肝臓の電子顕微鏡像

高 木 文 一 鈴 木 昭 男*

は じ め に

電子顕微鏡がその優れた分解能のゆえに細胞組織学における劃期的な研究方法として用いられるようになってからすでに10数年を経ており、これに対応する輝かしい業績も今日まで数多く発表されている。種々の動物の肝臓の正常構造についても Dalton ら¹⁾ による初期の研究を始め少なからざる報告^{2-13, 58)} があり、人の肝臓についても正常では Brown ら¹⁴⁾ の穿刺生検材料による報告から動物肝と全く同一の微細構造を示すことが確かめられている。しかしこれら諸報告の多くは一般肝細胞、類洞および Disse 氏腔、星状細胞等に集中し小葉の全貌については現在なお不明な点が多々残されている。また、正常肝細胞自体の構造についても小葉内の各帯(中心帯・中間帯・周辺帯)における差異、ないしは食餌摂取に伴う量的、質的、時間的な考慮即ち生理的変動を十分に観察した報告は少ない。これは観察技術の困難なことにもよるが、しかし今後行なわれるべき病的細胞の詳細な観察への基礎として充分に且つ可及的速やかに解決されねばならない重要な問題である。

如上の観点から筆者らは生理的変動をも含めた肝臓の正常微細構造と種々な食餌組成の差による肝細胞像の変化を電顕的に比較検討しつつあるが本稿では正常な動物の肝臓の電顕的一般構造、特に従来あまり注目されていない中心静脈、門脈領域、胆管膨大部等の構造に関するわれわれの知見を写真によつて略述し、また食餌の量的・質的影響による肝細胞像の変動についての所見の概略を紹介してみたいと思う。

健全な動物肝臓の一般的構造

写真1, 2, 3はそれぞれ質的および量的に充分な各

種栄養素と水とを飽食せしめ 20°C の恒温室で飼育したウィスター系雄ラッテ (188 g) (高木, '59)¹⁵⁾ の肝小葉の中間帯、周辺帯、中心帯の肝細胞群を示す弱拡大写真である。写真1では多数の肝細胞が相接して配列しその間を類洞(S)が不規則に貫通している。類洞腔に面した肝細胞表面には無数の指状細胞質突起即ち Microvilli (Mv) が密生し、類洞壁を形成する内皮細胞 (Edc) の薄層および Kupffer 氏星状細胞(この写真には示されていない) との間に Disse 氏腔 (Ds) が形成されている。これに対し直接肝細胞同志が相接する部分では極く少数のホック様細胞嵌合²⁾ と少数の Microvilli を伴った細胞間接の拡大部即ち毛細胆管 (Bc) (後述、写真4, 5参照) とを除いては隣接する二細胞膜の走行は比較的平滑である。肝細胞は1個、時に2個の類球形核(N)と1ないし2, 3個の核小体をもち細胞質は豊富で多数の糸粒体(M)、豊富な小胞体(RER, SER), Golgi complex (G) 等各種の恒在性小器官を始め、脂肪滴、分泌顆粒、フェリチン顆粒等の種々な構造物およびこれらの間を埋める淡明な領域が認められる。写真2は周辺帯、写真3は中心帯を示すが写真1~3を通じて明らかなように肝細胞には一見して細胞質に淡明な領域が存在し全体として明調なもの(明調細胞)(Cc) (写真1, 2, 3)、淡明な領域が全く認められずまた全体として甚だ暗いもの(暗調細胞)(Dc) (写真2, 3)、および両者の中間に属するもの(中間調細胞)(Ic) (写真1) の3種があることが注目される。この肝細胞の暗調を特徴づける要素としては後述する Glycogen 領域がほとんどないこと、滑面小胞体および遊離 Palade 顆粒の豊富な事等が挙げられ、また位置的には中心帯および周辺帯に比較的多く認められるようであるが中間帯においても時にほぼ定型的と思われる暗調細胞が明調細胞と突然に隣接している像をみることがある。なおこれら肝細胞内小器官の基本的微細構造についてはそれぞれ多数の原著があるのであらためて詳述することは避け、特に肝細胞における特徴のみを以下写真を中心に紹介してみたいと思う。

肝細胞の微細構造概略

A. 核

* F. Takagi (教授), T. Suzuki: 東京慈恵会医科大学病理学教室。

写真4は写真1と同一例の中間帯肝細胞(中間調細胞)を示したもので核(N)は平行する内外2層の核膜(Nm)¹⁶⁻¹⁸⁾により細胞質と境される。核内部は中等度の電子密度をもち、微細顆粒状ないし短フィラメント状¹⁹⁾(直径約170 Å)²⁰⁾を呈する構造とこれに混在してさらに大きく且つ電子密度の高い暗い顆粒状構造²¹⁾によつて満たされ後者はしばしば多数凝集してやや粗大な顆粒を作っている。これら核物質の分布は一般にはばマン性であるが、時には従来光学的にいわれたクロマチン網を覗かせるような不規則な分布を示すものもある(写真1~4比較参照)。核小体(写真2, N1)はEstable²²⁾そのた²³⁻²⁵⁾によつていわれているように、電子密度の高い微細顆粒が凝集して不規則に纏絡した紐状構造(Nucleolonema)を呈するものが多く、その間を埋めるPars amorphaは一見核質の明るい方の顆粒と区別しえないような微細で中等度の電子密度をもつた顆粒状構造から構成されている。核小体には限界膜は認められない。核膜には大いさ250~750 Åの円形小孔¹⁶⁻¹⁸⁾が多数存在したこれを通じての核と細胞質との間の物質交流像²⁷⁾も報告されている。外側核膜はしばしば膨出して粗面小胞体(後述)と連絡像¹⁶⁾を示すことがある。

B. 糸粒体と Microbody

糸粒体の一般微細構造についてはPalade^{28,29)}およびSjöstrand³⁰⁾の研究により写真6に示すごとく内・外2重の糸粒体膜(Mm)、糸粒体基質(Ms)、糸粒体顆粒(Mg)および内糸粒体膜の“ひだ”としてのCristae mitochondriales (C)の存在が明らかにされている。それらの詳細についてはそれぞれの原著およびCedergren³¹⁾を始めとするその後の多数の論文を参照せられたい。肝細胞の糸粒体としては長桿状、短桿状、ヒョウタン型、球形ときに輪状および分岐状等種々の形のものが見られるがNoël^{32,33)}の古典的研究以来いわれてきたようにその形と分布については電顕的にも周辺帯細胞には球形のものが多く、中心帯に近づくほど細桿状のものが比較的多数認められるが同一帯における明・暗調細胞の間には形の上での著しい差異はあまり認められない(写真1, 2, 3比較参照)。内部構造では糸粒体顆粒写真6 (Mg)が毎常認められること、横断面所見で輪状(写真6矢印)を呈することからCristaeの形は“ひだ”というよりはむしろ指サック状を呈すること等であろう。細胞質中には糸粒体より小型(0.2~0.5 μ)で約60 Åの単層被膜により囲まれ、糸粒体基質より暗い均質微細顆粒状の内容とこれよりさらに暗いcoreとをもつた類球形小体が少

なからずみ出される(写真4, Mb)。これはRhodin³⁵⁾およびRouiller³⁴⁾により糸粒体の前段階構造であると考えられたが高木¹⁵⁾、萩原³⁶⁾、Takaki³⁷⁾によつてさらにこのものが滑面小胞体より形成されることが明らかにされている。

糸粒体が細胞の代謝に関係ある重要な酵素群を豊富に含むことはよく知られているが、その中でも特に重要なクエン酸回路や酸化的磷酸化に関する酵素系、チトクローム系酵素群などが前述“Cristae”の部分に局在することは興味深い事実である⁶⁵⁾。

C. 小胞体

この構造は始めPorter^{38,39)}により発見されたがその後のPalade^{4,28,40-42)}、Weiss⁴³⁾、Sjöstrand⁴⁴⁾そのたの優れた研究および本邦における渡辺^{45,46)}の業績等から蛋白合成、分泌、吸収、物質輸送を始め種々の細胞機能と関係ある重要な構造であるとともに同一細胞内においてすら種々な形態の様相を示すものであることが知られている。また核膜、細胞膜、Golgi complexの膜系等とも連絡することが知られ、最近では糸粒体の前駆体といわれるMicrobodyもこの構造から出来ることが明らかにされている^{15,36,37)}。肝細胞における小胞体は、大別して①表面にPalade顆粒と呼ばれる150~200 ÅのRNAに富む顆粒を伴つた厚さ40~50 Åの薄い膜からなる囊状構造で典型的な扁平層状配列(写真1, 4, 5, 9, 10)を示し且つ内腔には均質で明るい無定形の内容質を含んでいるものと、②表面に顆粒を持たず形も不規則小胞状ないしじゅず玉状、網状を呈するもの(写真1, 4, 12)とがある。①はrough surfaced variety (Palade)、粗面小胞体(渡辺)、Ergastoplasmic sac (Weiss)、 α -cytomembrane (Sjöstrand)等と呼ばれるものに相当し、②はsmooth surfaced variety (Palade)、滑面小胞体(渡辺)、 β -cytomembrane (Sjöstrand)に相当する。①と②とは互に連絡、移行を持ち細胞質の嗜塩基性と密接な関係があるといわれている。一般に既述の暗調細胞では①②のいずれもよく発達し細胞質中に遊離して存するPalade顆粒も豊富で細胞質の暗調をきたす一要因をなしている(写真2, 3)。明調細胞では定型的な平行紐状配列を示す粗面小胞体が糸粒体とともに島嶼状一塊をなして細胞質内の処々に認められることが多い(写真1, 5, 10)。

D. Golgi complex と中心体

Dalton & Felix^{47,48)}によりGolgi装置が一般に①層状に配列する滑面2重膜(lamella)、②小顆粒または小

囊胞 (granule または vesicle), ③ 大形空胞 (vacuole) の3要素の組合せからなることが明らかにされて以来, Golgi complex なる呼称が広く用いられているが構成要素相互と滑面小胞体系との間の連絡像の認められることから一部には Palade を始めこのものを独立した構造物としてよりもむしろ滑面小胞系の一部として解釈しようという考えもある. Golgi complex の機能については古くから主として分泌に関係ありといわれているが腸上皮などでは吸収にも関与しているようである. 写真4に示すように肝細胞の Golgi complex では一般に大型 vacuole の発達はあまり認められず, 位置的には毛細胆管 (Bc) およびこれに近い傍核部細胞質中に多くみ出され胆汁分泌顆粒 (Sg) の形成に関与しているようである¹⁵⁾ (写真5参照). 中心体の詳細な電顕的構造に関しては Yamada⁴⁹⁾, de Harven & Bernhard⁵⁰⁾ を始め種々の細胞および時期について数多くの研究が行なわれている. その基本構造は密接した2本の細い Filament の一対が9組輪状に集つて出来た小円筒で位置的には一般に Golgi 野にみ出されるものであるが不幸にして筆者らはまだ肝細胞における中心体の明瞭な写真をえていない.

E. 細胞表面の特殊構造と胆毛細管

先に述べたように肝細胞の類洞側表面には Microvilli (Mv) と呼ばれる長さ約 500 m μ , 直径約 100 m μ 程度の不規則指状の細胞質突起が密生し, 類洞内皮 (Edc) および Kupffer 氏星状細胞との間に Disse 氏腔 (Ds) に相当する不規則な間隙を形成している (写真1, 3). このような構造の発達は肝細胞以外でもたとえば小腸上皮 (小皮縁相当), 腎近位迂尿管上皮 (刷子縁相当) の内腔側表面に見出されるが肝細胞ではその配列が不規則な点が異なっている. その機能については当然のことながらまず第一に物質交換面積の増大が考えられるが Disse 氏腔内を流れる血漿ないしリンパ流の調節にも関係を有するものと考えられる^{59, 60)}. 一方2ないし3個の肝細胞が互に相接する部分では細胞膜走行はほぼ平滑で, 少数のホック様細胞嵌合構造²⁾と少数の Microvilli を伴う細胞間隙の限局性拡大により形成されたいわゆる細胞間分泌小管としての胆毛細管 (Bc) (写真1, 4, 5) および Bizzozero の結節 (Bn)⁵¹⁾ (Desmosome) (写真5) と呼ばれる上皮細胞結合構造がある. Bizzozero の結節は特に胆毛細管の両端には必ず認められ相対する2枚の細胞膜の一部がこれと直接する両側細胞基質の一部とともに限局性に電子密度を増したものであつてこの部分の細胞間隙も他部よりやや暗く且つ少しく狭いのが

普通である. 注目すべきは閉鎖堤に相当すべき構造即ち細胞遊離面 (Disse 氏腔に向う部分) に接した部分における Bizzozero 結節様構造の存在は肝細胞ではほとんど見出されないことである. これらの構造からみると肝細胞相互の結合は他の上皮細胞の場合に較べて弱いことが容易に想像されるが事実これを裏書きするかのごとく急激な電子線照射によりしばしば人工的に細胞間隙が拡大するのが鏡検中に観察される. Rouiller ら⁶⁾が報告した Disse 氏腔と胆毛細管との間の連絡像は強力な電子ビームの急激な照射による人工像であろう. 近年組織化学的方法を加味した電顕的研究が次第に盛んになりつつあるが Essner ら⁵²⁾は胆毛細管壁細胞膜における ATP-ase および 5-Nucleotidase 活性と Disse 氏腔に突出する細胞膜 (Microvilli) における 5-Nucleotidase 活性の存在を顕出しているが, これら膜構造の分泌並びに吸収に関する機能を考え合わせると甚だ興味深いものがある.

F. 細胞質中に認められるその他の構造

肝細胞質中には既述の細胞内小器官の他に種々な構造物が正常でも認められる. さきに述べた明調細胞の細胞質の淡明にみえる領域 (写真1, Ga) に相当して組織化学的に Glycogen が豊富に存在すること^{2, 8, 53)}が知られているが, この部分 (以下 Glycogen 領域と称する) を詳細に観察すると①滑面小胞系に属する少数の小胞, ②内容の明るく抜けたような限界膜のあまり明らかなでない多数の小空胞様構造 (写真6, *印), ③極めて電子密度の低い無定形基質 (写真6, **印) および④少数の大きい 55 Å の極めて電子密度の高い球形小粒子 (写真6, Fg) が存在することがわかる. ④はフェリチン顆粒⁵⁴⁾であり明・暗・中間調いずれの細胞質内にもほぼランダム性に分布し, その少数は糸粒体基質中にも認められている.

しかしながら残り①②③のいずれの部分に Glycogen が存在するかという問題についてはまだ明らかな証拠は示されていない. Porter ら⁵³⁾は②に相当すべき構造を重視し Glycogen の存在と密接な関係ありと考え, Glycogen unit なる語を用いている. 筆者らは最近 Von-Gierke 氏病肝の穿刺生検材料の2例を観察し大体において Porter らの意見に賛成しうる所見をえているが確証をうるためには組織化学的方法を併用した今後の研究にまたねばならないであろう.

胆毛細管周囲の細胞質中には一見 Microbody に似たほぼ同大同形の顆粒状構造 (写真4, 5参照) が散在しているが薄い切片により詳細に観察すると①被膜と内容

質との間に明るい輪暈があること, ②前述フェリチン顆粒に酷似した小粒子を多数含むこと, ③内容質の一部がしばしば月蝕様の明るい欠損を示し胆毛細管に近づくほどこのような特徴ある欠損を示すものが多いこと(写真5), ④胆毛細管周囲だけに認められること等の理由から筆者ら^{15,37)}および萩原³⁶⁾は胆汁の分泌顆粒と解釈している。Novikoff ら⁵⁵⁾は遠心分離によつて肝細胞から Lysosome に富んだ分割を作りこれを電顕的に観察して“dense bodies”といわれる構造を多数認めているがこのものは上述の胆汁分泌顆粒と酷似した像を示している。

その他細胞質内にしばしば認められる構造物としては脂肪滴がある。これは一般に強いオスミック酸還元性を持つために電子密度が極めて高く、大いさは正常では数 μ 程度までで類球形ないし不規則星状を示すが化学的組成からみた脂肪の種類と電顕像での特徴についての問題はまだ充分に解決されていない。また、脂肪滴形成の機序についても従来明らかではなかつたが最近 Suzuki⁵⁶⁾により乳クリームを注胃したマウス肝臓では脂肪小滴(20~80 m μ)は Disse 氏腔に達した後、Microvilli の間の細胞膜嵌入に始まる Pinocytosis⁵⁶⁾により細胞内に摂取され、これが滑面小胞系により深部に輸送され且つまた滑面小胞体内腔に蓄積されることにより大型脂肪滴が形成される過程を明らかにし、同時に糸粒体が脂肪代謝に関与しつつあると考えられる興味ある像をも発表している。

類洞の構造と Disse 氏腔

肝類洞の構造と Disse 氏腔の存否については、従来幾多の議論の繰返されてきたところであり、電顕的にも Braunsteiner⁵⁸⁾, Fawcett²⁾, Rouiller⁶⁾, Parks⁷⁾, 高木ら⁹⁾, 橋本ら¹⁰⁾, Takaki et al⁵⁹⁾, 田口⁶⁰⁾, Rüttner ら¹¹⁾および山岸¹²⁾らにより観察されている。これら諸報告の中、初期のものは類洞血が直接肝細胞に広い範囲に亘つて接している像を報告し、また Disse 氏腔の存在を否定しているもの⁵⁸⁾もあるがそれ以後のものでは類洞腔は広く伸展する内皮および Kupffer 氏星状細胞の層により被われ処々に小孔ないしは小裂隙(500~2000 Å)があり、また内皮薄層がしばしば部分的重積を示すことから血漿のみは Disse 氏腔に流入しうるものとする者が多い。これは標本作製手技の問題から初期には類洞壁の構造を完全に近い姿で保存することができなかつたためであろう。肝類洞は写真1, 3, 7に示すように薄く伸展

した内皮(Edc)および Kupffer 氏細胞の一層により被われ、既述した肝細胞表面の Microvilli(Mv)との間に不規則に連続する間隙を形成している。その巾は広いところでも約 500 Å 程度であつて光学顕微鏡的には勿論認めえない。これは従来からその存否を論議されてきた Disse 氏腔(Ds)に一致するものである。被覆内皮層には処々に Kupffer 氏星状細胞に相当する細胞質および小器官が豊富でしばしば種々の貧食物と多くの突起とをもつ細胞を介在せしめ、また部分的に隣接内皮細胞または K-氏細胞と重積している部分もあるが内皮が Syncytial であるという証拠は認められない。内皮細胞層は最も薄く伸展した部分(写真1, 3, 7)では厚さ約 300 Å ときにそれ以下の値を示し、しばしば上述重積部の他に明らかに小孔または小裂隙と考えられる 500~2000 Å 程度の不連続部を認めることができる。内皮細胞および K-氏星状細胞の外側(Disse 氏腔内)には少量の Collagen filaments が存在するが基底膜に相当する連続した膜状構造はなく、両細胞の基底側細胞膜は比較的平滑で直接 Microvilli の上に位置しており Microvilli との間に何らの直接の関係を示さないが細胞質の豊富な部分では基底側の内皮または K-氏細胞の細胞膜は不規則に出入して細胞突起を形成し肝細胞表面の Microvilli との間に縋絡像即ち内皮細胞の固定機構⁶⁾が認められる。

中心静脈、胆管膨大部、門脈領域 および肝小葉リンパ系

写真3は1と同一例のラッテ肝小葉中心静脈(Cv)の一部を示す弱拡大写真で2つの類洞(S_1 , S_2)が流入する部分を示したものである。この写真からも明らかなように中心静脈壁は基底膜を伴う伸展した内皮層(Edc)(類洞内皮に移行)、その外側を被う細長い平滑筋細胞(Sm)および膠原線維(Co)、結合繊維細胞(Fc)からなり、流入部類洞壁の膠原線維量は中間部類洞壁のそれに比較すると甚だ多い。写真7は門脈領域を示す弱拡大連続写真で写真左上部には直接肝細胞に隣接すると同時に拡大した胆毛細管(Bcp)を囲んで表面に少数の Microvilli をもつた明るい胆管上皮細胞(Bep)があり、中央には数個の明るい胆管上皮に囲まれた小胆管腔(BI)が認められる。

この切片には現われていないがこの胆毛細管腔と小胆管腔とは互に連絡を有するものと考えられまたこの部が膨大部に一致するものであろう。この膨大部胆管上皮は隣接肝細胞とは全く異なる性格を持ち、細胞は明るく糸

粒体および小胞体の発達も肝細胞に比して著しく劣っている。膨大部および小胆管の基底部は基底膜(Bm)によつて被われており右上隅にみえる門脈枝(Vp)の壁には内腔側から扁平な内皮層、基底膜、線維細胞(Fc)が存在するがこの写真には平滑筋細胞は示されていない。特に注目すべき所見としては、①膨大部胆管上皮が突然に肝細胞に隣接していること、②小胆管および膨大部を構成する胆管上皮下には明らかに基底膜があるが、これに接する類洞壁には基底膜がみられないこと(*印)、即ち類洞内皮下の Disse 氏腔が膨大部ないし小胆管基底膜外の組織間隙に直接連絡していることである。従来肝臓のリンパ系については墨汁等の逆行性注入により小胆管周囲まではリンパ管が追求されていたが、小葉内のリンパ系に関しては色素注入の困難なことから明らかではなかった⁶¹⁾。Disse 氏腔および膨大部に関する既述の所見、および肝リンパが組成的に血漿に似た蛋白を含むという Bollmann^ら⁶²⁾の報告を考え合わせると墨汁注入による Disse 氏腔の逆行性造形の失敗は同腔に無数に突出する肝細胞表面の Microvilli が注入された墨粒子を濾過しあるいは弁膜様作用を示すことにより中腔側への逆行性流入を阻止したためであつて肝小葉内リンパは Disse 氏腔に始まり、Microvilli の存在によつて極くゆるやかにこの部を流れて門脈領域小胆管周囲の組織間隙に入り次いでリンパ管に流入するものであらうと想像される。

飢餓および食餌組成による肝細胞像の変動

正常肝細胞の微細構造を把握する上にまず食餌条件による変動を充分に理解することが必要ことは改めて説くまでもないと思われるがこのような考慮のもとに筆者らは最近①飢餓5日までのラッテ肝細胞の逐日的変化、②飢餓5日後に再び飢餓前と同じ混合食餌(標準食)¹⁵⁾を与えた場合、③高糖質食を与えた場合、④高脂肪食を与えた場合、⑤高蛋白食を与えた場合(第1表参照)¹⁵⁾等について肝細胞像の変動を観察中であるが以下これらの条件下における肝細胞(中間帯)の電顕像を簡単に紹介し正常変動理解の参考に供したい。

A. 飢餓時の肝細胞像

飢餓時における肝細胞電顕像は既に Bernhard^{63,64)}、Gansler^ら⁶⁵⁾、Fawcett²⁾その他により一部紹介されているが変化は主として細胞質に限られ、その特徴は時間的推移にもよるが総括して次の変化に要約される。即ち①Glycogen 領域および Glycogen unit が減少して不明になること、②粗面小胞体が次第に定型的な平行層状の

表 1. 食餌組成表

標準食		高糖質食	
小 麦 粉	78 g	小 麦 粉	91 g
ミルクカゼイン	10	ミルクカゼイン	10
ラ ー ド	3	マ カ ラ ム 塩	5
マ カ ラ ム 塩	1	肝 油	1
肝 油	5	酵 母	3
酵 母	3		
高蛋白食		高脂肪食	
ミルクカゼイン	101 g	ラ ー ド	35
マ カ ラ ム 塩	5	ミルクカゼイン	10
肝 油	1	マ カ ラ ム 塩	5
酵 母	3	肝 油	1
		酵 母	3

(註) 各食餌共 350+ α Kal.

(但し α はマカラム塩 5g, 肝油 1g, 酵母 3g によるもの)

配列を示さず粗開分散短小化してゆくこと、③粗面小胞体絶対量の減少、④粗面小胞体表面の Palade 顆粒の脱落、遊離傾向(写真9矢印)⑤滑面小胞体系の減少(ただし暗調細胞では豊富)⑥糸粒体は減少しないが膨化および Cristolysis (高木)¹⁵⁾(写真8, M1, 2, 3)を示す、⑦Microbody の増加、⑧暗調細胞の増加、⑨Golgi complex の萎縮、⑩胆汁分泌顆粒の減少と胆毛細管の狭小化、⑪Microvilli の萎縮等が挙げられる。最近 Arakawa⁶⁶⁾により Ethionine を投与したラッテ肝細胞で④とほとんど一致した所見が認められているが、粗面小胞体ならびに Palade 顆粒が蛋白合成と密接な関係を有する事実および Ethionine の蛋白合成抑制作用を背景としてみる時、飢餓および Ethionine 投与時の粗面小胞体の変化は甚だ興味深い所見であらう。

B. 再標準食投与による肝細胞像

飢餓5日後に再び混合食餌を与えた場合の変化は大約すれば A. の各変化の回復ということになるが必ずしも完全にもとの過程を同じ速度で逆にたどるとはいえない。即ち①糸粒体の膨化は数時間後にはほぼ回復するが②Microbody はなおかなり遅くまで多数認められる。その他、③Glycogen 領域の増大および Glycogen unit の発現、④粗面小胞体の増加と定型的平行紐状配列を示すことおよび滑面小胞体の増加、⑤遊離 Palade 顆粒の減少、⑥暗調細胞の減少、⑦Microbody の減少、⑧Golgi complex の発達回復、⑨胆汁分泌顆粒の増加と毛細胆管腔の復旧拡大、⑩Microvilli の発達回復等

の変化が認められる。完全に細胞像が断食前に復帰するのは一般に約10日後であるが糸粒体の膨化回復のみは甚だ速やかである。

C. 高糖質食投与による変化

飢餓5日後から高糖食を与えた場合の変化は写真10に示すごとくほぼ混合食餌を再投与した場合のそれに類似するがGlycogen領域(Ga)およびGlycogen unitの急激な拡大増加とともに類球形あるいは不規則な形をもつ特徴的な構造(写真27*印)の増加が顕著である。これは比較的大型(1~3 μ)でしばしば周辺のみ基だ電子密度が高い。中心部は明るく無構造または周辺部と同様な少量の電子密度の高い細顆粒状物を容れ、正常標準混合食飼育時肝細胞などで時に認められる均質で基だ電子密度高く薄切時に皺の出来やすい脂肪滴とは異なつたものである。この構造の本態については現在明らかでないが、強いオスミック酸還元性をもつこととSudan III染色による光学的所見から広義の脂肪滴に属せしむべきものではないかと考えられる。Glycogen領域は時間を経るに従つて増々拡大し、その結果定型的配列を示す粗面小胞体(RER)を始め糸粒体、遊離Palade顆粒等は細胞質内において島嶼状に限局して存在するようになる。このような像は最近筆者らが経験したVon-Gierke氏病肝細胞の像によく似ている。

D. 高蛋白食投与による変化

この場合もやはり糸粒体の膨化は速やかに回復する。粗面および滑面小胞体も再び増加するが標準混合食を投与した場合に比較するとその発達は比較的弱く、粗面小胞体の平行紐状配列も顕著でなくしばしば個々の紐状粗面小胞体(RER)が各糸粒体(M)周囲を取巻いて配列する傾向がある(写真11)。特徴的な所見としては類円形で中等度の電子密度をもち大いさ数 μ に達する類球形小体(しばしば多数細胞質中に見出されることと細胞質基質に電子密度低く限界不明瞭で不規則斑状観を呈する極めて微細な顆粒状物(写真11*印部)が認められ、糸粒体、小胞体その他の諸構造の間を均一に埋めていることである。これらの構造の発現ないし細胞質における諸変化が高蛋白食として与えたミルクカゼインに由来する特異的なものであるかまたは一般蛋白食餌の多量摂取によつても起こりうるものであるか否かについてはこれらの構造の本態とともになお検討中である。

E. 高脂肪食投与による変化

この場合の変化の特徴としては第一に細胞質内における脂肪滴の多数発現にあることは当然であろう。これら

脂肪滴(写真12, F)は単層の限界膜に包まれその内部は①均質で基だ電子密度の高いもの、②電子密度は中等度で細顆粒ないし細フィラメント様を呈する物質により満たされているものがある。①と②との差異は恐らく局所固定条件の差によるものであろう。粗面および滑面小胞体の発達はあまり認められない。粗面小胞体(RER)は高糖食および標準混合食を与えた場合のような定型的平行紐状配列を示さず、またGlycogen領域はほとんど認められない。

おわりに

以上肝臓の電子顕微鏡像の一般を概略紹介し、特に肝細胞電顕像の生理的変動を理解するための一助として飢餓および糖質、脂肪、蛋白質をそれぞれ多量に含む食餌の再投与による像変化の概略を示した。勿論これのみによつて複雑多岐な機能を持つ肝細胞像を十分に理解することは不可能事であり、今後に残された重要な問題はなお数多く存する筈であるが、このささやかな小文が肝臓研究に携わる方々のために聊かでも寄与するところあれば筆者らにとつてこの上ない喜びであらう。誌面の都合上説明不充分のそしりは免れがたいが詳細については各文献をご参照載きたい。

文 献

- 1) Dalton, A. J. et al.: J. Nat. Cancer Inst., 11: 439, 1950.
- 2) Fawcett, D. W.: J. Nat. Cancer Inst., 15: 1475, 1955.
- 3) Oberling, C. et Rouiller, C.: Ann. d'Anat. path., 1: 401, 1956.
- 4) Palade, G. E.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., 2 (suppl.): 85, 1956.
- 5) Palade, G. E. & Siekevitz, P.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., 2: 171, 1956.
- 6) Rouiller, C.: Acta anat., 26: 94, 1956.
- 7) Parks, H. F.: Electron Microscopy; Proc. Stockholm Conf., Sept. 1956.
- 8) Bernhard, W. et Rouiller, C.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., 2 (suppl.): 73, 1956.
- 9) 高木文一ほか: 日本病理学会誌, 46: 262, 1957.
- 10) 橋本正淑ほか: 電子顕微鏡, 6: 109, 1957.
- 11) Rüttner, J. R. & Vogel, A.: Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path., 41 Tagg., S. 314, 1958.
- 12) Yamagishi, M.: Arch. hist. jap., 18: 223, 1959.
- 13) Rouiller, C.: Ann. d'Anat. Path. 2: 548, 1957.
- 14) Brown, D. B. et al.: Gastroenterology, 32: 103, 1957.
- 15) 高木文一: 第15回日本医学会総会学術集会

写真 1. 標準混合食飼養ラッテ肝細胞（中間帯）

写真 2. 標準混合食飼養ラッテ肝細胞（周辺帯）

写真 3. 標準混合食飼養ラッテ肝細胞 (中心帯)

写真 4. 標準混合食飼養ラッテ肝細胞 (中間帯)

写真 5. 標準混合食飼養ラッテ肝細胞 (中間帯)

写真 6. 標準混合食飼養ラッテ肝細胞 (中間帯)

写真 7. 雑食飼養マウス肝臓門脈領域

写真 8. 飢餓 5 日例ラッテ肝臓調細胞 (糸粒体膨化と Cristolysis)

写真 9. 飢餓 48 時間後ラッテ肝細胞
(Palade 顆粒の脱落を示す)

写真 10. 飢餓 5 日→高糖質食飼養 12 時間後ラッテ肝細胞

写真 11. 飢餓 5 日→高蛋白食飼養 10 日後ラッテ肝細胞 (明および暗調細胞)

写真 12. 飢餓 5 日→高脂肪食飼養 10 日後ラッテ肝細胞

- 記録, vol. I, p. 70, 1959. 16) Watson, M. L.: J. Biophys. and Biochem. Cytol., 1: 257, 1955. 17) do.: do. 6: 147, 1959. 18) Afzelius, B. A.: Exp. Cell Res., 8: 147, 1955. 19) Amano, S. et al.: Cytologia, 21: 241, 1956. 20) Sjöstrand, F. S. & Hanzon, V.: Exp. Cell Res., 7: 393, 1954. 21) Suzuki, T.: Gann, 48: 39, 1957. 22) Estable, C. & Sotelo, J. R.: Inst. Inv. Cien. Biol. Pub., 1: 105, 1951. 23) Borysko, E. & Bang, F. B.: J. Appl. Phys., 23: 163, 1952. 24) Bernhard, W. et al.: Experimentia, 8: 5, 1952. 25) Bernhard, W. et al.: Exp. Cell Res., 9: 88, 1955. 26) 田中春高: 日血会誌, 20: 237, 1957. 27) Anderson, E. & Beams, H. W.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., 2 (suppl.): 439, 1956. 28) Palade, G. E.: Anat. Rec., 114: 427, 1952. 29) do.: J. Histochem. and Cytochem., 1: 188, 1953. 30) Sjöstrand, F. S. & Rhodin, J.: Exp. Cell Res., 4: 426, 1953. 31) Cedergren, E. A.: J. Ultrastructure Res., supp. 1, pp. 97, 1959. 32) Noël, R.: Arch. d'Anat. Micro., 19: 1, 1923. 33) Noël, R. et Pallot, G.: Bull. Histol. appl. Physiol. et Path., 10: 169, 1923. 34) Rouiller, C. & Bernhard, W.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., 2 (suppl.): 355, 1956. 35) Rhodin, J.: Correlation of ultrastructural organization and function in normal and experimentally changed proximal convoluted tubule cells of the mouse kidney., Privately printed for the Department of Anatomy, Karolinska institute, Stockholm, by Aktiebolaget Godvil, Stockholm, 1954. 36) 萩原明: 東京慈恵会医科大学雑誌, 75: 637, 1959. 37) Takaki, et al.: Jikei Med. J. (in press) 38) Porter, K. R. et al.: J. Exp. Med., 81: 233, 1945. 39) Porter, K. R. & Kallman, F. L.: Ann. New York Akad. Sc., 54: 882, 1952. 40) Palade, G. E. & Porter, K. R.: Anat. Rec., 112: 370, 1952. 41) Palade, G. E.: J. Exp. Med., 95: 285, 1952. 42) Palade, G. E. & Porter, K. R.: J. Exp. Med., 100: 641, 1954. 43) Weiss, J. M.: J. Exp. Med., 98: 607, 1953. 44) Sjöstrand, F. S.: Physical Techniques in Biological Research, Vol. III. Acad. Press Inc. New York, 1956. 45) 渡辺陽之輔: 電子顕微鏡, 4: 49, 1955. 46) Watanabe, Y.: Journal of Electronmicroscopy, 3: 43, 1955. 47) Dalton, A. J. & Felix, M. D.: Am. J. Anat., 92: 277, 1953. 48) do.: Proc. VIII th Internat. Cong. Cell Biol., Leiden, 1954, in Fine Structure of Cells, New York. Interscience publishers, Inc., 1956, 274. 49) Yamada, E.: Acta anatomica, 29: 267, 1957. 50) de Harven, E. et Bernhard, W.: Z. Zellforsch., 45: 378, 1956. 51) Porter, K. R.: Anat. Rec., 118: 433, 1954. 52) Essner, E. et al.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., 4: 711, 1958. 53) Porter, K. R. & Bruni, C.: Cancer Res., 19: 997, 1959. 54) Kuff, E. L. & Dalton, A. J.: J. Ultrastructure Res., 1: 62, 1957. 55) Novikoff, A. B. et al.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., 2 (suppl.): 179, 1956. 56) Suzuki, Y.: Journal of Electronmicroscopy (in press). 57) Bennett, H. S.: J. Biophysic. and Biochem. Cytol., 2 (suppl.): 99, 1956. 58) Braunsteiner, H. et al.: Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 121: 254, 1953. 59) Takaki, F. et al.: Jikei Med. J. (in press) 60) 田口舜一: 東京慈恵会医科大学雑誌, 74: 2605, 1959. 61) Maximow, A. A. & Bloom, W.: Textbook of Histology, 7th Edition, Saunders Co., New York, 1957. 62) Bollman, J. L.: Liver Injury; Transactions of the 9th Conf., Editor; F. W. Hoffbauer, Josiah Macy, Jr. Foundation. New York, 1951. 63) Bernhard, W. et al.: Z. Zellforsch., 37: 281, 1952. 64) Bernhard, W. et al.: Arch. anat. micr. et morphol. exp., 43: 236, 1954. 65) Gansler, H. et Rouiller, C.: Schweiz. Z. Path. Bakt., 19: 217, 1956. 66) Arakawa, K.: Journal of Electronmicroscopy, 8: 54, 1960. 67) 高木文一, 鈴木昭男: メディカル・カルチャー, 1(3): 120, 1960.

*

*

*

*

*

*

*

*

*