小塊状をなして附着する。一方仁は食前稍々大型であるが、食後は若干縮小しRNA染色性が幾分強くなるが、未だ顕著でない。此の核の増大期は細胞の最初の増大期に一致する。この時期には脂肪は相当証明されるが、糖原、RNAいずれも活潑な変動を示さず、マイトが稍々太目となる程度である。

第2期(給食後3—6時間)。核は縮小するが、核内部に次のような変化が起る。即ち、DNA は核の中心部から周辺部へ移動し、その結果核の中心部が明視性となり、一見液質の滯溜を思わしめる。一方仁は増数して小型となり、また RNA は染色性が強くなるとともに、核の周辺部に移り、核膜内面に接着するものが多くなる。次に細胞質内部を窺うに、此の期の前半は脂肪、糖原の漸増期で、特に RNA は著明の塊状を形成し、濃染する。またマイトも明らかな機能的表現を示している。而して後半に入ると細胞は非常に増大し、細胞質内部における糖原、脂肪の蓄積は高度となる。此の時 RNA はビマン状或は網状形に近ずき、染色性が低下している。

第3期(給食12時間以後)。核は徐々に肥大し復元する。このさい核内部では再び DNA の作る網目は中心部にまでのびて、明らかに網目構造を示し、ために中心部の明視性は減弱する。また仁にあってはその減数及び RNA 染色性の低下が見られる。次いで仁は少しく肥大して食前の状態に帰える。一方細胞は縮小し、細胞質内部にあっては脂肪、糖原の減少、次いで消失が見られる。また RNA は網状乃至は部分的な塊状形を示し、マイトも活潑な形態変化に乏しく、食前の状態に帰える。

上述の諸変化は基本食の投与回数により多少の差異が見られる。特に1回投与と5回、10回投与の場合との間には幾分変化の程度及びその推移に異同を認めるが、之はあくまで量的な差であり、質的なものではない。

以上は基本食を投与した場合の肝細胞核所見を中心とした変化であるが、之によって細胞核が物質代謝、殊に給食後に起る同化作用に関係していることが形態学の立場から立証し得たと信ずる。而も此の場合、細胞質内に未だ同化産物の現われない時期にすでに明らかな動きが核内部構造に現われると言うことは、核が細胞に於いて営まれる物質代謝にのぞんで占める位置の極めて重要なを物語っている。

附 図 説 明.

附図は Carnoy 氏液固定, pyronin-methyl green 染色をほどこし, Zeiss okul. 20×, obj. 100×, 筒長 160 mm とし, Abbe 氏描画器にて描写した。図1—3は顕微鏡写真で、図4—9は肝細胞核描画図である。

- 図 1. 普通食投与の24時間後.
- 図 2. 基本食1回投与の1時間後.
- 図 3. 全上3時間後.
- 図 4. 基本食9回投与の24時間後.
- 図 5. 基本食10回投与の30分後.
- 図 6. 全上1時間後.
- 図 7. 全上3時間後.
- 図 8. 全上6時間後.

図 9. 全上12時間後.

Explanation of Plate.

The specimens here were fixed with CARNOY's solution and stained with pyronin-methyl green. They were microscoped with a $\times 20$ ZEISS' ocular lens, $\times 100$ object lens and a 160 mm tube, and then the figures were obtained with the ABBE's apparatus. Figs. 1 to 3 are microscopic photographs and figs. 4 to 9 are sketches of the nuclei of the liver cells.

Fig. 1. 24 hours after an ordinary diet.

Fig. 2. 1 hour after 1 basic diet.

Fig. 3. 3 hours after 1 basic diet.

Fig. 4. 24 hours after 9 basic diets.

Fig. 5. 30 minutes after 10 basic diets.

Fig. 6. 1 hour after 10 basic diets.

Fig. 7. 3 hours after 10 basic diets.

Fig. 8. 6 hours after 10 basic diets.

Fig. 9. 12 hours after 10 basic diets.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

篇 2.

飢餓、並びに飢餓時再給食実験.

細胞質の微細構造は給食と同時に変化するが、他面細胞核もその大きさは素より、内部構造、特に核酸の動きが給食により顕著に現われ、のち次第に給食前の状態に帰えることは余の篇1に於いて報告したところで、これにより肝細胞内における物質代謝に際し核のもつ意義の重大なことを如実に証明し得たと信ずる。そこでこれが成果を更に検討すべく本飢餓実験を企てた。蓋し1昼夜空腹としこれに給食した時の肝細胞構造を逐時的に追及した前篇の成績は、とりもなおさず細胞内における同化作同が殆んど休止の状態から給食によって旺盛となり、のち再び休止に帰える迄の経過を細胞学的に明らかにした訳である。而して今回の飢餓実験は、絶食を継続することによって肝細胞内の同化作用は殆んど休止し、反対に異化作用が起る。従ってこの実験は肝細胞における細胞質組成成分及び核が如何なる關聯を示しつつ、この異化作用に対応するかを形態学的に究明することになる。なお本研究に於いて飢餓変化の進行したと思われる5日絶食の後に、食餌を与え食後の変化を追求した。これは已に飢餓変化を起している肝細胞が、5日間の飢餓で再び同化作用を取り戻すことが出来るか否かを確かめることになる。以上が本実験を企てた所以で、これによって前篇に於いて得た知見を再検討せんことを期した。

I. 材料と研究方法.

実験に先だちラットを金網製飼育箱に1匹宛入れ、毎日1回時を定めて当教室慣用の人工基本食（前篇参照）を与えること数日、かくて環境及び食餌に馴れるのを待って、最終給食ののち1昼夜より1週間に亘り絶食を保ちつつ連日取材した。他方5日間絶食を行ったものに、人工基本食を30分間与え、残余の飼料を取り去り、30分、1、3、6、12、24、40、50時間後に取材した。標本作製に関しては前篇との重複を避けて省く。

II. 所 見.

A. 飢 餓 実 験.

a) 細胞容積と核容積（表4）.

前篇記載の方法により細胞の面積を測定したところ、表の如く絶食によって細胞は次第に縮小し、5日で殆んど半減するが、その後は大なる変化を示さない。次に核の面積を求めるに、核もまた日を逐って縮小し、5日

表 4. 細胞と核の断面の面積 (μ^2).

	絶 食 日 数						
	1	2	3	4	5	6	7
細胞断面積	127	125	110	86	53	49	46
核断面積	29.6	28.3	27.9	25.6	23.1	26.0	27.5
胞体核比	31.3	29.2	33.9	42.3	77.2	118.0	148.6

目で最低値, 即ち大約20%の減少が見られる. 併しその後は反って急激に増大し7日で3日間絶食時に近づく.

この核面積と前項の細胞面積から核面積を除いた胞体面積との比, 即ち胞体核比は表の如く核萎縮をはるかに上廻る細胞縮小のため, 絶食によって急速に上昇する. 而して5日を過ぎ細胞の縮小が殆んど目立たなくなっても核が反対に大きくなるために, 胞体核比は依然上昇を辿る.

b) 細胞質の微細構造.

1. 糖原.

絶食1昼夜以後小葉全域に認めない.

2. 脂肪.

絶食1日には小葉末梢部に少量の小脂肪滴を認める程度であるが, 2日目になって俄に増量し, 末梢部より中心部にかけて殆んど全域に少々粗大滴として認められる. この状態は3日目にも及ぶが, 強いて言えば中心部に多い傾向が見られる. かくて4日目になると脂肪は散在性に認める程度に迄一挙に減少するが, 脂肪滴には極めて粗大なるものが現われてくる. この減少は5日目には更に顕著となり, 爾後7日迄の観察では再び脂肪を見る事がない.

3. 細胞質 RNA.

絶食1昼夜ではビマン状を呈しており, 淡染性であるが, 長くなるにつれ網状分布を示して来る. 2—4日では著明な染性の低下はなく, 4日目に多少塊状傾向をわずかに見せている. なおこの時の分布は核周囲と細胞辺縁部に多い傾向を示している. かくて5日目になるとビマン状となり, 染性も低下し, 6日以後にては核周囲に RNA の染出されない狭い明視帯が生ずる.

4. マイトコンドリア.

絶食1昼夜ではマイトは糸状乃至桿状が主で, 少数の連珠形を混じている. これより絶食期間が長くなるにつれてマイトは繊細となり, 一方には垂鈴状または連珠状をなすものも現われるが, 早晚桿状, 糸状を呈するものが減少し, 4日目頃からマイトは顆粒化する. 而もこの顆粒は増大し 6,

7日目では全く粗大顆粒のみとなり、同時に著明の減数を示す。

以上を要するに絶食より飢餓への経過に於ける細胞質の変化は、5日目頃を境として2期に分けて考え得る。即ち前期は逐日変化の著明な時期であり、細胞の萎縮も日を逐って顕著となり、その面積にしても50%以下となる。また脂肪はこの期間中に一旦増加した後減少する。そのほか細胞質 RNA もビマン状より網状を経て再びビマン状に帰えるが、この時染色性の低下が見られる。併しこれら各々は独自の消長曲線を示す。即ち脂肪は早期に増加し3日目頃を頂点として減少する。一方細胞質 RNA は日を逐って網状傾向が著しくなるが、その染色性の低下は顕著でなく、4日目には一時塊状を呈するものを認めるが、5日目になるとビマン状に戻る。マイトは此の場合繊細となり、脂肪の減少する4日目頃から顆粒化する。次に後期は細胞も極度に縮小し、脂肪は完全に消失する。一方マイトは減数し、更に粗大顆粒化が明らかで、大小、染色性の不同が現われる。

以上の所見に於いて特に興味を覚えるのはマイトの顆粒化である。これは給食後に見る顆粒化とは同一に律することは出来ない。何となれば給食後には同化産物の出現に先き立つもので、特に脂肪粒の生成と明瞭なる関聯を示しているに反し、絶食時にはマイトが繊細化する期間に脂肪が出現し、顆粒化する時には脂肪は減少している。斯の如くこの時の脂肪の出現はマイトとの間に直接の関係を形態学的に認め難いことから、余は飢餓時のマイトの顆粒化はむしろ栄養欠乏のために来るものではなかろうかと考える。これは無蛋白食実験に於ける佐藤(1953)の告報と符節を合する。

c) 核の微細構造.

絶食1昼夜にては核は稍々暗調で、RNA は細かく核内に分布し、明らかな網目を作っていない。このとき仁は通常1—2個で、比較的大型、しかし RNA 染色性は一般に弱い。2日目でも DNA は網目を作るが、このとき已に核中心部では粗く、核周辺部では稍々密である。なお仁の周囲には少しく凝集し小塊を形成してこれに附着している。一方仁は小型が多く2—3個を算するが、そのうち或るものは核膜内面に接着している。これら DNA の網目は3日目になると愈々鮮明で、これと同時に DNA の小顆粒は仁及び核膜に点々と附着している。併し仁には変りなく、依然小型で、核周辺部に近く存在する場合が多い。次で DNA の凝集が始まり、特に核周囲に集積する傾向が現われる。かくて5日目には DNA は核周辺部に集まる傾向が愈々強く、その結果核中心部は非常に明視度が高い。また仁は DNA の厚い殻を被って核周辺部に圧排され、核膜に接着するのが多い。

6日、7日目では此の傾向は更に顕著に現われ、DNAは核周辺部に集まり、核膜内面に塊状をなして附着する。これに反し核中心部には殆んどDNAの分布なく、従って強い明視性を呈する。このとき仁は依然小型で、RNA染色性は非常に弱く、その表面はDNAに包まれて核膜に接着するのが多い。

これを要するに絶食より飢餓状態に進むに随って、核は最初の間は縮小する。この縮小期は大約5日前後で終り、之を過ぎると増大する。いま核の内部構造を窺うに、縮小期に於いてはDNAは先ず網目を形成し、次で核中心部に於いて網目は粗く、周辺部にて密となる。この傾向は日数と共に進み、増大期に至ればDNAは核周辺部に移動する。これと同時に凝集傾向が強くなり、仁の周囲のほか核膜内面に小塊状をなして附着する。一方仁は核の縮小期に於いてRNA染色性が次第に弱くなると同時に小型となるが、給食時の如き格別の増数は見られない。かくて核の増大期に入ると小型となった仁は、核の周辺部に位置するものが多く、核膜の内面に圧排されたるが如き貌を呈する。

小括。以上飢餓実験の成績を総覧すると、肝細胞が絶食から飢餓状態に進む過程は、次の3期に要約することが出来る。

1. 脂肪の漸増する時期、即ち空腹24時間より3日に至る間は、細胞の縮小が著明であって、マイトも繊細となる。一方、細胞質RNAは染色性があり低下しないが、分布は網状の傾向が強くなる。核もまた逐日的にその大きさを減じ、内部にあってはDNAに凝集傾向が現われ、且つ核周辺部に移動の兆を示す。此のとき仁は小型となり、DNAと同様に核周辺部に扁在するものが多くなる。

2. 脂肪が減少する時期、即ち4日前後では、細胞は更に縮小するが、マイトはやゝ太目となり、顆粒、亜鈴、連珠形を呈する。一方細胞質RNAはこの頃から少しく淡染してくる。併し核は依然縮小期であり、DNA及び仁の所見には変りを認めない。

3. 脂肪が消失するのは5日過ぎで、この時期に至れば細胞の縮小は恐らく極度であって、細胞質RNAはビマン状分布を示し、特に核周辺部には非染色性の明視帯が生ずる。このときマイトは減数と同時に粗大顆粒化し、剩し染色性の不同性をあらわす。而してこのマイトの顆粒化は給食時に見る如きものでなく、飢餓によるものであろう事は前に述べた通りである。一方核は反対に増大して来るが、その内部構造を見ると、DNAは核周辺部に集まり、中心部は非常に明視度を増す。また仁は小型となり、核膜内面に圧迫された配置をとると同時に、RNA染色性の低下が目立ってくる。更に進むとDNAは核膜内面に凝塊状をなして附着する。

B. 飢餓時再給食実験.

前章に述べた如く、絶食5日で細胞の縮小が殆んどその極にまで進み、糖原、脂肪の消失、RNAの淡染ヒマン状化、更にミトの粗大顆粒化への傾向が現われる。一方核もまた5日でその大きさが最低となり、核内部に於いてもDNAは核周辺部に集まって中心部が極度に明視性となり、仁のRNAの染色性が明らかに低下する。而してこれより絶食期間を長く続けた時には、色々の因子が作用して甚だ複雑たらしめる懼れがないでない。よって余は5日を以て先ず完全に飢餓の状態になったものと考え、此の時期に再び給食して肝細胞のこれに対する態度を、細胞質と核にわけて観察した。

a) 細胞容積と核容積(表5).

表に見る如く、給食前極度に萎縮していた細胞は、食後急カーブを描い

表5. 細胞と核の断面の面積(μ^2).

	給食後の時間								
	食前	½	1	3	6	12	24	40	50
細胞断面積	53	68	90	114	151	146	142	98	102
核断面積	23.1	24.2	29.0	33.2	23.1	24.9	28.2	23.4	23.2
胞体核比	77.2	55.2	40.8	41.0	18.0	20.5	24.7	31.3	26.1

て殆んど6時間まで一気に上昇する。その後12, 24時間ではあまり変化を見せないが、40時間後には再び縮小を示している。

次に核も食後急速な増大を示し、3時間後にて甚だしい高位に達するが、6時間後では殆んど食前の大きさに帰える。併しその後再び緩かな上昇線を描いて増大し、24時間でかなりの大きさとなる。いま胞体核比を求めるに食後下降して6時間で最低位に達し、そののち再び緩かなる増大を現わしている。

b) 細胞質の微細構造.

1. 糖原.

給食後30分では殆んど糖原を認めないが、1時間後には小葉末梢部に著明な増加を見せ、3時間では殆んど全葉に互り、6時間—12時間で恐らくは最高を示すが、その後は減少する。併し24時間でも尚かなり多量の糖原が小葉全域に分布し、40時間にて初めて末梢部から消失し、中心部及び中間部に少量認めるにとどまり、50時間では全く影を没する。

2. 脂肪.

給食後 1 時間にて少量の脂肪滴が散在性に証明せられ、6 時間後になると相当の増加を示すが、24 時間で著明に減少し、40 時間にては散在性に認めるのみ。然るに 50 時間を経たものでは中心部、中間部に稍々粗大な脂肪滴を見る。

3. 細胞質 RNA.

食後急速に核周囲に於いて濃染し、1 時間で塊状を形成する。かくて 3 時間後では明らかな塊状を呈するが、6 時間にて著明な空胞の増加と共に網状となり、染色性も幾分低下してくる。その後は再び塊状化の傾向を示すが、40 時間で網状に近ずき、50 時間を経たものではもとのピマン状となっている。

4. マイトコンドリア.

給食により桿状及び連珠形が俄かに出現し、3 時間にては太目の桿状体に顆粒が混在する。この傾向は急激に進み、6 時間後では顆粒、連珠形がその大半を占め、桿状が殆んど影をひそめる。12 時間後にてはこの状態を呈するが、24 時間にて初めて桿状形が顆粒形より優勢となる。その後は桿状形が更に増数し、50 時間にては細い短桿状体が主体を占める。

以上を要するに絶食 5 日目に再給食した時、細胞の微細構造は動態を示す。これは 24 時間空腹に給食したものと略々同時間に於いて始まり、またその後の変動も全く軌を一にするが、時間的にずれがあり、且つ種々な点から低調であることが窺われる。即ち糖原は早くも 1 時間後に出現し、6 時間で著明な蓄積状態に達するが、その後の減少が甚だ緩かで、40 時間後にては尚中心部に少量を認める。脂肪も 1 時間で現われるが、あまり著明な量に達せず、而も極めて徐々に減少する。また細胞質 RNA も食後早く塊状化するが、もとのピマン状に帰るのが容易でない。更にマイトの動きを見るに給食前は粗大な顆粒化を起していた筈であるが、給食したものでは正常時給食前に見る如き細目の桿状形が増数し、次で連珠形をへて顆粒化する。従って 5 日間の絶食では顆粒化したマイトは、なおも給食に対応能力を持っていることが首肯される。かくてマイトの脂肪、糖原等の形成に関与することは疑ないが、その後の桿状化に時間を要することは、マイトの活動性が低下している証左の一と考えたい。以上より少くとも絶食 5 日ではラットの肝細胞機能は全く廃絶されることがなく、給食によって再び代謝機能を営む事が細胞の微細構造から推定される。

c) 核の微細構造.

DNA は核周辺部に圧排された状態にあったもの (図 1 と 9) が給食し

た時には早くから中心部にのびて粗網を形成し、その結果中心部の明視性が減ずる。また仁は肥大し且つ核膜よりやゝはなれる。併しその RNA 染色性は未だ弱い (図2, 3, 10)。かくて3時間頃に至ると DNA は核周辺部に再び多くなり (図4)、これがため中心部の明視性が増す。一方仁は多少の増数を示し且つ中心に近いものが増すと同時に、総じて RNA 染色性が強くなる。6時間 (図5) では核の縮小と相俟って DNA の網目も小さくなり、特に周辺部ではその感が深い。このとき仁は前者より小型で核膜内面に接するものが多い。また RNA 染色性も更に強い。12時間を経たものではこれと大差を認めないが、24時間 (図6と11) では核の増大と同時に DNA の網目は全般的に細くなり、その結果暗調を帯びる。また1個の仁が特に肥大して中心性に位し、周辺部に小型のものを認めることが多い。但し両者共に RNA 染色性は相当強い。然るに40時間 (図7) にて DNA は再び凝集傾向を示し、網目の所々に小結節を作って附着しているのを見る。一方仁は小型ではゝ同大のものが多く、また核膜内面から少しく離れている。50時間後 (図8) でも DNA は平均した網目を作って万遍なく分布し、仁は中等大でむしろ核の中心部に近く位するものが多い。

以上を要するに絶食5日目に再給食した場合の肝細胞核は、明らかに大さ並びに内部構造を变ずる。而してこの変化は大約次の4期に分けられる。

第1期。給食間もない核の増大期の DNA は核周辺から中心に向ってひろがり、次で核周辺に再び増加する。また仁は少しく肥大の傾向をみせつゝ核中心に近よるもの現われ、この期の終りには増数を示す。なお仁の RNA 染色性は強くなる。

第2期。給食3—6時間後の核縮小期には、DNA の作る網目は細かく、特に核周辺に於いて甚だしいため、中心部が再び明視度を増す。一方仁は周辺に位置を転じ、核膜に接着するもの多くなる。

第3期。24時間に近い頃には核は僅かに増大を示す。このとき DNA は全般的に網目が細かく、その結果暗調を帯びる。また仁は肥大し核中心に近く存するものが多く、RNA の染色性も強い。

第4期。24時間を越すと、核は次第に縮小して給食前に近くなるが、DNA は初め小結節状に凝集し、後には万遍ない分布を示す。また仁も縮小するが、依然中心部に位するものがある。

上述の所見から少くとも5日迄の絶食では、肝細胞核も給食に対応して動きを示す能力を有することが明らかである。

小括。絶食5日目に基本食を投与した場合、明らかに肝細胞構造は食後の動きを示す。いま24時間までの所見を要約すると、先ず核と細胞が平行

して肥大し(第1期), 次で核は縮小するが, 細胞は尚も増大を継続する(第2期). かくてそれぞれ頂点に達すると, 核は再び徐々に増大し, 細胞はそのまゝの大きさを維持する(第3期). 以下各期についてみるに,

第1期. 糖原と脂肪はこの時期には著明には現われないが, 細胞質 RNA は急速に塊状化し濃染する. またマイトは増数と同時に桿状となり, 次で太目の桿状更に連珠形をへて顆粒化する. 一方核では DNA は先ず周辺部から中心部に向ってひろがり, 次で周辺部に多くなる. また仁は少しく肥大し, 後には増数の傾向を示すと同時に, 一旦中心部に向い移動したものが再び周辺部に見られるようになる. この際 RNA の染色性に軽度の増強が見られる.

第2期. 肝細胞は糖原の充満及び脂肪によって更に膨大する. また細胞質 RNA は網状となる. 一方マイトは殆んど顆粒形である. このとき核では DNA の網目が少々細くなり, 仁は小型で核膜内面に接するものが多く, RNA 染性が強くなる.

第3期. 初めはなお可なりの糖原を有しているが, 徐々に減少の傾向を示す. 併し細胞は依然大きく, 脂肪も相当量認められる. また細胞質 RNA は網状より漸次塊状形となり, マイトは顆粒形の減少と共に桿状の出現が目立ってくる. 一方核では DNA は網目がより細くなり, これがため核は暗調を帯びて来る. なお仁に肥大を認める.

III. 総 括 的 結 語.

a) 飢餓実験.

1. ラットに絶食(但し水のみを与える)を続けると, 細胞は縮小5—6日で飢餓萎縮に陥る. 核もまた縮小するが, 前者に比し緩徐で, 且つ5日を過ぎると反って増大する. 従って胞体核比は日を逐って急激に上昇する. 此の事は核が細胞質に比して飢餓に対し比較的安定であることを物語っている. 併し5日を過ぎて核が増大するのは飢餓の影響がある限度を越えたとき細胞が強い負担のため核も病的変化をひき起し, 例えば水腫状膨大と云うが如き段階にたち至ったのではないかと考える. 一方これは細胞質の所見, 殊にマイトの状況からも否定出来ないであろう.

2. 絶食により肝細胞に出現する脂肪は体内に於ける貯蔵脂肪の移動によるものであろうが, 此の可動性脂肪の存在を想像せしめる絶食4日までには, 細胞質 RNA は網状化しつつも, その染色性の低下はあまり顕著でない. 一方核でも DNA が網目構造を明らかに示しており, また仁は次第に小型となるが, 著明な病的像は認めない. 強いて言えば数の少ない事であ

る。

3. かくて絶食が5日目になると、肝細胞には脂肪が見られず、細胞は極度に萎縮している。このとき細胞質 RNA は淡染し、ビマン状である。一方核は DNA が著明に核周辺部に集積し、中心部は極めて明視性である。また仁は小型で核膜内面に圧排されたように見られ、RNA の染色性低下が明らかである。

b) 給食実験.

1. 絶食5日目に再び基本食を与えると、肝細胞は明らかに食後の変化を示す。即ち5日目では尚十分に細胞は対応能力を維持していることを立証する。此の場合の食後変化は、24時間空腹のものに給食した場合と軌を一にしているが、核と細胞質の両面から検討すると、明らかに時間的ずれが看取される。

2. 給食により肝の細胞質 RNA が急速に濃染且つ塊状化する時、核は増大し、仁は若干の肥大を示す。次で仁は小型となって増数し、一方胞体内に糖原の蓄積が旺となり、細胞は非常に大きくなるが、核は逆に縮小する。此の時期にミトの大半は顆粒化する。

附 図 説 明.

附図は Carnoy 氏液固定、ピロニン-メチル緑染色をほどこし、Zeiss ocul. 20×, obj. 100×, 筒長 160 mm とし、Abbe 氏描画器にて描写した。図 1—8 は肝細胞核の描画図で、図 9—11 は顕微鏡写真である。

- 図 1. 5日間絶食時.
- 図 2. 5日間絶食に再給食しその30分後.
- 図 3. 全上1時間後.
- 図 4. 全上3時間後.
- 図 5. 全上6時間後.
- 図 6. 全上24時間後.
- 図 7. 全上40時間後.
- 図 8. 全上50時間後.
- 図 9. 図1に全じ.
- 図 10. 図5に全じ.
- 図 11. 図6に全じ.

Explanation of Plate.

The specimens here were fixed with CARNOY's solution and stained with pyronin-methyl green. They were microscoped with ×20 ZEISS' ocular lens × 100 object lens with a 160 mm Tube and then the figures were obtained with the ABBE's apparatus. Figures 1 to 8 are of nuclei from liver cells.

Fig. 1. Kept in hunger state for 5 days.

Fig. 2. 30 minutes after feeding when kept in a state of hunger for 5 days.

- Fig. 3. Same as Fig. 2. 1 hour after feeding.
Fig. 4. Same as Fig. 2. 3 hours after feeding.
Fig. 5. Same as Fig. 2. 6 hours after feeding.
Fig. 6. Same as Fig. 2. 24 hours after feeding.
Fig. 7. Same as Fig. 2. 40 hours after feeding.
Fig. 8. Same as Fig. 2. 50 hours after feeding.
Figures 9 to 11 are microscopic photographs.
Fig. 9. Same as Fig. 1.
Fig. 10. Same as Fig. 5.
Fig. 11. Same as Fig. 6.

篇 3.

単一栄養素食投与実験.

余は曩きに人工基本食を1昼夜空腹ラットに投与した時の肝細胞構造を逐時的に観察して、刻々動く細胞質に対応する細胞核の変化について公表した。この研究に於いて食後3—6時間が合成の旺盛な時期で糖原、脂肪の蓄積が最高潮に達するが、これに先んじて食後30分頃に核は急激な肥大を示すと同時に、核内部には仁を中心とするRNA及びDNAに変化が起る。然るに合成の盛な頃には核はほぼ元の大きさとなっているが、仁は肥大し、次で増数し、核の周辺に位置を變ずる。かくて分解が合成を上廻り貯蔵物質が減少する頃に、核の内部構造は1昼夜空腹の状態に帰える。このように核が細胞質に先行して動くことは、肝細胞の代謝機能に際し核はむしろ主導的な役割を演ずるものではなかろうかとの考えを抱かしめる。ともあれこの給食実験及び続いて余が実施した飢餓実験、特に5日間絶食の後に給食した場合等の所見は、一致して肝細胞核の代謝上の位置についてその重要性を立証しているが、余が当初希望したCasperssonらの提唱、即ち蛋白合成に於ける核の役割についての解明にはならない。こゝに於いて余は人工基本食を構成する3栄養素の一つ宛を単独に投与した時の食後の肝細胞微細構造の動きを、細胞質と核の両面から仔細に観察し、総合して肝細胞核のもつ機能的意義の一端を明らかにせんとしたのが本実験である。

I. 材料と研究方法.

実験動物は前2篇と同様100g前後のラットを用い、これを3群に分け、A群にはクズ粉(糖質食投与群)、B群には豚脂(脂質食投与群)、C群にはカゼイン(蛋白食投与群)を投与した。なお各群については夫々1回投与のほか、5日及び10日間の連続投与を試みた。また取材は各群ともに、給食前及び給食後30分、1、3、6、12、24時間に行った。固定、染色は何れも前各篇と同一故省略する。

II. 所 見.

A. 糖質食投与群.

細胞容積は1回投与では食後僅かに増大し、12時間で略々食前の大きさに帰える。これに反し連続投与では食前小さく、食後30分で著明の増大を示し、6時間頃を頂点として縮小に向うが、12時間後にもなお食前の大きさには戻らない。これに反し核容積は一般に食後縮小し、3時間頃に最低値を

表 6. 細胞と核の断面の面積 (μ^2).

		給 食 後 の 時 間					
		前	½	1	3	6	12
細胞断面面積	1 回投与	127	132	130	137	133	132
	5 回投与	110	138	139	157	170	129
	10回投与	83	119	128	160	168	125
核 断 面 積	1 回投与	29.6	28.3	28.0	22.7	25.6	28.7
	5 回投与	28.6	27.0	23.1	20.1	22.0	28.4
	10回投与	28.4	26.1	24.0	21.3	22.2	28.1
胞 体 核 比 (%)	1 回投与	30.3	27.2	27.4	19.8	23.8	27.7
	5 回投与	31.2	24.3	19.9	14.6	14.8	28.2
	10回投与	43.9	28.0	23.0	15.3	15.2	28.9

示すが、その後は徐々に回復する。従って胞体核比は食後減少をみせ、3 時間頃を最低として、爾後徐々に上昇、かくて12時間後には略々食前の値に戻る。

る。(表 6)。

a) 細胞質の微細構造.

糖原.

1 回投与時には全般的に極く少量で、時間的変動も著明でない。然るに回数を重ねるに従って多量となり、且つより早朝に出現し、3-6 時間にて高度に蓄積される。

脂肪.

1 回投与では食後30分頃より出現し、6 時間頃を頂点とする。然るに連続投与では食前に脂肪の蓄積があり、これらは食後一旦減少し、のち再び増加して空腹時の状態に帰える。

細胞質 RNA.

1 回投与では食前ビマン状で淡染しているが、食後は網状となり、更に核周囲から塊状傾向をみせる。かくて6 時間後には再び網状を示し、12 時間後では淡染してビマン状に近い像を呈する。之は連続投与でも同様でただその傾向が著明である。

ミトコンドリア.

給食により幾分太目となり、増数をみせるが著明な形態変化に乏しく、わずかに糸状形の消失と6 時間頃に顆粒形の増数を見る程度である。連続投与では3, 6 時間頃のミトの顆粒化は顕著である。

b) 核の微細構造.

1 回投与時の核 DNA は給食30分後頃では比較的細かい網目を示す。そ

の後一時少々凝集傾向をみせ、結節状に小塊を形成するが、3時間ではこの凝集は解けて比較的粗い網目を呈する。更に6時間前後には再びDNAの凝集傾向が特に核の周辺部に現われ、その後は中心部にも波及する。連続投与時のDNAは時間的变化が少なく、一般に細かい網目を作り、核は殆んど常に暗調である。

次に仁は1回投与では初め少しく肥大の傾向を示すけれども、6時間後には少々縮小し中等大のもの数個現われることがある。このように形の変化はあるが、RNAの染性はあまり増強しない。一方連続投与では肥大する傾向が強く、比較的大型の仁が給食後核の中心部に位するものが多い。この際仁の増数は殆んど見られない。なお仁RNAの染性は一般に弱い。その他は1回投与と変りがない(図1, 2, 3, 13, 14)。

以上を要するに、糖質食を与えた場合、肝細胞の大きさは1昼夜空腹時に於いてはその投与回数を重ねるほど小さく、反対に給食後の増大は顕著となる。これに反し核に於いては食前の大きさは投与回数に拘らず、正常給食前と大差ないが、給食後の縮小は見るべきものがあり、細胞質に糖原の蓄積が顕著になる頃特に甚だしい。又その微細構造を窺うに、全般を通じて核は暗調でDNAは細かい網目を作る事が多い。仁に於いては給食後の肥大が明らかで、その増数は目立たない。

B. 脂質食投与群.

細胞容積は食後一旦上昇を示し、1時間頃には反って縮小をみせるが、

その後は再び増大し12時間で殆んど食前に近い大きさに帰える。此の場合1回投与ではその変動は低調であり、連続投与では著明である。核容積も食

表 7. 細胞と核の断面の面積 (μ^2).

		給食後の時間					
		前	½	1	3	6	12
細胞断面積	1回投与	127	140	127	136	132	131
	5回投与	130	129	95	131	167	140
	10回投与	133	126	94	168	130	132
核断面積	1回投与	29.6	31.9	30.3	31.0	30.8	30.0
	5回投与	29.2	31.5	26.5	28.8	28.4	28.4
	10回投与	29.9	31.6	25.8	27.0	28.0	28.1
胞体核比	1回投与	30.3	29.6	31.3	29.5	30.4	29.7
	5回投与	28.9	32.3	37.5	28.1	20.4	25.4
	10回投与	29.0	33.4	37.8	19.1	27.4	27.0

後増大するが1時間頃に縮小が見られるほかは大なる変化がない。而して

胞体核比は食後しばらくは投与回数の如何に拘らず近似の値を示すが、3時間になると1回投与と連続投与とは差異を現わし、12時間で再び相接近する。(表7).

a) 細胞質の微細構造.

糖原.

3—6時間頃に多く、これを過ぎると減少するが、この動きは1回投与よりも連続投与の方がより著明である.

脂肪.

給食後30分で小葉末梢部に相当量認められ、漸次中心部に向って増量し、3—6時間を頂点として減少する. しかし連続投与した時には次第に細胞内に蓄積し、給食前すでに多量の脂肪が見られる. この脂肪は給食すると間もなく著明に減少し、その後再び前の如き経過をとって増量する.

細胞質 RNA.

給食後網状となり、次いで塊状化を示すが、3—6時間後に再び網状となり、その後一旦塊状形成の傾向をみせた後、次第に網状からビマス状に移る. 連続投与ではこの食後の塊状化は6時間頃まで続くが、12時間では網状となる.

ミトコンドリア.

1回投与では食後僅かに太くなり、桿状又は糸状から顆粒形の増数をみせ、垂鈴、連珠形等多様な形状を呈する. 併し12時間頃には桿状形が多数を占め、一昼夜後には細い長短桿状に糸状、連珠形の少数が散見する. これに反し連続投与では食前已に太い桿状を呈し、食後はその増数と共に太さを減じ、その後は顆粒化への傾向をみせる. 併し12時間後には概ね元の様相にかえる.

b) 核の微細構造.

1回投与時のDNAは明らかな網目を呈し、3時間頃では核周辺部に密網を作り、中心部は幾分疎となるため明視度が高まる. 更に6時間後でも核周辺部に扁する傾向を示すが、中心部にては網目は明らかとなる. 此の傾向は1昼夜までも少しく軽減しつつ続く、連続投与時でも略々同様の傾向を示し、終始整った網目を保つ.

次に仁は1回投与では給食後稍々大きくなり、且つ増数するが、12時間にて初めて小型のものが現われる. 併しRNAの染色性は強く、24時間でもなお相当の色調を示す. 連続投与時では食前食後を通じ仁には著変を認めない(図4, 5, 6, 15, 16).

之を要するに脂質食を与えた時の肝細胞の変化の特徴は、細胞並びに核の大きさが1回投与と連続投与の別なく、食後増大し1時間後に一度縮小した後再び増大を示す事である。他方核微細構造に於いては給食後 DNA の凝集傾向は著明でなく、全般に整った網目をなしており、また仁は中等大で多くは核周辺部に存し、給食後の増数及び縮小等は殆んど見られない。

C. 蛋白質投与群.

細胞容積は1回投与では給食後一時増大を示すが、短時間にて給食前の大きさに帰えり、その後再び増大し、12時間では食前の大きさに復帰している。連続投与では給食前著明の縮小を示し、食後は急激に増大し3時間頃が恐らく最高で、のち再び縮小するが12時間後にも未だ給食前には帰らない。

表 8. 細胞と核の断面の面積 (μ^2).

		給食後の時間					
		前	½	1	3	6	12
細胞断面積	1回投与	127	136	130	136	141	132
	5回投与	96	120	129	140	123	105
	10回投与	80	123	130	132	120	93
核断面積	1回投与	29.6	31.5	30.3	32.4	32.9	31.5
	5回投与	27.5	30.6	32.1	33.5	28.6	28.0
	10回投与	26.0	30.5	34.1	36.8	28.6	26.7
胞体核比	1回投与	30.3	30.1	30.3	31.2	30.4	31.3
	5回投与	40.1	34.2	33.1	31.4	30.2	36.3
	10回投与	48.1	32.6	35.5	38.6	28.2	34.9

次に核容積は1回投与では給食後直ちに増大し、のち一時縮小するが、再び増大し6時間以後に於いて縮小する。連続投与の場合には給食前に縮小しているだけ食後の増大が目立ち、3時間でかなりの大きさに達する。そののち核は縮小の一途をたどり、12時間で略々食前に近い大きさとなる。従って胞体核比は1回投与では食後も食前と大なる差異を認められないが、たゞ連続投与特に10回例では食前非常に高く、その後の変動も甚だしい。

a) 細胞質の微細構造.

糖原.

1回投与では給食後3時間頃から出現し、6時間を過ぎると減少するが、12時間でもなお少量認められる。連続投与にても3時間頃に現われるが、極めて微量で、その後も増量することなく散在性に認め得る程度で、12時間では消失している。

脂肪.

全例に殆んど認めなかった。

細胞質 RNA.

給食後網状から塊状形に移るが、比較的早く 3—6 時間で再び網状となり、次第に淡染して、やがて給食前のピマン状に帰える。但し連続投与では塊状形は 6 時間頃まで著明である。

ミトコンドリア.

給食により増数するが、あまりその太さを増さず、比較的繊細な糸状乃至桿状である。併し 3 時間頃には一時顆粒形が増数し、6 時間では早くも減少し桿状、糸状形が増加している。連続投与の場合は食前すでにミトは概ね粗大な顆粒と化している。然るに給食後は速に減数し、他面には桿状、糸状形が現われ、3 時間頃に顆粒形がみられその数も増す。6 時間では顆粒形は再び減じ、桿状形が主となり、次いで 12 時間後にはこれらは著明に減数し、略々食前の如き粗大顆粒が首位を占める。

b) 核 の 微 細 構 造.

1 回投与時の核 DNA は初め全部に互り比較的粗い網目をなしているが、1 時間頃には核周辺部に密網を作り、ために中心部が稍々明視性となる。併しこの密網は解けて 3 時間頃には全般的に整った網目を作り、その後 6 時間には再び DNA は核周辺部に凝集の傾向を示し、核膜内面にも小塊をなして附着しているを見る。そののち凝集傾向は軽減しつつ次第に平等な網目をなす。連続投与では核 DNA は給食前すでに凝集して小塊を作り、特に核膜内面に多く附着している。しかるに給食後にはその凝集が軽減し、核周辺部に明らかに網目をみせ、爾後 1 回投与の如き経過をたどるが、時間の進むに従い DNA の凝集傾向は次第に強くなる。

次に仁は給食後一時その大きさを増すが、RNA の染性には殆んど変化は見られない。併し 3 時間を過ぎると仁に縮小すると共に増数し、而も核周辺乃至核膜内面に接着して見られることが多く、またその RNA の染性の増強が見られる。かくて 12 時間頃ではすでに仁もその数を減ずる一方、稍々大きさを増している。以上は 1 回投与であるが、連続投与の場合は給食前仁は数個を算し、且つ小型で屢々核膜に接して存在する。給食後仁は一旦減数し、稍々肥大の傾向を示すが、すでに 1 時間頃から再び小型となり、その後はこの状態がつづく (図 7, 8, 9, 17, 18)。

要するに蛋白食を与えた時の肝細胞の変化の特徴は、細胞の大きさが食前は投与回数の多いもの程小さいが、給食 3 時間後頃になるとほぼ同じ大き

となることと、殆んど全例に於いて胞体に脂肪を認めなかったことである。また連続投与の場合には食前に於いてマイトが減数しており、且つ普通給食時に認め得ない粗大顆粒となっているが、食後は著明な形態変化を示し、尚よく機能的動態を現わす。一方核では糖質食、脂質食に見る如き給食後の縮小は殆んど認められず、むしろ著明な肥大が連続投与時に見られる。而して核微細構造を観るに、DNA の凝集傾向の鮮かなること、及び仁は給食後の縮小、増数が顕著であることは特筆に値する。

III. 総括的結語.

3 栄養素を単独に投与した場合には、いずれも給食後肝細胞では細胞質は勿論その核に於いても亦明らかな変化を示す。今その特徴とする所見を挙げるに、先ず1回投与の糖質食では核は縮小し、DNA は細い網目をなし、仁はかなり大型で RNA は淡染する。脂質食の1回投与でも同じく核は一旦縮小するが、これは急速に回復し、むしろ食前を上回りのち旧に復する。また DNA は同じく網目を作るが、前者に比し粗い。一方仁は少しく増数し、RNA は染色性が強くなるほかには、変化がみられない。最後に蛋白食の1回投与では前2群と異なり、核は増大する傾向が強いが、これはかなり早期に回復する。また DNA は凝集する傾向が著しく、核は一般に明視性である。そのほか仁の増数及び縮小が目立つ等は明らかな特色と云える。

次に連続投与の場合には、食前すでに各群に特徴が現われている。即ち糖質食では DNA の網目は小さく、仁は数が少なく大型である。また脂質食では DNA の網目は整然としており、仁はあまり大きくない。然るに蛋白食では DNA は強く凝集し、仁は小型で数が多い。このほか1回投与の食後変化がこれに混在していることが多い。これは相次ぐ栄養素のみの連続投与のために、食後変化の重複に因る結果が食前に現われたものと考えられる。次に同一飼料を投与すれば、各群ともに肝細胞核は先ず一様に変化を起し、1時間乃至3時間頃には夫々に特有の所見を現わしている。此の際の変化は1回投与時にも見たものではあるが、それが更に高度に発現する。これは各栄養素の消化、吸収に伴う肝細胞の態度を示すものであることは論を俟たない。

之を要するに、

1. 糖質食では細胞の肥大が強く起るに反して核は縮小し、また核構造よりみて各群中最も機能的表現に乏しい。而して仁は比較的大型で核中心部にあり、仁物質の貯溜が考えられる。此の場合特に連続投与では主とし

て肝細胞では糖質のみが代謝されていることは想像される。即ちこれ等の所見は糖質代謝時の特色と云えよう。なお細胞質でも RNA はこのとき網状で淡染していることと照合すれば蛋白合成の低調なることが窺われる。

2. 之と逆に、蛋白食投与時には最も強い核の肥大が見られ、DNA は凝集して小塊を形成し、特に核膜内面に多い。一方仁は小型となると同時に増数し、且つ核周辺部に扁在の傾向がある。なおこの時の仁 RNA は強い染色性を有する。此等の所見は細胞質にもみられる RNA の塊状化、染色性の増強と相俟って、細胞に於ける蛋白代謝の旺なることが推定される。

3. 次いで、脂質食の所見は前 2 群の中間にあって、細胞は脂肪の蓄積と共に肥大し、核も稍々増大するが、内部構造は著変を示さず、仁は中等大で核周辺部にある。このとき細胞質 RNA は塊状化し、比較的長くその状態がつづく。又胞体が脂肪滴で充満するとき、核はその圧迫によって変形するけれども、その大きさは殆んど変わらず、反って増大するもののあることより、糖質食投与時に見られる核の縮小は単なる糖原蓄積による機械的理由に起因するものでないことが考えられる。

更に脂質食、蛋白食群に於いて、食後30分で核に相当の増大が見られるが、此の時期は胆汁分泌の盛に行われるべき時であり、萩原が胆汁分泌促進剤の投与によって肝細胞核の肥大を報告したことより見ても胆汁分泌に關聯の深い事が想像される。而して糖質食投与において此の増大が見られず、反って縮小することは多量の糖質の投与が胆汁分泌を抑制すると云う事実と考え合せ、又糖質の吸収が早期に行われ得る事からも首肯される。

附 記

糖質、脂質、蛋白質の 3 栄養素を単独に投与する事は、観点を変えると他の 2 栄養素の欠乏を招来することになる。従ってこの時の諸変化にはこれら栄養素の欠乏という因子の加重を考慮されねばならない。此処に於いて人工基本食中に含まれる栄養素の一を特に量を高めた飼料を作製して投与した実験をこゝに追記する。

余は此の目的の為に、1. 基本食中のカゼインを80%有する高蛋白食、2. クズ粉90%を有する高糖質食、3. 肝油の代りに豚脂60%を有する高脂質食を作り、これをラットに10日間毎日定時に一回与え、最終給食前及び給食後30分、1, 3, 6, 12時間後に取材し、所定の方法により標本を作製した。

所 見

1. 高蛋白食投与、核容積(表9)は食後間もなく増大を示し、3時間

で相当の域に達し、12時間では食前の大きさに帰っている。このときの胞体核比は著明な変動を示さず、給食前稍々高位にあったもの

表 9. 核の断面の面積 (μ^2).

		給 食 後 の 時 間					
		前	½	1	3	6	12
核断面積	蛋白食	29.8	32.1	32.7	34.4	34.2	30.9
	糖質食	28.8	28.5	26.8	23.7	23.1	26.4
	脂質食	30.0	31.5	28.8	30.8	30.4	30.0
胞体核比 %	蛋白食	33.4	34.5	33.6	32.2	30.5	32.1
	糖質食	33.8	28.9	24.5	17.3	15.9	26.7
	脂質食	29.4	32.9	29.8	26.5	24.3	27.7

が食後6時間に向って徐々に減少するが、その後再び上昇する。次に核 DNA は給食前すでに凝集傾向あり、核周辺部に密網を作り、中心部は粗く明視性である。この網目は給食により中心部に向ってのび、而もやゝ細くなるため中心部の明視性は一時低下するが、6時間頃では再び DNA 網は核周辺部に密となり、中心部は明視性を帯びる。一方仁は給食により増数を示し3時間頃には中心部に近く肥大したものを見ること多いが、のちには再び大型を見ない。但し RNA 染性は総じてこの場合に良好である(図 10)。

2. 高糖質食投与。核容積(表 9)は食後逐時縮小を示し、12時間頃回復の徴を見せている。また胞体核比は給食後急速に低値を示し 3—6 時間頃は極度に低く、後12時間で相当回復している。次に核 DNA は給食前分散して細かい網目を形成し、核は一般に暗調である。之が給食後 3—6 時間頃になって稍々網目粗大となり、特に中心部が明視性を帯びる。一方仁は給食前比較的大型で核中心部にあること多いが、給食後は更に肥大する。併し3時間頃には少しく小さくなり、増数を示すものもあるが、12時間で殆んど食前と大差ない状態にかえる(図 11)。

3. 高脂質食投与。核容積(表 9)は3群中最も変動に乏しく、食後増大した後1時間頃に縮小が見られるが、3—6時間で殆んど食前の大さとなり、その後も著しい増減を示さない。胞体核比は3—6時間に低値を示す。次に核 DNA は比較的整った網目を作り、給食後も強い凝集傾向を示さず、6時間頃に稍々網目が粗くなる程度である。また仁は給食前中等大で核中央部にあることが多く、食後も増大せず 3—6 時間頃に増数の傾向がある。RNA 染性は全般を通じて比較的良好である(図 12)。

総括。以上の所見から、高蛋白食投与時の肝細胞核の所見は、蛋白食投与時に類似している。即ち DNA は給食によって核周辺部に扁平し、且つ

凝集する傾向を強く見せ、従って核中心部は明調である。また仁は概ね小型で数多く、その RNA 染性は強い。次に高糖質食投与時は DNA は一般に万遍なく分布し、核は暗調である。このとき仁は給食後稍々その増大を見せるが、増数は殆んどない。此の所見は恰も糖質食投与時に酷似している。最後に高脂質食投与時は DNA は網目稍々粗く、給食後の変動は殆んど現われない。仁も食前食後を通じ中等大で一時増数の傾向を見るに過ぎない。此の事は脂質食投与時に認めた所見である。

之を要するに、前記の単独投与時に得た所見は、たとえ部分的飢餓と言う条件の重積の惧がないとはしないが、尚且つ夫々の負荷食餌による肝細胞核の変化の特色を十分に示したものである事が、この追試実験の結果から明らかである

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に深く感謝の意を表する。

Author's Abstract.

1. An artificial basic diet which was composed of various nutrients at the right mixture was given to rats to see how nucleic changes reacted to the changes of the liver cytoplasm after feeding and the following results were obtained.

The nucleus rapidly enlarged after feeding, but became smaller when the cytoplasm was filled with glycogen and later returned to its original size.

The DNA in the nucleus is at first distributed quite evenly throughout and forms a relatively fine network, but after feeding the center part of the network becomes loosened and inclines to edge to the side. Therefore, the center part becomes clear. Furthermore, the DNA shows a tendency to gather together. Early after feeding the nucleolus fattens and shortly later increases in number and becomes smaller and comes nearer to the nuclear membrane.

2. When rats are kept in hunger the nucleus gradually becomes smaller, but after a certain period, that is, after the fifth day it again becomes to enlarge. The distribution of the network of nuclear DNA gradually loosens and after the fifth day they gather along the inner surface of the nuclear membrane and the center part of the nucleus becomes quite clear. The nucleolus gradually becomes smaller and does not increase in number. When they are fed with the basic diet after being kept in hunger for 5 days, the appearance of various changes seen in the cytoplasm are delayed and prolonged in comparison to those kept in hunger for just 24 hours. In the nucleus, too, it can be said that it

has the same tendency and when the findings comes nearer to those seen after 24 hour hunger it gives the same kind of changes as seen after that feeding.

3. When various nutritious nutrients are given separately: After a sugar diet the nucleus becomes extremely small and the intra-nuclear DNA network generally becomes fine in structure. The nucleolus shows a tendency to become big and fat, but the stainability of RNA is weak. After a fat diet the nucleus temporarily becomes large, but before long it becomes smaller than before and then gradually returns to its original size. The nuclear DNA is relatively loose and there is no obvious network and meagre in its change after feeding. The nucleolus are of medium size and there is no prominent increase in number or size.

3. After a protein diet the nucleus enlarges most rapidly among the three and the nuclear DNA gathers to the edge of the nucleus and shows a strong tendency together to gather. And the center of the nucleus is very clear. The nucleolus are of small type and increases in number and are around the surrounding edge or near the nuclear membrane. The stainability of RNA is quite strong.

4. When they are given strengthened protein, sugar or fat diet the findings are that in strengthened protein diet its findings are similar to that of ordinary protein diet, in strengthened sugar diet to sugar diet and in strengthened fat diet to those seen in fat diet.

文 献.

- Adami, G.**: Brit. med. J. 2 (1906). — **Altmann, H. W.**: Z. Krebsf. 58 (1952). — **Brachet, J.**: Enzymol. 10 (1941). — **Caspersson, T.**: Nature 143 (1939). — **浜崎幸雄**: 細胞核の生理と病理. 永井書店 1952. — **林 活次**: 日病誌. 38 (1949); 39 (1950). — **Leonard, L.**: Anat. Rec. 116 (1953). — **Peter, K.**: Arch. mikr. Anat. 53 (1898). — **佐藤泰造**: 日組録. 4 (1952). — **Schröter, G.**: Z. Zellforsch. 26 (1937). — **柴谷篤弘**: 科学. 19 (1949). — **Stenram, U.**: Exp. Cell. Res. 5 (1953). — **Stowell, R.**: Cancer 2 (1949). — **鈴木達夫**: 日組録. 7 (1955). — **田内 久**: 日病誌. 39 (1951). — **Verworn, M.**: Pflügers Arch. 51 (1891).

附 図 説 明.

附図は Carnoy 氏液固定, ピロニン-メチル緑染色をほどこし, Zeiss okul. 20×, obj. 100×, 筒長 160 mm とし, Abbe 氏描画器にて描写した.

図 1—12 は肝細胞核描画図で, 図 13—18 は顕微鏡写真である.

図 1. 糖質食 9 回投与後 24 時間.

図 2. 糖質食 10 回投与後 3 時間.

図 3. 全上 6 時間.

図 4. 脂質食 9 回投与後 24 時間.

図 5. 脂質食 10 回投与後 3 時間.

- 図 6. 全上 6 時間.
- 図 7. 蛋白食 9 回投与後 24 時間.
- 図 8. 蛋白食 10 回投与後 3 時間.
- 図 9. 全上 6 時間.
- 図 10. 高蛋白食 10 回投与後 6 時間.
- 図 11. 高糖質食 10 回投与後 6 時間.
- 図 12. 高脂質食 10 回投与後 6 時間.
- 図 13. 図 1 に全じ.
- 図 14. 図 2 に全じ.
- 図 15. 図 4 に全じ.
- 図 16. 図 5 に全じ.
- 図 17. 図 7 に全じ.
- 図 18. 図 8 に全じ.

Explanation of Plates.

The specimens here were fixed with CARNOY's solution and stained with pyronin-methyl green. They were microscoped with $\times 20$ ZEISS' ocular lens, $\times 100$ object lens and a 160 mm tube, and figures were obtained with the ABBE's apparatus.

Figs. 1 to 12 are sketches of the nuclei of the liver cells and figs. 13 to 18 are their microscopic pictures.

- Fig. 1. 24 hours after 9 sugar diets.
 - Fig. 2. 3 hours after 10 sugar diets.
 - Fig. 3. 6 hours after 10 sugar diets.
 - Fig. 4. 24 hours after 9 fat diets.
 - Fig. 5. 3 hours after 10 fat diets.
 - Fig. 6. 6 hours after 10 fat diets.
 - Fig. 7. 24 hours after 9 protein diets.
 - Fig. 8. 3 hours after 10 protein diets.
 - Fig. 9. 6 hours after 10 protein diets.
 - Fig. 10. 6 hours after 10 strengthened protein diets.
 - Fig. 11. 6 hours after 10 strengthened sugar diets.
 - Fig. 12. 6 hours after 10 strengthened fat diets.
 - Fig. 13. Same as fig. 1.
 - Fig. 14. Same as fig. 2.
 - Fig. 15. Same as fig. 4.
 - Fig. 16. Same as fig. 5.
 - Fig. 17. Same as fig. 7.
 - Fig. 18. Same as fig. 8.
-

13

14

15

16

17

18