

岡山医学会雑誌

第78巻7～9号(第860, 861, 862号)

昭和41年9月30日発行

612.014.2:611-018.46

膠質粒子の血管壁通過と組織内貯溜に関する研究

第 1 編

正常家兎の骨髄における観察*

岡山大学医学部第1解剖学教室(指導:尾曾越文亮教授)

専攻生 町 田 清 三

(昭和41年6月29日受稿)

I. 緒 言

血液と組織細胞との物質交換は血管壁の内皮細胞を介して行なわれるが、そのような血管壁を通過する物質輸送における血管内皮の役割は、内皮細胞の形態と機能によつて著しく異なることが知られている。機能の面からみると能動輸送であるか受動輸送であるか、あるいは両者の混合型であるかということが、まず問題になるが、形態学の立場からみると、血管内皮が貪食能をもつ場合と然らざる場合との間に大きな相異が認められる。例えば、哺乳動物に墨汁を静注すると、墨粒子は肝、脾および骨髄の貪食能をもつ血管内皮(すなわち細網内皮)にのみ沈着するが、その他の部位の貪食能をもたない血管内皮には墨粒子の沈着はおこらない。ところが、動物の皮下に histamine や serotonin を注射すると、別に静注された墨粒子が局所の細血管内皮にも著明な沈着をおこし、しかも墨粒子が血管外に、漏出することが、Jansc6(1947)¹⁾によつて見出され、その後多数の研究者によつて追試確認されている(文献については齊藤 1958^{2), 3)} 参照)。同様の現象は機

械的刺激その他の炎症刺激によつてもひきおこされ、炎症に特有な血管内皮の反応と解されている。このように炎症刺激が加わると、正常状態では墨粒子の沈着しない血管内皮にも墨粒子の沈着がおこることはきわめて興味深い。というのは、上述した貪食能の有無による内皮細胞の役割の相異が炎症刺激によつてなくなると考えられるからである。実際、最近の電子顕微鏡による血管内皮の超微構造と血管の透過性との関係の追究から、血管壁を介する物質輸送の機序は、能動輸送とみなされる intracellular passage (細胞内通過)であるか(Alksne 1958⁴⁾, Palade 1960⁵⁾), 受動輸送と考えられる intercellular passage (細胞間通過)であるか(Majno と Palade 1961⁶⁾), あるいはその両者の混合型であるか(Pappas と Tennyson 1962⁷⁾)という3つの可能性に問題の焦点が絞られてきた。

このように、血管壁を介する物質輸送の問題は、血管内皮の形態や機能の相異を越えてほぼ統一的に解明される段階にきているのであるが、今日迄の研究の重点が正常状態では貪食能をもたない一般の血管内皮におかれ、著明な貪食能をもつ肝、骨髄、脾

* 本研究の一部は第68回日本解剖学会総会(昭和38年4月)において発表した。

およびその他の血管内皮の物質輸送における役割という立場からの研究はきわめてすくなく、わずかに熊谷 (1957)⁸⁾, Zamboni と Pease (1961)⁹⁾ および Hudson と Yoffey ら (1963)¹⁰⁾ の研究を挙げ得るにすぎない。そこで本研究においては、そのような特殊内皮をもつ骨髄の類洞における膠質粒子の通過と、その組織内における貯溜について詳細に検討しようとして企図した。

さて、骨髄の血管、とくに洞様毛細血管 (類洞, sinusoid) と静脈洞の内面は貪食内皮でおおわれ、静注された墨粒子は内皮の遊離表面に沈着する。これは家兎の骨髄においてとくに顕著である (Osogoe 1964¹¹⁾, 1965¹²⁾)。そして、このことは炎症刺激によつて賦活された非貪食内皮における墨粒子の沈着に対応すべき現象で、骨髄では血管内皮が正常状態においても常に賦活された状態にあるともみなされる。同じことは肝、脾およびその他の類洞内皮についてもいえる。そして、ここに特記しておきたいことは、このような類洞の内皮は肝と骨髄では基底膜の被覆を受けないことである (Bennett ら 1959¹³⁾, Weiss 1960¹⁴⁾, Zamboni と Pease 1960⁹⁾)。よく知られているように、基底膜は内皮を取囲むほぼ均質の薄膜で、内皮層を通過した膠質粒子のうちで血漿蛋白のように粒子の小さいものは通すが、墨粒子のように大きなものは通さない。したがつて、このような基底膜を欠く類洞では血管壁を通過する物質輸送がそれだけ容易に行なわれるわけである。

II. 実験材料と実験方法

実験には体重 2 kg 内外の成熟家兎 37 羽を用いた。試験として家兎を用いたのは、静脈内に注入した膠質粒子の骨髄類洞内皮への沈着が家兎では他の実験動物におけるよりも高度におこり、膠質粒子のその後の動きを追及するのに都合がよいからである。

静注した膠質粒子の懸濁液としては、墨粒液 (墨汁) のみならず含糖酸化鉄の静脈内注射用製剤「フェジン」(吉富製薬 K. K. 製, 武田薬品工業 K. K. 販売) を用いた。このものは 1 ml 中、鉄として 20 mg を含有する。

墨粒液の作製には生理的食塩水を用いて硯で良質の和墨 (古梅園製紅花墨) をすり、カーボン・ブラックの含量が市販の不易墨汁 (カーボン・ブラックの含量 6.02%) の 4 倍稀釈液とほぼ同じになるように調整した。したがつて、本実験に使用した墨粒液のカーボン・ブラックの含量は重量百分比として

ほぼ 1.5% である。これを家兎の体重 1 kg あたり 2.5~10 ml の割合で耳静脈内にきわめて徐々に注射した。多くの場合、墨粒液の静注前に心臓穿刺によつて 20 ml の瀉血を行なつた。これは墨粒子の骨髄類洞内皮への沈着を促進する目的で行なつたのであるが、実験の結果、瀉血は必ずしも必要でないことがわかつた。含糖酸化鉄「フェジン」の注射量は家兎 1 匹あたり 0.5~4.0 ml である。

膠質粒子の大きさを電子顕微鏡で調べてみると、墨粒子は直径約 440 Å, 含糖酸化鉄の粒子は直径約 220 Å で、ほぼ均一な大きさの粒子からなる懸濁液を作る。しかし、墨粒液の場合には大きな凝集塊を作る傾向が強いので、注射前に濾紙 (東洋濾紙 No. 2) で 3 回濾過した。

実験動物は上記の膠質粒子を静注後、一定時間後屠殺し、骨髄 (大腿骨上部と脛骨下部の骨髄)、肝、脾およびリンパ節 (腸間膜根リンパ節と肝門リンパ節) の一部または全部を取り出し、10%ホルマリンで固定後、パラフィンに包埋し、型の如く厚さ 5~7 μ の連続切片とした。切片は墨粒液を静注した場合には無染色のまま、あるいはヘマトキシリン単染色を施して鏡検した。含糖酸化鉄を静注した場合には、ベルリン青反応によつて鉄の検出を行なつた後、ケルンエヒトロートで核の染色を施した。そのほか、組織学的検索と平行して、骨髄の捺印標本における細胞学的検索を行なつた。

III. 実験成績

A. 墨粒液 1 回静注実験

1. 墨粒液注射後 10 分

静注した墨粒子は骨髄、肝およびその他の洞様毛細血管 (類洞, sinusoid) ならびに静脈洞の内皮には沈着するが、動脈や一般の静脈の内皮には正常状態では沈着しない。そして、墨粒子の血管内皮への沈着は赤骨髄においてとくに顕著で、墨粒液を大量に静注した場合には、赤骨髄のすべての類洞のみならず、中心静脈のような大きな静脈洞内皮にも墨粒子が全面的にしかもほぼ均等に沈着する。そのため薄い洞壁の輪廓がきわめて明瞭に浮出してくる (図 1)。洞内皮への墨粒子の沈着状況は、内皮の表面に墨粒子が厚く粘着したという観を呈するが、一部はすでに洞内皮に貪食され、その部分では洞壁が肥厚している (図 2)。この時期には、洞の内腔になお遊離の墨粒子が存在する。また、墨粒子はところどころごくわずかに実質内に漏出しているが、実

質内の細網細胞による貪食はまだ認められない。骨髓における動脈の内皮には墨粒子の沈着はほとんどおこらない。

脛骨下部の脂肪髄においても墨粒子が類洞内壁に沈着するが、その程度は赤骨髄の場合に比べると著しく劣る。

2. 墨粒液注射後30分

赤骨髄の類洞および静脈洞内皮における墨粒子の沈着状況は、注射後10分例におけるとほぼ同様であるが(図3)、洞内皮によつて貪食される墨粒子の量が増加するために、墨粒子が内皮細胞の核の近くに集まり、その他の部分では墨粒子の密度が疎となる(図4)。この時期には洞外に漏れる墨粒子はまだごく微量で、切片標本では実質内の細網細胞による墨粒貪食はまだ認められない。しかし捺印標本でみると、墨粒を貪食した細網細胞が少数出現する。またこの時期には類洞の内腔になお遊離の墨粒が残存する。しかし、動脈の内皮には墨粒子の沈着はおこらない(図5)。

このように注射後30分までは、静注した墨粒子の洞外への逸出はほとんどおこらず、主として上皮層より内側に抑留されている。そこでこの時期までを墨粒沈着の最初の段階として、骨髓の類洞内皮への墨粒子沈着に及ぼす瀉血の影響を調べてみた。一般に、墨粒液注入前に家兎の体重1kgあたり10ml内外の瀉血を行なうと、墨粒子の類洞内皮への沈着がやや促進される傾向が認められ、このような瀉血の墨粒子沈着促進効果は墨粒液の注射量を体重1kgあたり10mlから5ml、さらに2.5mlとさげればさげる程、著明にあらわれてくる。また、脂肪髄の類洞内皮における墨粒子の沈着状況をみると、一般に造血細胞が多少でも存在する部位では墨粒子の沈着が強くおこり、然らざる部位では弱いか、全然墨粒子の沈着がおこらない。墨粒子の沈着にみられるこのような不均等性は、瀉血によつてやや軽減される。いずれにしても、注入する墨粒子量がすくない場合には、瀉血したほうがよいが、注入量が多い場合には瀉血は必ずしも必要ではない。墨粒子の類洞壁への沈着は類洞内皮の機能状態と密接に関係するもので、瀉血によつて洞内皮の機能が亢進されると、墨粒子の沈着も促進されると考えられる。

3. 墨粒液注射後1時間

墨粒子が洞内壁にほぼ全面的に沈着していることは、注射後30分例と同様であるが、注射後1時間目になると、ところどころに墨粒子の血管外逸出が目

立つてくる。そのような部位では、遊離状態の墨粒子がビマン性に実質内に拡散しているが、実質内の細網細胞による墨粒貪食は著明には認められない(図6~7)。その他の部位では、墨粒子は依然として洞壁に抑留された状態にある。

4. 墨粒液注射後2時間

洞内壁における墨粒子の沈着状況は、注射後1時間の例とほとんど同じであるが、墨粒子の血管外逸出がより著明となる。

5. 墨粒液注射後3時間

墨粒子は依然として洞内壁に全面的に沈着しているが、墨粒子は洞内皮の核の近くに厚く沈着し、その他の部位では薄く、しかも密度が疎となる。しかし、洞内壁には墨粒子の沈着が途切れた部位はまだ見当たらない。この時期には血管外にビマン性に逸出した墨粒子はもはや認められず、そのかわりに実質内の多数の細網細胞が高度に墨粒子を摂取している(図8)。

6. 墨粒液注射後4時間

洞内壁に沈着した墨粒子の量が著しく減少するとともに、墨粒子が洞内皮の核の周辺に集まり、洞壁のその他の部位から消失する。それでも洞壁の輪廓は依然として明瞭に認められるが墨粒子の沈着が途切れた部位が目立つ(図9)。その他の所見は注射後3時間例におけるとほぼ同様である。

7. 墨粒液注射後6時間

墨粒液静注後6時間を経過すると、赤骨髄における墨粒子の沈着状況に著しい変化がおこる。まず、類洞の輪廓が不明瞭となり、無染色標本でみると洞壁が全く識別されないようになる。これは洞内壁に沈着した墨粒子の大部分が実質に移行したためである。そして、実質内の細網細胞の大多数が高度に墨粒子を貪食して膨れあがり、しかも墨粒子を飽食した細網細胞が2個乃至数個ずつ集合して小集団(合胞体)を形成する傾向が認められる(図10)。これは、最初に洞内壁に沈着した墨粒子の大部分が血管外に運ばれて実質内の細網細胞に摂取され、その胞体内に高度に集積した状態である。

墨粒子の血管外逸出過程は、脂肪髄においても赤骨髄におけるとほぼ同様であるが、脂肪髄では細網細胞の数においても墨粒子の摂取量においても著しく赤骨髄に劣る。

8. 墨粒液注射後12時間

赤骨髄における所見は注射後6時間例におけると

ほぼ同様であるが、実質内のところどころに細網細胞の胞体内に集積した墨粒子の密度が疎となるか、あるいはさらにばらばらに解離しており、実質内には遊離状態の微小な墨粒塊が散在性にかなり多数存在するのが目立つ。これは注目すべき所見で、細網細胞に摂取されて胞体内に集積した墨粒子の一部が胞体外に放出されることを示す。また、ある場合には墨粒子を貪食した細網細胞が崩壊するために、墨粒子が実質内に放出されることも考えられる。他方、洞壁には墨粒子を貪食した内皮細胞がところどころに残存するにすぎない。

脂肪髄においては細網細胞の分布がきわめて疎で、墨粒子の摂取量もすくないが、摂取された墨粒子の一部はやはり胞体外に放出されるようで、遊離状態の微小な墨粒塊が散在性に出現する。

9. 墨粒液注射後24時間

赤骨髄の類洞壁には墨粒子を貪食した内皮が少数残存するにすぎず、墨粒子は実質内細網細胞の胞体内に高度に集積する。そして、そのような細網細胞が多数癒合してかなり大きな合胞体（巨細胞）を形成する傾向が、注射後6～12時間例におけるよりも著しい。他方、実質内細網細胞の胞体内に集積した墨粒子の密度が疎となり、実質内には遊離状態の墨粒子の小塊がかなり多数散在している（図11）。上述の所見は、細網細胞の胞体内に集積した墨粒子が一方では胞体外に放出され、他方ではそれが再び細網細胞によつて摂取されることを物語る。

10. 墨粒液注射後2～14日

注射後2日、4日、7日、14日のいずれの時期においても、赤骨髄における墨粒子の集積状況は注射後2日の例におけると大同小異である。すなわち、一方では墨粒子を貪食した細網細胞が相集まつて大きな合胞体（巨細胞）を形成する傾向がみられるとともに、他方では貪食された墨粒子が胞体外に放出されるか、あるいは墨粒子を貪食した細網細胞が崩壊するものの如く、多数の遊離状態の墨粒の小塊が出現する。しかし、このような2つの傾向のうち、ある場合には前者の傾向が強く、ある場合には後者の傾向が強く、一定しない（図12—14）。

脂肪髄においては細網細胞の数がすくなく貪食能も弱いが、赤髄におけると同様に墨粒子を貪食した細網細胞が合胞体を形成する傾向が認められる。

11. 墨粒液注射後1月～6月

注射後1月、2月、4月、6月と月日が経過する

につれて、墨粒子を貪食した細網細胞が次第に相集まつて大きな合胞体（巨細胞）を形成する傾向が強まるとともに、遊離状態の墨粒子の小塊は次第に減少する。かくして6月後には、墨粒子を貪食した細網細胞が数十個乃至数百個相集つて大きな合胞体（巨細胞）を形成するようになる（図15—16）。要するに、墨粒子を貪食した細網細胞は注射後1月までは実質内にほぼ均等に分散しているが、それがところどころに集められて巨細胞を形成し、墨粒子はその中に封じ込められる。かくして、実質内に分散集積した墨粒子は細網細胞の合胞体形成によつて大塊状に集められ、巨細胞の胞体内に封じ込められることによつて実質から清掃される。

B. 墨粒液2回注射実験

上述の如く、静注された墨粒子はまず骨髄の類洞および静脈洞の内皮に高度に沈着し、その後徐々に洞外に逸出し、注射後6時間を経過すると洞内皮に沈着した墨粒子の大部分は実質内細網細胞の胞体内に集積する。このような異粒子の血管外逸出の機構については2つの可能性が考えられる。その1つは、墨粒子を貪食した洞内皮が、そのまま洞壁から剝離して実質内に移行することであり、他の1つは、洞内皮が貪食した墨粒子を実質内に放出するか、あるいは洞内皮に沈着した墨粒子が内皮細胞間の間隙を通つて受動的に実質内に運ばれることである。このような可能性を吟味するために、最初の墨粒液注射から6時間、24時間および7日後に第2回目の墨粒液の静注を行ない、2回目の注射から30分後に検査した。

1. 注射間隔6時間

墨粒液注射後6時間を経過すると、類洞の内皮に沈着した墨粒子の大部分が実質の細網細胞に移行するために、洞の輪廓は不明瞭となるが、初めの注射から6時間後に2回目の墨粒液注射を行なうと、墨粒子が再び洞の内壁に沈着するために、洞の輪廓が明瞭に浮出してくる。ただし、第1回目の注射によつて第2回目の注射による墨粒子の内皮への沈着がすこし妨げられるものの如く、2回目の注射では洞の輪廓が1回注射の場合程奇麗にはあらわれない（図17）。

2. 注射間隔24時間

注射間隔が24時間になると、2回目の注射による墨粒子の洞内皮への沈着が、注射間隔6時間の場合より著しく促進され、類洞の輪廓がかなり鮮明に浮

出してくる(図18)。

3. 注射間隔7日

注射間隔が延長されて7日となると、第2回目の注射による墨粒子の洞内皮への沈着状況は1回注射の場合とほとんど同じとなり、類洞の輪廓が無染色標本においてもきわめて明瞭に浮出してくる(図19)。このような所見から、さきに述べた第1回の可能性、すなわち墨粒子を貪食した洞内皮が、そのまま洞壁から剝離して実質内に移動するという可能性は考慮しなくてもよいと思われる。

C. 含糖酸化鉄1回静注実験

含糖酸化鉄の膠質粒子はその大きさが墨粒子の約半分であることと、徐々にではあるが分解されて生体の鉄代謝に利用される点が墨粒子とは異なる。ここに含糖酸化鉄を用いた意義がある。

1. 含糖酸化鉄注射後1時間

注射後1時間までは、注入した含糖酸化鉄の膠粒子(以下F粒子と略記)は主として類洞および静脈洞内皮に沈着している(図20)。これは、墨粒子を注入した場合とほとんど同様であるが、実質内には注射後1時間例においてすでにF粒子を貪食した細網細胞がかなり多数出現する。既述の如く、墨粒液を注射した場合には、実質内の多数の細網細胞が墨粒子を貪食するのは、注射後3時間以後であつたから、F粒子の洞壁通過は墨粒子のそれよりも容易にかつ早期に行なわれることになる。これはF粒子の大きさが墨粒子の約半分にすぎないためと考えられる。

2. 含糖酸化鉄注射後6時間

この時期には洞内皮に沈着したF粒子の大部分は実質内の細網細胞に摂取され、洞壁にはF粒子を貪食した洞内皮が少数残存しているにすぎない(図21)。このような所見は墨粒液注入の場合とほぼ同様である。

3. 含糖酸化鉄注射後24時間

注射後24時間を経過すると、F粒子はほぼ完全に実質内に移行し、多数の細網細胞の胞体内に高度に集積する。これも墨粒子注入の場合と同様の所見であるが、F粒子を注入した場合にはこれを貪食した細網細胞が合胞体を形成する傾向は全然認められなかつた(図22)。

4. 含糖酸化鉄注射後1月~6月

注射後1月の例では実質内にF粒子を摂取した細

網細胞がなお多数残存するが(図23)、注射後2月以後の例ではF粒子はほぼ完全に消失している。墨粒液を注射した場合には注射後1月から6月にかけて、墨粒子を貪食した細網細胞が合胞体を形成して巨細胞化した。F粒子を静注した場合にはそのような傾向は全然認められなかつた。これはF粒子が徐々にではあるが分解されて生体の鉄代謝に利用されることを物語る。

IV. 考 察

1. 膠質粒子の類洞内皮への撰択的沈着

血管内に注入された膠質粒子の骨髄における血管壁通過の第1段階は、膠質粒子の洞内皮への沈着である。これは墨粒子でも含糖酸化鉄粒子(F粒子)でも同様であるが、粒子の大きい前者の沈着がとくに著明である。これは内皮細胞の遊離表面に膠質粒子が吸着された状態で、貪食の最初の段階でもある。従来、血管内に注入した膠質粒子の血中濃度の経時的減少を適当な方法で測定して、網内系細胞の貪食能を定量的に検査する方法(すなわちクリアランス法)がよく用いられてきたが、この方法でわかるのは膠質粒子の血管内皮への沈着と、それに引続いておこる膠質粒子の貪食との2つの過程の総和であつて、理論的には網内系細胞の貪食能のみをあらわすわけではない。というのは、最近明らかにされたように¹⁻⁷⁾ 通常の細血管内皮(例えば皮下組織の細静脈の内皮)でも炎症刺激が加わると内皮細胞の遊離表面に膠質粒子が沈着するようになるばかりでなく、血管外にも運ばれる。もつとも、後に述べた現象は正常状態ではおこらず、またおこつても肝、脾、骨髄における膠質粒子の沈着に比べるとその規模は比較にならぬほど小さいので、無視しても差支えあるまい。ただ、血管の一般内皮も網内系に属する特殊内皮も物質輸送という役割からみると共通の性格をもつことは、とくに注目すべき事柄である。

さて、正常状態では膠質粒子が骨髄やその他の器官の類洞内皮に撰択的に高度に沈着するのは、洞内皮の遊離表面に膠質粒子が特別に粘着し易いからであつて、これは洞内皮が強い貪食能をもつことのアラわれである。そして、洞内皮が強い貪食能をもつことは、血漿と実質細胞との間に活潑な物質交換が行なわれることと密接に関連する。

2. 膠質粒子の洞壁通過機序

類洞内皮に沈着した膠質粒子は次第に洞外に運ばれて実質内の細網細胞に貪食されるが、膠質粒

子が洞内皮を通過する機序は、正常には貪食能をもたない血管内皮が histamine や serotonin で賦活された状態における膠質粒子の内皮層の通過と本質的に同じであると考えられる。そして、緒言において述べたように、最近の電子顕微鏡による血管内皮の超微細構造と血管の透過性との関係の詳細な研究から、能動輸送とみなされる intracellular passage (細胞内通過) であるか (Alksne 1958⁴), Palade 1960⁵), 受動輸送と考えられる intercellular Passage (細胞間通過) であるか (Majno と Palade 1961⁶), あるいはその両者の混合型であるか (Pappas と Tenyson 1962⁷), という3つの可能性が目下検討されている。本研究では、電子顕微鏡的研究を行なわなかつたので、洞内皮の超微細構造から膠質粒子の内皮層通過機序を論ずることはできないが、骨髄の類洞内皮が強い貪食能をもち、内皮の遊離表面に粘着した膠質粒子は次第に内皮細胞に貪食され、その後徐々に胞体外に放出されて実質に運ばれるという能動輸送が基本型とみなされる。

しかし、骨髄の類洞は基底膜を欠き (Bennett ら 1959¹³), Weiss 1960¹⁴), Zamboni と Pease 1960⁹), しかも内皮細胞間に間隙が存在するといわれている (Zamboni と Pease 1960⁹) ので、受動輸送である intercellular passage (細胞間通過) の可能性についても検討する必要がある。本実験の成績をみると、粒子の大きい墨粒子の大部分はまず洞内皮に沈着し、注射後短時間内に洞外に漏出する墨粒子はごく微量にすぎないが、含糖酸化鉄の如き粒子の小さいものはかなり大量に洞外に漏出するようである。また、マウス、ラットおよびモルモットの骨髄では、墨粒子のように大きなものでも注射後直ちに実質に移行し、洞内皮に沈着する粒子はすくない。このような所見から、骨髄における類洞の内皮細胞間には正常状態においても膠質粒子を通過せしめる間隙が存在することが推定される。そして、このような骨髄類洞における内皮細胞間隙は家兎では小さく、マウス、ラットおよびモルモットでは大きいと考えられる。

そのほか、膠質粒子を貪食した類洞内皮が洞壁から剝離して実質内に移動するという可能性も考慮に入れねばならぬ。Weiss (1961)¹⁴) よれば、骨髄ばかりでなく肝や脾の類洞内皮は一般の血管内皮の如く血管壁に固定された内皮でなく、膠質粒子を貪食した後に洞壁を離れて実質内に移動するという。しかし、本実験における墨粒液2回注射の実験成績から

判断すると、上述の可能性は考慮しなくてもよいと思われる。その理由は次の如くである。最初の墨粒液注射後6時間以上を経過すると、洞内皮に均等に沈着した墨粒子の大部分が実質内の細網細胞に移行するが、これが洞内皮の洞壁からの離脱によるとすれば、洞壁から内皮がほとんど消失するために、2回目の墨粒液注射によつて墨粒子の洞内皮への沈着はおこらないか、あるいはおこり難い筈である。それにも拘わらず、実際には2回目の墨粒液注射によつて墨粒子はやはり第1回目の注射の場合と同様に洞内皮に沈着するからである。他方、墨粒液1回静注実験においても、注射後1時間乃至2時間の例においては、洞外に墨粒子の漏出が目立つすなわち、遊離状態の墨粒子が実質内にヒマン性に拡散する過程が認められる (図6—7参照)。このような所見は、膠質粒子を貪食した洞内皮が大規模に実質内に移動する可能性を否定するが、洞内皮が大量の墨粒子を摂取して膨れあがつた場合に、それが洞壁から剝離するという可能性を否定するものではない。

要するに、膠質粒子が骨髄の類洞壁を通過する際には、洞内皮が積極的に関与すると考えられるが、その際洞内皮の強い貪食能が重大な役割を果たすと考えられる。

3. 物質輸送における細網細胞の役割

能動輸送にせよ受動輸送にせよ、類洞壁を通過した膠質粒子は、実質内を拡散して最初は洞壁の近傍の細網細胞に摂取され、洞壁を通過する膠質粒子の量が多ければ、間もなく実質内のすべての細網細胞が膠質粒子を高度に貪食するようになる。それに要する時間はおよそ6時間内外である。この際、実質内における膠質粒子の移動は拡散によると考えられるが、貪食された膠質粒子が細網細胞から放出され、それが近接する細網細胞に摂取されるという過程が繰返されることによつて、実質内における膠質粒子の移動が早められることも考慮されねばならぬ。実際に、細網細胞に貪食された墨粒子が実質内に放出され、しばしば遊離状態の墨粒小塊となつて出現することは、食細胞から食細胞へと物質の運搬が行なわれることを物語る。ここにおいても細網細胞の強い貪食能が物質の転送を促進することが推定される。

4. 膠質粒子の細網細胞による処理

墨粒子のように化学的に安定な粒子は分解することなく、実質内の細網細胞に摂取されたままで、そのような細網細胞がところどころに多数相集まつて

巨細胞(すなわち大墨粒塊)を形成することによって実質から清掃される。このような清掃が完了するのに数月を要する。このように墨粒子を貪食した細網細胞が巨細胞を形成するのは、固型の異物に対する巨細胞の形成と同一の機序によるものと考えられる。他方、含糖酸化鉄のようにきわめて徐々にではあるが分解されて生体の鉄代謝に利用される粒子は、実質の細網細胞に摂取された後徐々に分解され、それを摂取した細網細胞が巨細胞を形成する傾向は認められない。そして、含糖酸化鉄の注射量の多い場合でもおよそ2月後にはほぼ完全に消失する。

V. 結 語

正常の成熟家兎に5—20mlの墨粒液(カーボン・ブラックの含有量約1.5%, 粒子の大きさおよそ440 Å)ならびに0.5~4ml含糖酸化鉄(鉄の含有量は1ml中20mg, 粒子の大きさおよそ220 Å)を静注して、膠質粒子の骨髄類洞壁通過と実質内貯溜について検索し、次のような成績を得た。

1. 墨粒液注入後30分迄は、墨粒子が類洞の内壁にはほぼ均等に沈着し、一部は洞内皮に貪食される。墨粒子の血管外逸出はごく軽度に認められるにすぎない。
2. 墨粒液注入後1時間を経過すると、類洞のところどころに墨粒子の血管外逸出が著明となり、墨粒子がピマン性に実質内に拡散する。しかし、この時期には実質内の細網細胞による墨粒子の貪食は切片標本においては認められない。

3. このような墨粒子の血管外逸出はその後も徐々に進行し、注射後4時間の例では墨粒子は洞内皮の核の周辺に局限される。血管外に逸出した墨粒子は次第に実質内の細網細胞に貪食され、その胞体内に蓄積される。かくして注射後6時間の例では大多数の細網細胞が墨粒子を貪食して膨れあがる。

4. 注射後12時間以上を経過すると、墨粒子を貪食した細網細胞が互に癒合して巨細胞を形成する傾向と、貪食した墨粒子を胞体外に放出し、それが他の細網細胞によつて再貪食される傾向とが交錯するが、次第に前者の傾向が優勢となり、注射後6月を経過すると、墨粒子は多数の細網細胞からなる巨細胞の胞体内に封じ込められ、実質から清掃される。

5. 含糖酸化鉄を注射した場合においても、膠質粒子の類洞壁通過および実質内の細網細胞による貪食過程は、墨粒子を注射した場合とほぼ同様であるが、粒子が小さいためにやや早期に血管外に逸出する。また、注射後2月以上を経過すると、含糖酸化鉄の粒子はほぼ完全に消失し、いずれの時期においてもこれを貪食した細網細胞が巨細胞を形成する傾向は認められなかつた。

6. 膠質粒子が骨髄の類洞壁を通過する際には、洞内皮が積極的に関与するが、洞壁通過後には実質の細網細胞が膠質粒子の輸送および処理にあずかる。そして、洞内皮と細網細胞の強い貪食能が物質輸送に重要な役割を果たすと考えられる。

稿を終えるにあたり終始ご懇篤なるご指導を賜った尾曾越文亮教授に対し深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) Jansc6, M.: Histamine as a physiological activator of the reticulo-endothelial system. *Nature*, 160: 227—228, 1947.
- 2) 齊藤昭昭: 皮膚血管内皮の Granulopexy 及び色素透過性に対する Histamine 及び Histamine 遊離物質の作用. *日薬理誌*, 54: 1268—1281, 1958 (昭33).
- 3) 齊藤昭昭: 皮膚血管内皮の Granulopexy 及び色素透過性反応からみた諸種刺戟物質の作用態度. *岡山医誌*, 70: 4443—4449, 1958 (昭33).
- 4) Alkane, J. F.: The passage of colloidal particles across the dermal capillary wall under the influence of histamine. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 44: 51—56, 1959.
- 5) Palade, G. E.: Transport in quanta across the endothelium of blood capillaries. *Anat. Rec.*, 136: 254 (abstract), 1960.
- 6) Majno, G. and Palade, G. E.: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: An electron microscopic study. *J. biophys. biodhem. Cytol.* 11: 571—605, 1961.
- 7) Pappas, G. D. and Tennyson, V. M.: An electron microscopic study of the passage of colloidal particles from the blood vessels of the ciliary processes and choroid plexus of the rabbit. *J. Cell Biol.*, 15: 227—239, 1962.
- 8) 熊谷次郎: 骨髄細網内皮系細胞に関する研究.

- 九州血液同好会誌, 7: 96—143, 1957. (昭32).
- 9) Zamboni, L. and Pease, D.C.: The vascular bed of red bone marrow. *J. Ultrastructure Res.*, 5: 65—85, 1961.
- 10) Hudson, G. and Yoffey, J.M.: Reticulo-endothelial cells in the bone marrow of the guinea-pig. *J. Anat.*, Lond., 97: 409—416, 1963.
- 11) Osogoe, B.: Saponin induced disintegration and regeneration of the reticuloendothelial cells in bone marrow and liver of rabbits. *Proc. IVth Internat. Symp. R. E. S.*, Otsu and Kyoto, Japan, 1964.
- 12) Osogoe, B., Maeda, M., Machida, S. and Nakamura, T.: Effect of saponin on the reticulo-endothelia cells lining the sinusoidal walls in bone marrow and liver of rabbits. *Okajima Fol. anat. jap.*, 40: 615—623, 1965.
- 13) Bennett, H.S., Luft, J.H. and Hampton, J.C.: Morphological classifications of vertebrate blood capillaries. *Am. J. Physiol.*, 196: 381—390, 1959.
- 14) Weiss, L.: An electron microscopic study of the vascular sinuses of the bone marrow of the rabbit. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 108: 171—178, 1961.

附 図 の 説 明

- 図1 墨粒液静注後10分。大腿骨骨髓。無染色。墨粒子が類洞内皮に高度に沈着している。×100。
- 図2 墨粒液静注後10分。大腿骨骨髓。H・単染色。墨粒子の類洞内皮への沈着。×400。
- 図3 墨粒液静注後30分。大腿骨骨髓。無染色。墨粒子の類洞内皮への沈着。×100。
- 図4 墨粒液静注後30分。大腿骨骨髓。H・単染色。類洞内皮による墨粒子の貪食。×400。
- 図5 墨粒液静注後30分。大腿骨骨髓。H・単染色。動脈の内皮には墨粒子の沈着がおこらない。×200。
- 図6 墨粒液静注後1時間。大腿骨骨髓。無染色。墨粒子が血管外に逸出しつつある。×100。
- 図7 墨粒液静注後1時間。大腿骨骨髓。無染色。墨粒子の血管外逸出。×400。
- 図8 墨粒液静注後3時間。大腿骨骨髓。無染色。血管外に逸出した墨粒子が実質内細網細胞に摂取されている。×100。
- 図9 墨粒液静注後4時間。大腿骨骨髓。H・E染色。墨粒子が類洞内皮の核の周辺に限局されている。×200。
- 図10 墨粒液静注後6時間。大腿骨骨髓。無染色。類洞壁の墨粒子の大部分が実質に運ばれて細網細胞に摂取されている。類洞の輪廓は不明瞭である。×100。
- 図11 墨粒液静注後24時間。大腿骨骨髓。H・単染色。墨粒子を貪食した細網細胞が互に癒合して巨細胞を形成している。×200。
- 図12 墨粒液静注後2日。大腿骨骨髓。無染色。実質内に遊離状態の墨粒子小塊が多数認められる。×200。
- 図13 墨粒液静注後7日。大腿骨骨髓。無染色。墨粒子を貪食した細網細胞がやや大きな合胞体を形成する。他方、遊離状態の墨粒子小塊が散在する。×200。
- 図14 墨粒液静注後14日。大腿骨骨髓。無染色。遊離状態の墨粒子小塊がやや多い。墨粒子を貪食した細網細胞が崩壊しているのが、ところどころにみられる。×200。
- 図15 墨粒液静注後1月。大腿骨骨髓。無染色。墨粒子を貪食した細網細胞がやや大きな合胞体を形成する。×200。
- 図16 墨粒液静注後6月。大腿骨骨髓。無染色。墨粒子を貪食した細網細胞が多数癒合して巨細胞を形成する。遊離状態の墨粒子小塊は著しく減少している。×200。
- 図17 墨粒液2回静注、注射間隔6時間。2回目の注射後30分。大腿骨骨髓。類洞の輪廓がやや明瞭に浮き出している。無染色。×100。
- 図18 墨粒液2回静注、注射間隔24時間。2回目の注射後30分。大腿骨骨髓。類洞の輪廓が再び明瞭に浮き出している。×100。
- 図19 墨粒液2回静注、注射間隔7日。2回目の注射後30分。大腿骨骨髓。類洞の輪廓が再びきわめて明瞭に浮き出している。無染色。×100。
- 図20 含糖酸化鉄(フェジソ)4ml 静注後1時間。大腿骨骨髓。ベルリン青反応、ケルンエヒトロート核

- 染色。ベルリン青反応陽性の粒子の大部分は類洞内皮に沈着している。×400。
- 図21 含糖酸化鉄（フェジン）4 ml 静注後6時間。大腿骨骨髓。ベルリン青反応，ケルンエヒトロート核染色。ベルリン青反応陽性粒子が類洞壁の内皮細胞から実質内の細網細胞に移動している。×400。
- 図22 含糖酸化鉄（フェジン）4 ml 静注後24時間。大腿骨骨髓。ベルリン青反応，ケルンエヒトロート核染色。ベルリン青反応陽性粒子を貪食した多数の実質内細網細胞。×400。
- 図23 含糖酸化鉄（フェジン）4 ml 静注後1月。大腿骨骨髓。ベルリン青反応陽性粒子を貪食した細網細胞がなお多数残存している。ベルリン青反応，ケルンエヒトロート核染色。×400。

The Passage of Colloidal Particles Across the Blood Vessel Wall and Their Persistence in the Tissue

I. Observations in the bone marrow of normal rabbits

by

Seizo MACHIDA

First Division of Department of Anatomy Okayama University Medical School
(Director: Prof. B. Osogoe)

The passage of colloidal particles across the endothelial wall of sinusoids and their accumulation in the marrow parenchyma have been studied, after an intravenous injection of a large amount of India-ink and saccharated iron oxide.

The injected colloidal particles are first deposited evenly on and in the sinusoidal endothelium within 30 minutes, and then begin to enter into the marrow parenchyma, passing through the endothelial wall. Thereafter, the colloidal particles are rapidly taken up by the reticular cells in the parenchyma and accumulate in their cell bodies. In these processes of transportation of colloidal particles, the phagocytic activity of both the sinusoidal endothelium and the reticular cells in the marrow parenchyma seem to play a major role.

The chemically stable carbon particles are gradually brought together into large masses formed by coalescence of carbon-laden reticular cells and persist for a long time; whereas the colloidal particles of saccharated iron dioxide phagocytized by reticular cells disappear rather rapidly within a month or two, probably having been utilized in the iron metabolism of the organism.











