SO₂ 曝露のニワトリ鼻粘膜分泌細胞に及ぼす影響

間島 雄一*・奥山 春枝**・Betsy G. Bang***

Effect of SO₂ on Nasal Secretory Cells in Chicken

Yuichi Majima

(Mie University)

Harue Okuyama

(Hokkaido University)

Betsy G. Bang

(The Johns Hopkins University)

Acini and goblet cells of the terminal one-third of the chicken maxillary choncha during exposure to moderate levels of SO₂ over time were studied histochemically. Numbers of luminal acinal cells containing intracellular glycoproteins were sharply reduced on the 1st, 7th and 14th days of 11.8 ppm SO₂ exposure, while goblet cell numbers were markedly increased during the exposure. Modifications of types of the intracellular glycoprotein were not observed in acinar cells. The increased goblet cells contained neutral glycoprotein predominantly on the 1st and 5th days of the exposure and then contained acid glycoprotein on the 7th and 14th days of the exposure. The modification of the intracellular glycoproteins had taken place in goblet cells within 2 days during the 5th and 7th day of the exposure.

粘液纖毛機能 (mucociliary function) は気道の感染防禦に重要な役割を果すと考えられている¹⁾。粘膜上皮纖毛の表層部には粘液層 (mucous blanket) があり吸入された細菌やウイルス等の異物、可溶性ガスはこの粘液層に捕えられ、又は溶解して粘液纖毛機能により下咽頭に送られそこで消化管に嚥下され消化される。この粘液層の存在は粘液纖毛機能が正常に働く為に必須と考えられており²⁾、粘液の物理化学的性状は少なからず粘液纖毛機能に影響を及ぼすと報告されている³⁾。ヒト鼻腔の粘液組成の約95%は水で残りの5%が固形成分であると云われており⁴⁾⁵⁾、後者の一主要構成成分が glycoprotein である⁶⁾。ヒトでは気道分泌液は気道粘膜上皮の杯細胞 (goblet cell) や分泌腺より産生され⁷⁾、これは他の脊椎動物に於いても同様と考えられる⁸⁾。従って気道粘膜上皮の分泌細胞の組織化学的、定量的検索により気道分泌液の定性的な変化を知ることにも可能と思われる。一方 SO₂ 曝露が粘液纖毛機能を低下させることは in vivo⁸⁾⁹⁾ や in vitro¹⁰⁾ で観察されてお

*三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 三吉康郎教授)

**北海道大学免疫科学研究所細胞免疫部門

***Department of Pathobiology, The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health.

り、疫学的には SO₂ 濃度の増加が気道感染の増加を伴うと云う報告¹¹⁾¹²⁾と併せて考えると興味深い。

本研究では SO₂ 曝露によるニワトリ上顎甲介の glycoprotein を含む分泌細胞を定量的に観察するとともに、同曝露が glycoprotein の性状に与える影響を経時的に観察した。又このような glycoprotein 産生細胞の定量的変化と SO₂ 曝露による粘液纖毛機能低下との関係も併せて検討した。

実験方法

動物：一定供給源より購入した一日令のホワイトレグホン種のニワトリを実験開始日迄飼育した。全実験期間を通じ水と飼料(Purina chow chicken mash diet)は自由に摂取可能とし、実験に際しては at random に各実験群に分けて用いた。

SO₂曝露：SO₂ 曝露は Wakabayashi らの方法に順じた⁸⁾。曝露チェンバー内の SO₂ 濃度は 1~2 回/日 modified West-Gaeke 法¹³⁾により測定した。表 1 は本実験の概要を示すが SO₂ 曝露は 1 日 16 時間の間歇曝露を実験数日間繰返した。SO₂ 濃度は 3.4, 11.8, 18.5 ppm を用い、組織標本採取は 27~29 日令に行なった。

粘液纖毛輸送時間の測定：測定方法は Wakabayashi らの方法⁸⁾に順じたが概略を記載する。ニワトリの頭部をホルダーに固定した後、鼻入口部に 10 μ l の無害色素 (McCormic Co. Baltimore, Maryland) を滴下し、色素が固有

鼻腔を通り上咽頭に粘液纖毛機能により輸送される時間を口蓋裂(ニワトリは口蓋裂を有している)を通して観察した。7 分を最長粘液纖毛輸送時間と定め、色素が 7 分経過後も上咽頭に出現しない場合には 7 分以上と記載した。平均値算出に際しては 7 分以上は 7 分として処理した。なお粘液纖毛輸送時間の測定は予定の SO₂ 曝露終了直後にニワトリの生きている状態で施行した。

組織標本の作成：粘液纖毛輸送時間測定後各ニワトリを断頭しその頭部正中部に矢状断を加え上顎甲介(maxillary concha)を明視下にした。固定液(4% 0.1 M paraformaldehyde-0.1 M phosphate at pH 7.2)中に 2 時間放置後、上顎甲介をその付着部より摘出し甲介の中央でその長軸に直角に切断 2 分した。切断した各甲介は固定液に 24 時間固定後脱水し、親水性 methacrylate (JB-4: Polysciences Inc., Warrington

表 1 実験の概要

Experiment no.	Category	Age of chickens (days)	No. of chickens	Duration of SO ₂ exposure		Concentration of SO ₂ (ppm)
				hours/day	days	
1	without SO ₂	27	6			
	with SO ₂	28	6	22	1	12.5
	with SO ₂	27	6	16	5	12.3 $\pm$ 1.4
2	without SO ₂	27	6			11.8 $\pm$ 1.2*
	with SO ₂	27	6	16	7	11.3 $\pm$ 0.9
3	without SO ₂	28	6			
	with SO ₂	28	6	16	14	11.8 $\pm$ 1.3
4	without SO ₂	28	6			
	with SO ₂	28	6	16	7	18.5 $\pm$ 2.5
5	without SO ₂	29	4			
	with SO ₂	29	4	16	7	3.4 $\pm$ 0.5

*Mean concentration of SO₂ in experiments 1, 2, and 3

図 1 組織化学的染色による glycoprotein の分類
Jones R.¹⁸⁾ より引用.

Pennsylvania)に包埋し, JB-4 microtome (Sorvall, Norwalk, Connecticut) で $2\mu\text{m}$ の連続切片を作成した. 手技詳細は文献¹⁴⁾¹⁵⁾を参照されたい.

分泌細胞の分泌顆粒中に含まれる mucus や細胞より放出された mucus の主成分は glycoprotein (epithelial glycoprotein) であり¹⁶⁾. 図 1 に示す如く大部分の epithelial glycoprotein は acid 又は neutral glycoprotein を含んでいると云われている¹⁷⁾¹⁸⁾. Acid glycoprotein は sialylated glycoprotein (sialomucin) と sulphated glycoprotein (sulphomucin) とに大別され¹⁹⁾, 前者はさらに sialidase により sialic acid の結合が切れて除かれてしまう sialidase sensitive sialomucin と sialidase に抵抗性の sialidase resistant sialomucin に分けられる²⁰⁾. Mucus の glycoprotein が PAS 染色陽性 (赤染) であることはよく知られているが Alcian Blue (AB) は mucus の acid glycoprotein を選択的に染色 (青染) する²¹⁾²²⁾.

Jones と Reid は AB-PAS 染色を AB の異った pH レベルで行ない, AB (pH 2.6)-PAS 染色では sialomucin, sulphomucin がともに AB に染色し, AB (pH 1.0)-PAS では sulphomucin のみが AB に染色すると報告している¹⁹⁾²²⁾. Spicer は sialidase digestion により sialidase sensitive sialomucin は AB-PAS 染色で AB に染色しなくなると述べている²⁰⁾. 以上の事実より AB-PAS 染色により epithelial glycoprotein の識別が可能と考えられる (表 2).

本実験で作成した連続切片は AB (pH 2.6)-PAS, sialidase digestion 後 AB (pH 2.6)-PAS, AB (pH 1.0)-PAS, H & E 染色を行なった. Sialidase digestion は切片上に sialidase (vibrio cholera neuramidase, 500 units/ml, Calbiochem-Behring Corp., La Jolla, California) の 0.4% CaCl_2 加蒸留水の 4 倍希釈液を滴下し 37°C で 24 時間 digest 後 AB-PAS 染色を行なった. なお本実験のニワトリ上顎甲介では AB (pH 1.0)-PAS で AB に染色する腺細胞 (acinar cell), 杯細胞はともに対照群, SO_2 群で全体の glycoprotein 産生細胞の 10% 以下であったが結果より除外した. 腺細胞, 杯細胞ではともに細胞内の glycoprotein は膜に被われた分泌顆粒として光学顕微鏡下に観察可能で, このような顆粒は杯細胞では acid 又は neutral のいずれかであり腺細胞の多くは両者の顆粒を含んでいた. 個々の分泌細胞が主としてどの種類の glycoprotein を含んでいるかを知る為に AB (pH 2.6)-PAS 染色で青又は青紫を呈する細胞は主として acid glycoprotein

表 2 AB-PAS 染色による細胞内 glycoprotein の染色

Jones R.¹⁸⁾より引用

Section	Stain	Group identified
1	AB-pH 2.6-PAS	All acid glycoprotein stains blue
2	Sialidase AB-pH 2.6-PAS	Sialylated glycoprotein resistant to sialidase and sulphated glycoprotein stain blue
3	AB-pH 1.0-PAS	Sulphated glycoprotein stains blue

を産生し、赤又は赤紫を呈する細胞は主として neutral glycoprotein を産生しているとした。Sialidase digestion 後 AB (pH 2,6)-PAS 染色で青又は青紫を呈する細胞は主として sialidase resistant sialomucin と sulphomucin を産生するものと思われる。そこで主として sialidase sensitive sialomucin を含む細胞数は acid glycoprotein を含む細胞数より主として sialidase

resistant sialomucin と sulphomucin を含む細胞数を減ずることにより得た。

分泌細胞の分類とカウントには光学顕微鏡 (×400) を用いた。上顎甲介の先端に近い全長の 1/3 を観察し、eye piece micrometer を用いて、観察した上顎甲介の長さを知り、2.4 mm の上顎甲介中に存在する細胞数 (細胞数/2.4 mm = Cell no./unit) として表現した。

結

ニワトリの鼻甲介は各固有鼻腔に 2 個ずつあり (maxillary, olfactory choncha) (図 2), その構造は単純で齧歯類の複雑な鼻甲介組織に比し極めてヒトの鼻腔の甲介に類似している。上顎甲介の表面は多列纖毛上皮に被われており杯細胞は粗に存在する。分泌腺は不分枝単一胞状腺で導管は上皮表面に開口している。SO₂ 曝露によりニワトリ上顎甲介先端部周辺が最も影響を受け易く、mucous blanket は上顎甲介基部より先端部に向かって移動することが知られている²³⁾ため、同部位を観察に用いた。SO₂ 曝露中、種々の程度の纖毛の消失、杯細胞の纖毛細胞との置換、glycoprotein を含む腺細胞の減少が観察された。これらの変化は上顎甲介外側に比し

果

内側では極めて軽度であった。

正常ニワトリ上顎甲介の分泌細胞 (表 3) : Glycoprotein を含む腺細胞数は甲介外側が内側に比し多かったが、内、外側ともに約 90% の腺細胞が主として acid glycoprotein を含んでいた。Sialidase sensitive sialomucin は外側の 79% の glycoprotein 産生細胞を、内側では 71% のそれを占めていた。図 3 は上顎甲介先端部の正常腺組織を示している。杯細胞数は非常に少なく、その 90% は sialidase sensitive sialomucin を含んでいた。

11.8 ppm SO₂ 曝露の分泌細胞に及ぼす影響 :

腺細胞 : 表 4 に示す如く上顎甲介外側の gly-

表 3 正常ニワトリ上顎甲介の分泌細胞数

	Acinar cell		Goblet cell	
	Outside*	Inside*	Outside*	Inside*
	Cell no./unit (%)† n	Cell no./unit (%) n	Cell no./unit (%) n	Cell no./unit (%) n
Total no. of cells containing glycoproteins	504.5 ± 120.0 25	326.5 ± 132.7 26	22.8 ± 10.9 25	28.9 ± 14.0 26
No. of cells containing predominantly acid glycoprotein	479.5 ± 118.1 25 (94.8 ± 6.3)	305.5 ± 131.5 26 (91.6 ± 11.9)	20.5 ± 10.2 25 (89.1 ± 7.8)	26.3 ± 14.3 26 (89.2 ± 16.4)
No. of cells containing mostly sialidase-sensitive sialomucin	399.9 ± 118.9 25 (78.9 ± 11.7)	216.9 ± 119.0 26 (70.6 ± 20.4)	19.8 ± 10.2 25 (86.3 ± 9.6)	24.1 ± 14.0 26 (81.6 ± 20.1)

* Outside or inside of maxillary concha.

† Number of secretory cells expressed as a percentage of the number of cells containing acid and/or neutral glycoprotein, plus standard deviation.

図2 ニワトリ頭部前頭断: 1; olfactory concha, 2; olfactory chamber, 3; septum, 4; maxillary concha, 5; sinus ostium, 6; sinus, 7; sphenopalatine cleft.

図3 ニワトリ上顎甲介の分泌細胞: AB (pH 2.6)-PAS, $\times 110$

図4 ニワトリ上顎甲介の分泌細胞(SO₂曝露後) AB (pH 2.6)-PAS, $\times 100$, SO₂曝露条件: 11.8 ppm, 16時間/日, 14日間.

coprotein を含む腺細胞数は SO₂ 曝露5日目を除き SO₂ 曝露1, 7, 14日目に対照群に比し有意の低下を示した(図4). Acid glycoprotein を含む腺細胞数, sialidase sensitive sialomucin を含む腺細胞数はともに glycoprotein を含む腺細胞数 (total number of cells containing glycoprotein) と同様の傾向を示した. このことは 11.8ppm SO₂ 曝露は glycoprotein 産生腺細胞数の有意の減少を起こしたが細胞内 glycoprotein の質には有意の影響を示さなかったことを示唆している. なお上顎甲介内側の glycoprotein を含む腺細胞数, 及び glycoprotein の質には SO₂ 曝露は有意の変化を示さなかつ

た.

杯細胞: 表5の如く上顎甲介外側の glycoprotein を含む杯細胞数は14日間の SO₂ 曝露期間中対照群に比し有意の増加傾向を示し, SO₂ 曝露1, 5, 7, 14日目には acid glycoprotein を含む杯細胞も有意に増加した. しかし曝露5日目では glycoprotein を含む杯細胞のうちその半数以下が acid glycoprotein であり, このことは neutral glycoprotein が5日目の細胞数の増加の主役を成していると考えられる(図5). 一方曝露7日目, 14日目には acid glycoprotein を含む細胞が glycoprotein を含む細胞の大部

表4 ニワトリ上顎甲介外側の腺細胞数

	Duration of exposure (days)	Without SO ₂		With SO ₂		Significant difference
		Cell no./unit	n	Cell no./unit	n	
Total no. of cells containing glycoproteins	1	501.9±111.7	5	304.3± 44.0	6	p<0.005
	5	501.9±111.7	5	357.6±120.3	6	not sig.
	7	532.0±160.4	6	318.4± 74.5	6	0.01 <p<0.02
	14	451.3± 86.4	5	282.6±148.5	6	0.025<p<0.05
No. of cells containing predominantly acid glycoprotein	1	427.6± 69.4	5	264.4± 39.4	6	p<0.005
	5	427.6± 69.4	5	311.6±109.2	6	not sig.
	7	530.9±156.4	6	304.2± 77.9	6	0.01 <p<0.02
	14	417.7± 77.6	5	268.3±145.5	6	not sig.
No. of cells containing mostly sialidase-sensitive sialomucin	1	335.3± 64.6	5	222.0± 38.4	5	p<0.005
	5	335.3± 64.6	5	259.5± 99.6	5	not sig.
	7	428.7±140.0	6	263.3± 64.4	6	0.025<p<0.05
	14	344.3± 84.3	5	221.5±149.3	6	not sig.

表5 ニワトリ上顎甲介外側の杯細胞数

	Duration of exposure (days)	Without SO ₂		With SO ₂		Significant difference
		Cellno./unit	n	Cell no./unit	n	
Total no. of cells containing glycoproteins	1	13.6± 7.5	5	53.9±32.0	6	0.025<p<0.05
	5	13.6± 7.5	5	72.9±16.3	6	p<0.005
	7	29.0±12.3	6	104.0±24.3	6	p<0.005
	14	23.4± 7.0	5	102.2±32.2	6	n<0.005
No. of cells containing predominantly acid glycoprotein	1	11.9± 6.8	5	34.4±22.2	6	not sig.
	5	11.9± 6.8	5	33.3±12.5	6	p<0.005
	7	27.4±11.2	6	99.5±25.7	6	p<0.005
	14	19.7± 6.6	5	78.5±34.2	6	0.01<p<0.02
No. of cells containing mostly sialidase-sensitive sialomucin	1	11.9± 6.8	5	31.4±13.9	5	0.02<p<0.025
	5	11.9± 6.8	5	32.7±12.9	5	0.01<p<0.02
	7	26.3±10.3	6	95.6±30.3	6	p<0.005
	14	18.9± 6.0	5	77.2±35.3	6	p<0.005

分を占めていた。Acid glycoprotein の大部分は sialidase sensitive sialomucin であった。なお上顎甲介内側の glycoprotein を含む杯細胞数及び glycoprotein の質には SO₂ 曝露は有意の変化を示さなかった。

3.4, 11.3, 18.5ppm SO₂ 曝露の分泌細胞に及ぼす影響：

腺細胞：上顎甲介外側で glycoprotein を含む腺細胞数は 3.4ppm SO₂ 曝露では有意の変

化を示さず 11.3ppm SO₂ 曝露で対照群に比し有意の減少を示した。11.3 と 18.5ppm との間には dose response は認められなかった。なお細胞内 glycoprotein の質にはいずれの SO₂ 濃度に於いても有意の変化は認められなかった(表6)。

杯細胞：上顎甲介外側で glycoprotein を含む杯細胞は 3.4ppm SO₂ 曝露では対照群に比し有意の増加を認めず 11.3ppm SO₂ 曝露で有

表 6 SO₂ 曝露濃度が上顎甲介外側腺細胞数に及ぼす影響 (曝露 7 日目)

	Concentration of SO ₂ (ppm)	Without SO ₂		With SO ₂		Significant difference
		Cell no./unit	n	Cell no./unit	n	
Total no. of cells containing glycoproteins	3.4	443.5± 71.0	4	369.4± 88.9	4	not sig.
	11.3	532.0±160.4	6	318.4± 74.5	6	0.01 <p<0.02
	18.5	576.2± 72.5	5	332.5±113.4	4	0.005<p<0.01
No. of cells containing predominantly acid glycoprotein	3.4	433.5± 75.7	4	361.0± 93.8	4	not sig.
	11.3	530.9±156.4	6	304.2± 77.9	6	0.01 <p<0.02
	18.5	568.3± 75.9	5	322.5±111.5	4	0.005<p<0.01
No. of cells containing mostly sialidase-sensitive sialomucin	3.4	382.7± 86.8	4	265.2± 68.8	4	not sig.
	11.3	428.7±140.0	6	263.3± 64.4	6	0.025<p<0.05
	18.5	487.2± 85.8	5	273.5± 86.3	4	0.005<p<0.01

表 7 SO₂ 曝露濃度が上顎甲介外側杯細胞数に及ぼす影響 (曝露 7 日目)

	Concentration of SO ₂ (ppm)	Without SO ₂		With SO ₂		Significant difference
		Cell no./unit	n	Cell no./unit	n	
Total no. of cells containing glycoproteins	3.4	25.6±11.7	4	64.9± 4.6	4	not sig.
	11.3	29.0±12.3	6	104.0±24.3	6	p<0.005
	18.5	21.5± 8.5	5	54.3±20.9	4	0.025<p<0.05
No. of cells containing predominantly acid glycoprotein	3.4	23.5±10.3	4	54.7±33.0	4	not sig.
	11.3	27.4±11.2	6	99.5±25.7	6	p<0.005
	18.5	18.8± 6.9	5	30.9±29.7	4	not sig.
No. of cells containing mostly sialidase-sensitive sialomucin	3.4	21.3±11.2	4	53.4±32.6	4	not sig.
	11.3	26.3±10.3	6	95.6±30.3	6	p<0.005
	18.5	18.2± 6.9	5	29.0±29.4	4	not sig.

図 5 ニワトリ上顎甲介外側に於ける SO₂ 曝露後の杯細胞の変化: ●—●; 総杯細胞数, ●—●; Acid glycoprotein を含む杯細胞数, SO₂ 曝露条件: 11.8 ppm, 16時間/日.

意の増加を認めた. Sialidase sensitive sialomucin の増加が杯細胞数の増加に大きく関与していると思われる (表 7). 上顎甲介内側では杯細胞数の個体差が大で一定の傾向は認められなかった.

11.3 ppm SO₂ 曝露の粘液纖毛輸送時間に及ぼす影響:

粘液纖毛輸送時間は SO₂ 曝露により曝露 1 日目より曝露前の値に比べ有意に増加 (輸送機能は有意に低下していることを意味する) し, 4 日目に最大値を示し, 曝露 5 日目には曝露前の値に向って回復傾向を示し 6 日目には再び増加した (図 6). 既に示した如く上顎甲介外側の glycoprotein を含む腺細胞数は曝露 1 日目に対照群に比し有意の減少を示し, 5 日目に回

側面に最も強く接すると云われている³⁰⁾が 11.8 ppm SO₂ 曝露により glycoprotein を含む腺細胞数は同部位で有意に低下した。この現象は本来の腺細胞数が減少したと云うよりはむしろ SO₂ 刺激により腺細胞内の glycoprotein の放出と産生とのバランスがくずれ、過度に glycoprotein が腺細胞内より放出されてしまった結果と思われる。しかし SO₂ 曝露 5 日目で腺細胞数が対照値に回復を示し、7 日目には再度有意に減少する如く、この現象は容易に可逆性を持つものと考えられる。Jones と Reid³¹⁾ はラット気管の分泌細胞（主に杯細胞）が短期間の tobacco smoke 曝露により有意に減少したと報告しているが一方、長期 SO₂ 曝露や有害ガスによる分泌腺の肥大の報告は多く²⁶⁾²⁸⁾、又この状態は気道の慢性炎症像 (chronic bronchitis) に類似していると云われている³²⁾。Glycoprotein を含む腺細胞の減少と増加又は肥大がいかなる時点でいかなる機序で変換するのかを知ることは慢性炎症の発生機序を組織学的に知る上でも興味深い。

腺細胞では杯細胞にみられる如き細胞内の glycoprotein の変化は 14 日間の SO₂ 曝露中認められなかった。我々の一連の実験で Okuyama ら¹⁴⁾はニワトリの上顎甲介採取と同時にその気管を採取し、SO₂ 曝露の気管に対する影響をみているがニワトリ気管では 11.8 ppm SO₂ 曝露により acid glycoprotein を含む腺細胞は増加し、neutral glycoprotein を含むそれは減少したと報告している。このような同一ニワトリに於ける鼻腔と気管との分泌腺の SO₂ に対する反応の解離は杯細胞に於いても同様に鼻腔では acid, neutral glycoprotein を含む杯細胞が SO₂ 曝露によりともに増加したが、気管¹⁴⁾では acid glycoprotein を含む杯細胞が増加し、neutral glycoprotein を含むそれが減少した。以上より鼻腔と気管とは外界の刺激に全く異なった反応を示すことが示唆される。

SO₂ 曝露による粘液纖毛輸送機能の低下と曝露数日目に於ける回復傾向、そして再び出現す

図 8 ニワトリ上顎甲介に於ける tethering phenomenon: AB (pH 2.6)-PAS, ×400, SO₂ 曝露条件; 11.8 ppm 16時間/日, 7日間。

る低下傾向の 2 峰性パターンはニワトリ鼻腔の外界の異常環境に順応しようとする homeostasis として報告されてきた⁸⁾³³⁾。最も外界刺激を受け易いニワトリ上顎甲介外側の腺細胞数が同様の 2 峰性パターンを示したことは両者の密接なる関係を暗示するかに思える。

Bang と Bang³⁴⁾ は脱水状態のニワトリ上顎甲介では粘液纖毛輸送は停止し、腺細胞より mucous blanket に連続する粘液の帯 (tethering phenomenon) を組織学的に観察し、粘液纖毛輸送機能の低下の原因になることを示唆している。SO₂ 曝露に於いてもこのような状態は組織学的に散見されている (図 8)。一方 Majima⁹⁾らは短期間 SO₂ 曝露によるニワトリの鼻腔粘液の物理学的性状を in vivo, in vitro で検索し SO₂ 曝露による粘液纖毛輸送機能の低下は粘液そのものの粘性又は弾性の変化によるものではなく、Bang と Bang の提唱する tethering phenomenon や mucous blanket の sol 層の減少等の “in vivo 因子” が重要な役割を成しているとしている。従って SO₂ 曝露による glycoprotein を含む腺細胞の減少や杯細胞の増加、杯細胞内の glycoprotein の質の変化は mucous blanket の物理学的性状の変化に影響を及ぼさないように思われる。Glycoprotein を含む腺細胞数の低下が粘液纖毛輸送機能の制御機構の一つと考えられる “in vivo 因子” といかなる関連を持つかは今後の研究課題と考える。

結 語

1. 11.8ppm SO₂ 曝露によりニワトリ上顎甲介外側の glycoprotein を含む杯細胞数は有意に増加した。
2. 11.8ppm SO₂ 曝露により増加した杯細胞は曝露5日目まで主として neutral glycoprotein を産生し、曝露7日目には acid glycoprotein を産生した。
3. 11.8ppm SO₂ 曝露によりニワトリ上顎甲介外側の glycoprotein を含む腺細胞数は有意に減少した。
4. 鼻粘膜と気管粘膜上皮の分泌細胞の SO₂ 曝露に対する反応には解離のあることが示唆される。

御校閲を賜った三吉康郎教授ならびに御懇篤な御批判をいただいた坂倉康夫助教授に深謝いたします。本研究は著者が Johns Hopkins 大学, Department of Pathobiology に在席中, Frederik B. Bang 教授のもとで行なったものである。

文 献

- 1) Bang FB, Foard MA: Experimentally induced changes in nasal mucous secretory systems and their effect on virus infection in chickens. II. Effect on absorption of Newcastle disease virus. J Exp Med 130: 121~140, 1969.
- 2) Sáde J, et al: The role of mucus in transport by cilia. Am Rev Respir Dis 102: 45~52, 1970.
- 3) Shih CK, et al: Effect of nondializable solids concentration and viscoelasticity on ciliary transport of tracheal mucus. Am Rev Respir Dis 115: 989~995, 1977.
- 4) Proetz WF: Essays on the applied physiology of the nose. St. Louis, Annals Publishing Company, 1953.
- 5) 坂倉康夫, 他: 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究. 耳鼻臨床 73: 1729~1736, 1980.
- 6) Jeffery PK: Structure and function of mucus-secreting cells of cat and goose airway epithelium. Ciba Found Symp 54: 5~20, 1978.
- 7) McCarthy C, Reid L: Intracellular mucopolysaccharides in the normal human bronchial tree. QJ Exp Physiol 49: 85~94, 1964.
- 8) Wakabayashi, et al: Mucociliary transport in chickens infected with Newcastle disease virus and exposed to sulfur dioxide. Arch Environ Health 32: 101~108, 1977.
- 9) Majima Y, et al: Mechanism of slowing of mucociliary transport induced by SO₂ exposure. in preparation.
- 10) Dalhamn T: Mucus flow and ciliary activity in trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritant gases (SO₂, NH₃, HCHO): A functional and morphologic (light microscopic and electron microscopic study) with special reference to technique. Acta Physiol Scand (Suppl 123) 36: 1~161, 1956.
- 11) French JG, et al: The effect of sulfur dioxide and suspended sulfates on acute respiratory disease. Arch Environ Health 27: 129~133, 1973.
- 12) 坂倉康夫: 大気汚染と気道感染. 気食会報 25: 259~266, 1974.
- 13) Taft RA: Selected methods for the measurement of air pollutants. In: Environmental Health Series: Air pollution, M. Storlazzi and S. Hochheiser, eds., U. S. Public Health Service, Publication No. 999-AP-11, Cincinnati, 1965.
- 14) Okuyama H, et al: Quantitative histological changes produced in the tracheal mucosa of chickens by the inhalation of low concentrations of sulfur dioxide. J. Environ Sci Health C13:

- 267~300, 1979.
- 15) Higuchi S, et al : Histochemical demonstration of enzyme activities in plastic and paraffin embedded tissue sections. *Stain Technol* **54** : 5~12, 1979.
 - 16) Clamp JR : Mucus in health and disease. *Adv Exp Med Biol* **89** : 1~15, 1977.
 - 17) Hafez ESE : Functional anatomy of mucus-secreting cells. *Adv Exp Med Biol* **89** : 19~38, 1977.
 - 18) Jones R : The glycoproteins of secretory cells in airway epithelium. *Ciba Found Symp* **54** : 175~188, 1978.
 - 19) Jones R, Reid L : The effect of pH on Alcian Blue staining of epithelial acid glycoproteins. I. Sialomucins and sulphomucins (singly or in simple combination). *Histochem J* **5** : 9~18, 1973.
 - 20) Spicer SS, Warren L : The histochemistry of sialic acid containing mucoproteins. *J Histochem Cytochem* **13** : 135~137, 1960.
 - 21) Scott JE : The chemical and histochemical properties of Alcian Blue. I. The mechanism of Alcian Blue staining. *Histochemie* **4** : 73~85, 1964.
 - 22) Jones R, Reid L : The effect of pH on Alcian Blue staining of epithelial acid glycoproteins. II. Human bronchial submucosal gland. *Histochem J* **5** : 19~27, 1973.
 - 23) Bang BG : The surface pattern of nasal mucosa and its relation to mucous flow—a study of chicken and herring gull nasal mucosae. *J Morphol* **109** : 57~72, 1961.
 - 24) Bang BG, Bang FB : A comparative study of the vertebrate nasal chamber in relation to upper respiratory infections. *Bull Johns Hopkins Hosp* **104** : 107~149, 1956.
 - 25) Bang BG : The mucous glands of the developing human nose. *Acta Anat* **65** : 391~415, 1966.
 - 26) Lamb D, Reid L : Mitotic rates, goblet cell increase and histochemical changes in mucus in rat bronchial epithelium during exposure to sulfur dioxide. *J Path Bact* **96** : 97~111, 1968.
 - 27) Goldring P, et al : Pulmonary effects of sulfur dioxide exposure in the Syrian hamster. I. Combined with viral respiratory disease. *Arch Environ Health* **15** : 167~176, 1967.
 - 28) Spicer SS, et al : Effect of chronic sulfur dioxide inhalation on the carbohydrate histochemistry and histology of canine respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* **110** : 13~24, 1974.
 - 29) Jones R, et al : Goblet cell glycoprotein and tracheal gland hypertrophy in rat airways : The effect of tobacco smoke with or without the anti-inflammatory agent phenylmethyloxadiazole. *Br J Exp Pathol* **54** : 229~239, 1973.
 - 30) Bang BG, Bang FB : Experimentally induced changes in nasal mucous secretory systems and their effect on virus infection in chickens. I. Effect on mucosal morphology and function. *J Exp Med* **130** : 105~119, 1969.
 - 31) Jones R, Reid L : Secretory cell hyperplasia and modification of intracellular glycoprotein in rat airways induced by short exposure to tobacco smoke, and the effect of the antiinflammatory agent phenylmethyloxadiazole. *Lab Invest* **39** : 41~49, 1978.
 - 32) Reid L : An experimental study of hypersecretion of mucus in the bronchial tree. *Br J Exp Pathol* **44** : 437~445, 1973.
 - 33) 鶴飼幸太郎 : 鼻粘液纖毛恒常性機構. *日耳鼻* **83** : 1600~1609, 1980.
 - 34) Bang BG, Bang FB : Responses of upper respiratory mucosae to dehydration and infection. *Ann NY Acad Sci* **106** : 625~630, 1963.

別冊請求先 : 間島雄一
 〒514 津市江戸橋 2-174
 三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室