

# ラットおよびヒトにおける caveolated cell の細胞学的研究

岡山大学医学部第一外科教室指導 田中早苗教授

奥 田 武 彦

(昭和52年4月2日受稿)

## 第1章 緒 言

1964年, McNabb<sup>9)</sup>がラットの小腸に著しく発達した細線維と多数の空胞を持つのを特徴とした細胞を special cell として記載した。それ以来, 電顕的に同じ特徴を示す細胞が多く動物の種々の器管粘膜で認められ, 様々な名称にて記載されてきた。<sup>10-12)</sup> 1974年, Nabeyama<sup>13)</sup>は, これらの細胞は同じ範ちゅうに属し, 独立した一つの成熟細胞として, caveolated cell と名称した。(彼らはそれまで多数の空胞の集りと考えられていた所見が実は細胞頂部にまで連続し開口した空洞すなわち caveola であるとして本名称を与えた。しかし, 後述の如く著者の実験では連続性が否定されたが, 勉強上本名称を使用する。)

本研究では従来あまり研究されてなかった胆管粘膜の caveolated cell を主として研究の対象とし, まずラットの肝外胆管上皮に存在する caveolated cell を透過型および走査型電子顕微鏡を用いて観察し, ついで diffusion tracer としてランタンを用いて空胞と細胞外腔との連続の可能性について論じた。

つぎに, この細胞はヒトの胃にも存在すると Johnson & Young<sup>14) 15)</sup> と Ferguson<sup>16)</sup> が報告しているが, その記載を詳細に検討すると, 報告者の言う細胞が本論文でいう caveolated cell とは明らかに異り, 本細胞と確実に断定できるものの報告は未だ見られない。そこで著者はヒトの消化管に本細胞が存在するか否かを確認するため, 諸疾患にて外科的に切除された消化管粘膜について検索し, その結果, 本細胞は正常部粘膜では見出しえなかったが, 1例の潰瘍性大腸炎患者に caveolated cell とおもわれる細胞を認めえた。

また, caveolated cell の機能については現在のところまったく不明である。そこでこの細胞の機能

を明らかにする目的で horseradish peroxidase (以下 HRP と略) 投与による細胞内取り込み実験と, ピロカルピン投与実験を行った。HRP はペルオキシダーゼ反応を行うことにより, 光顕的にも, 電顕的にも観察できるため, HRP を胆管腔に注入することにより, 注入した HRP が細胞内に取り込まれるか否かを細胞化学的に追求した。一方, ピロカルピンは一般の外分泌腺を刺激する物質であるが, 本剤の投与にて惹起された変化を観察した結果, 外分泌にも深い関係があることを示唆する知見をえた。

## 第2章 実験材料と実験方法

### 第1節 実験材料

動物実験は, ドンリュー系成熟ラット (体重250g ~ 400g) の肝外胆管を使用した。正常構造については, 食餌制限をしたものと, 制限をしなかったラットの両者を使用した。他の諸実験は必ず12~24時間の絶食ラットを使用した。

ヒトの caveolated cell の研究には, 諸疾患のため手術にて切除した胃, 十二指腸球部約50例, 回腸または空腸5例, 大腸7例の各病巣部と正常部粘膜を用いた。

### 第2節 動物実験

#### 第1項 horseradish peroxidase 実験

エーテル麻酔下に開腹し, 肝外胆管に horseradish peroxidase, Sigma type II (HRP) 15mg を生食0.4ml に溶解し注入した。このとき肝外胆管より注入溶液の流出防止のため, 注入前後部の胆管を絹糸にて結紮閉鎖し, 閉腹する。注入後3分, 15分, 1時間後に再開腹し, 直ちに胆管摘出し, Graham と Karnovsky の方法<sup>17)</sup>に従って, 固定とペルオキシダーゼ反応をおこない, 透過型電顕にて観察した。

#### 第2項 ピロカルピン実験

1%塩酸ピロカルピン0.1ml を腹腔内投与し, 7

分後と40分後にそれぞれエーテル麻醉下に開腹し、肝外胆管を摘出した。これを透過型電顕と走査型電顕を用いて観察した。

### 第3節 標本の作成と観察方法

#### 第1項 光顕と透過型電子顕微鏡の標本作成と観察方法

摘出した試料は直ちに2.5%グルタルアルデヒド、2%パラフォルムアルデヒド、カコジール酸緩衝液にて2時間室温固定し、0.2Mのカコジール酸緩衝液(pH 7.4)にて12~24時間洗浄後、1%オスミウム酸緩衝液にて2時間後固定し、漸強アルコール系にて脱水後、Epon 812に包埋した。thick sectionはトルイジンブルー染色後、光顕にて観察した。thin sectionは酢酸ウラニールと鉛で重染色し、日立HU-11型電子顕微鏡で観察した。

#### 附) 硝酸ランタンによる実験

正常ラット胆管の透過型電顕観察方法のうちの特殊な方法として硝酸ランタンを使用した。すなわち、2.5%グルタルアルデヒドと2%パラフォルムアルデヒドによる前固定に引き続き、RevelとKarnovskyの方法<sup>1)</sup>に従ってpH 7.4の $O_3O_4$ -collidine固定液に0.5%~1%になるようにコロイドランタン溶液を添加したのを用いて2時間固定した。またこの実験の一部には、前固定時にSheaの方法<sup>1)</sup>に従って、上述の前固定液にアルシアン・ブルーを0.5%になるよう添加した固定液を使用した。

#### 第2項 走査型電子顕微鏡標本の作成と観察方法

胆管摘出前に、胆管末梢部に注射針を挿入し、肝門部近くの胆管に対孔を設け、生食にて静かに洗浄後胆管を摘出す。摘出試料は2.5%冷グルタルアルデヒドにて約24~36時間固定後、漸強アルコール系にて脱水し、日立HCP-1型で臨界点乾燥をおこなった。EIKOイオンコータ1B-3型にてイオンスパッター法で約200A°の厚さに金蒸着をおこなった。JSM-P 15走査型電顕にて観察した。

## 第3章 観察結果

### 第1節 caveolated cellの構造

#### 第1項 光顕的観察

ラットの肝外胆管上皮は単層円柱上皮でおおわれ、胆管内腔には胆管壁内に向う多数の憩室様陥凹がみられるが(図1)、この憩室の部の上皮に多数のcaveolated cellが認められた(図2)。

トルイジンブルー標本でみると、caveolated cellは核、胞体とも明るく、周囲のdark cell<sup>2)</sup>と強い

コントラストを示す(図2, 3)。胞体は中央部の膨隆した紡錘形を呈し、細胞頂部は狭少となる場合が多い。しかし、周囲の状況により細長い紡錘形を示したり(図2)、梨状を示したりし(図3)、また細胞軸が湾曲しS字状を取ることがあり、この湾曲のため粘膜面に垂直に切っても胞体の一部しか切片に現れないことがしばしばある(図2)。連続切片で調べると基底部は必ず基底膜に接し、頂部は外腔に面している(図3)。核の配列は一般に規則性に乏しく、基底部に偏位したものが比較的多いが(図2)、中央部や頂部に偏位したのものしばしば見られる(図4)。

一方、管腔面をみると細胞頂部より長い微絨毛が突出している。まれに頂部から核に向う線維が見られるが、大部分の細胞では判然としない(図1~3)。なお後述の電顕で示す空腔に相当する部はPAS染色陰性で、またトルイジンブルーによるメタクロマジーを示すこともなかった。

一方、憩室以外の主胆管腔に面した上皮の構成主細胞は憩室上皮の構成主細胞であるdark cellよりも明調となるため、caveolated cellとのコントラストが低下してくるが、caveolated cell自体の所見は憩室に見られるcaveolated cellの形態と変わらなかった(図4)。しかしその細胞の出現率は低下し(図1)、著しい場合にはほとんど見られないが、部分的には多数認める場所もあった(図4)。

#### 第2項 透過型電子顕微鏡的観察

caveolated cellは弱拡大でみると核、細胞質とも電子密度が低く、長く太い微絨毛を持ち、一般に頂部が細く中央部の膨隆した丈の高い紡錘状を示す(図5)。しかし光顕的観察と同様、caveolated cellの細胞軸は湾曲している場合が多く、細胞頂部から基底部にいたる全体像を示す標本は少なかつた。

核は円形か楕円形で、湾入に乏しい(図5)が、ときに頂部に面した部が陥凹することもある(図15)。

周囲との境界は細胞底部で常に基底膜に接し(図12, 14)、頂部はjunctional complexにて隣接細胞と接し、デスモゾームも見られ、中部、下部はよく発達した細胞間嵌合が見られる(図15)。

微絨毛は、長軸の長さが $0.8\mu\sim 1.5\mu$ で平均 $1.2\mu$ で、直径が $0.20\mu\sim 0.35\mu$ で平均 $0.25\mu$ であった。これは周囲の胆管個々の細胞の微絨毛の長さの2~3倍に相当し、直径は1.3~2.0倍となった。一般にその配列状態は比較的整然としている(図6)。しかしときに隣接した微絨毛間に融合傾向が見られるこ

ともある(図7)。caveolated cell 以外の細胞は微絨毛頂部外面に glycocalyx が著明で antennulae microvillares<sup>20)</sup>の形成が見られる(図8矢印)のに対して、caveolated cell は antennulae microvillares の形成は認められなかった(図8)。

なお微絨毛の内部には、核に向って直走する細線維束 (straight filament<sup>19)</sup>) とそれに混って微小管が伴走 (microtubular-filamentary system<sup>19)</sup>) し、これらは核上部の細胞質内を連続して深く縦走している(図6, 8)。しかし、胆管の caveolated cell では消化管に見られる caveolated cell の straight filament ほど明瞭でなく、ことに微絨毛内や、微絨毛近くの細線維が不明瞭となる傾向がある(図5)。一方核上部には straight filament 以外に細胞辺縁に沿って環状に横走する細線維束 (circular filament<sup>19)</sup>) を認める(図9, 10)。これは straight filament と異なり微小管と伴走することなく、消化管の caveolated cell に見られる circular filament より発達が著しい。

微絨毛基底部の微絨毛間細胞膜はしばしば細胞質に向って陥入し浅い caveola を形成する(図6矢印)。この caveola の直径は50~150nmで後述の頂部細胞質内にある空胞(図8, 11, 12)と径と外觀が一致するため空胞との連続性が問題になるが、この点に関しては後述する。

本細胞の最も特徴的所見の1つである核上部の空胞は、円形、卵円形(図11, 12)、及び小管状(図8)を示し、単位膜にて境界されている。円形と卵円形の空胞は直径75~200nmで小管状空胞の横径約50nmより大きい。したがって、円形と卵円形空胞は小管状空胞が拡張したように見える。空胞内部構造として、大部分の空胞ことに円形、卵円形空胞内には球形または顆粒状の電子密度の高い物質を包含する(図11, 12)。これに対し小管状空胞は球形顆粒を包含することが比較的少ない(図8)。

そこで著者は caveolated cell を空胞の形態により、円形、卵円形空胞を多数有する細胞群と小管状空胞を多数有する細胞群に分類し、前者を拡張型、後者を管状型とした。これは caveolated cell の活動動態を示すのに都合良い分類と考えた。

胆管内腔では caveolated cell の微絨毛の周囲に多数の球状顆粒を認め(図6, 11, 12)、しかもその顆粒が caveolated cell の空胞内に見られる顆粒を Nabeyama らは空胞より排出された物質と考えている。

一方、胞体内ではミトコンドリアが比較的多く、核周辺部より基底部にかけては円形または卵円形を示すことが多いが核上部では、microtubulus-filament 系にはさまって長楕円形を呈す。ミトコンドリアを除いた他の細胞内小器管の固定状態は良いにもかかわらず、しばしばミトコンドリアの変性が見られた。一般にはミトコンドリア顆粒は認められなかった(図12)。

小胞体は核の周囲に見られることが多いが非常に粗である。その大部分は粗面小胞体で槽の拡張を見ない。またリボソームも散在性に見られた。

グリコーゲン顆粒に関しては1968年 Luciano の報告<sup>9)</sup>によると多量に認められ、ことに若い動物に多いと言う。グリコーゲン顆粒はリボソームと鑑別困難であるが、一応リボソームより顆粒が大きく、濃染することより区別した。著者の実験は成熟ラットを使用したか、グリコーゲン顆粒は胞体内にかなり認められたが、空胞の付近には少なかった。

#### 付) 硝酸ランタン処理の結果

細胞頂部の微細構造、ことに空胞と外界との連続性を中心とした追求を行うため、硝酸ランタンを space tracer として使用した。これは硝酸ランタン処理を行うことによって細胞間隙や細胞膜の surface coat が電子密度の高い物質で充される性質を使用したものである。

アルシアンブルーは surface coat の陽イオン部と結合することにより難溶性物質となるため、引き続き行う標本作成過程での溶出を最少限にとどめることができる。したがって surface coat を厚く保った電顕標本作成可能となる。

#### 1) アルシアンブルーを添加しない場合

ランタン処理した健常な胆管上皮細胞は caveolated cell か否かに関係なく下記の所見を示す。すなわち tight junction の部を除いた細胞間隙に電子密度の非常に高い物質の沈着を認める。また胆管腔に面した細胞頂部では、微絨毛の外膜と微絨毛間根部の細胞膜に沿って前記同様高電子密度の物質が非常に薄く沈着する(図13, 14)。しかしこの細胞表面へのランタン沈着は時に見られないことがある(図15)。これは脱水過程に沈着したランタンが流失すると考えられている。いづれの場合においても細胞内にこの高電子密度のランタン沈着が見られることは無く、caveolated cell に関しては、核上部の空胞の内腔にもランタンコロイドが浸入沈着する所見は無かった。

しかし変性脱落していくと思われる細胞では細胞膜を透して細胞質内にも著しいランタン沈着が認められた。このように変性した caveolated cell であっても核上部の空胞にランタン浸入しにくかった (図16)。

## 2) アルシアンブルーを添加する場合

アルシアンブルーを固定時に加えることにより, surface coat は厚く保たれる。ランタンはこの surface coat に残留する傾向が強く, 濃染した surface coat が観察される。caveolated cell の微絨毛間根部分がランタン沈着物質で埋められている場合にも空胞へのランタン浸入所見は無かった (図17)。したがって, 空胞と外腔に交通性が有ると仮定すれば, 一旦空胞内にランタンコロイドが浸入したものが脱水操作の過程で深部ランタンのみが流失し, 表面に面した微絨毛間のみが残留するという矛盾した現象が起きたことになり, 実際には有り得ないことである。結局, 空胞と外腔との間にはランタンの通過できる間隙がないものと考えられた。

## 第3項 走査電子顕微鏡的観察

ラットの胆管の内腔面は一般に丈の低い微絨毛を持つ細胞が配列しており, その細胞境界は比較的密な微絨毛で識別できる。一方, caveolated cell は細胞頂部の長い特徴的な微絨毛により簡単に見分けられる。すなわち, 上記の短い微絨毛を持った細胞に混って微絨毛丈の著しく高く, 微絨毛径もより太い細胞が存在する (図28)。これが caveolated cell であり, Isomäki<sup>12)</sup> はラットの胃でその微絨毛が内腔面に突出したように見える走査電顕上の所見より tuft cell と呼んだ。

個々の微絨毛は表面平滑な円柱状を呈し, 約1~2 $\mu$ の長さを示し, 横径は平均150nmであった。1個の細胞あたりの微絨毛数は約50~110本である。一般には微絨毛相互の融合傾向は認められなかった。一方細胞頂部または微絨毛束基部の直径は平均3.5 $\mu$ で, 隣接細胞の自由表面の直径の約1/2であった。

胆管上皮は一層円柱上皮であるため, 憩室様陥凹内部の死角となる部分を除くとすべての caveolated cell の分布状態が観察でき, 光顕で見た分布状態に加えて, 三次元的な分布状態の把握が可能である。本細胞の分布状態は, 明らかに密在する部(25%)からほとんどこれを見ない部まで不規則な分布状態を示した。また胆管を肝側1/3部, 中央部1/3部, 十二指腸側1/3部の3区分にわけて観察しても有意の差は見られなかった。しかし一般的に

は憩室様陥凹部に多数認められた。

## 第2節 ヒトの caveolated cell について

既述のごとく検索症例総数62症例中, 1例に動物の caveolated cell に近似の細胞を見出しえた。すなわち33才, 男子の潰瘍性大腸炎患者の切除下行結腸より得た炎症の比較的軽度な粘膜の部の標本に caveolated cell と思われる細胞が疎在した。しかし同一患者で2年後の下行結腸に造設された人口肛門部より得た大腸粘膜では見出しえなかった。

## 第1項 光顕的観察

caveolated cell と思われる細胞の出現頻度は非常に少なく, またこれが見られた部の一般的特徴は下記のごとくである。すなわち, 炎症の非常に少ない部で, 多核球, リンパ球の浸潤が見られず, 潰瘍形成の無い部であった。

本細胞の特徴は, 胞体が明るく頂部のくびれた紡錘形または梨状を呈し, 微絨毛の腸陰窩腔内への突出が著明で周囲のそれより長く, 細胞内へは線維状の濃染物質の走行が見られる (図18)。細胞基底部には内分泌顆粒らしき濃染物質は見られないため, 大腸内分泌細胞とも異なるものであり光顕的には動物の caveolated cell とまったく同様の所見を示した。

## 第2項 電子顕微鏡的観察

胞体が明るく細線維の多い細胞で, 太く長い微絨毛と, その芯をなす細線維束が核に向い深部に到達するなどラットの caveolated cell とまったく同様の特徴を有したが, 空胞の発達は大腸ほど著明に見られなかった。

核は円形または楕円形で彎入に乏しく胞体は周囲の細胞に比し電子密度が低い。

周囲細胞との境界は, 頂部で junctional complex にて, それより以下は細胞間嵌合とデスモゾームにて接する (図19, 21)。

微絨毛は横径0.25 $\mu$ , 長さ1.0 $\mu$ で, 周囲細胞の微絨毛よりも太く長い (図20, 21)。外膜は単位膜にて構成され, この外膜面にはほぼ垂直な線維状または樹枝状の surface coat が見られる (図21)。微絨毛の中心部は, 微絨毛軸に平行して細線維束が密に走り, 核に向って胞体内深部まで達する。この straight filament に対し, 核上部には横走する細線維束 (circular filament) もはっきりと認められる (図19)。

空胞の発達はあまり著しくなく (図20矢印, 21細矢印) 単位膜に取り囲まれた内部は, しばしば暗調物質にて充塞されている。

ミトコンドリアは円形から長楕円形にいたる種々

の形態が見られた。ゴルジ装置の発達は悪く、粗面小胞体の発達も非常に悪い。リボソームの数も少ないが、核上部以外の部には比較的多い。

### 第3節 caveolated cellの機能に関する動物実験

#### 第1項 ペルオキシダーゼ実験

##### 1) 注入3分後

細胞頂部の内腔面(主として微絨毛)の表面にペルオキシダーゼ反応生成物が見られる。空胞内やその他の細胞質内へ取り込まれた反応生成物はまったく見られず、細胞間隙にも反応生成物は見られなかった(図22)。

##### 2) 注入15分後

核上部の処々にペルオキシダーゼ反応生成物の顆粒塊が見られ、細胞内へのHRPの取り込みを示す(図23)。しかし、周囲のcaveolated cell以外の細胞の取り込み像にくらべて著変なし。既存の空胞内へ取り込まれたか否かは不明であるが、少なくとも空胞と細胞外腔が交通していることを示す所見として、細胞頂部より連続性を保って空胞内へと本物質が浸入したような像は無かった。

##### 3) 注入1時間後

いずれの細胞内にもペルオキシダーゼ反応生成物はほとんど消失してしまう。しかし、ライソゾーム活性は著明になり、また細胞間隙に反応生成物が出現する(図24)。

#### (小括)

caveolated cellとそれ以外の胆管上皮細胞との区別なくHRPの反応生成物の分布状態は同じであった。すなわち、HRPはpinocytosisにて胞体内に取り込まれ、その一部はライソゾーム内に残留するが、大部分は細胞間隙へと移行して行く。管腔内に注入されたHRPは拡散によって直接空胞内へと浸入すると考えられる像は認められなかった。また既存の核上部の空胞内へHRPが取り込まれたか否かは今回は明確にしえなかった。

#### 第2項 ピロカルピン実験

##### a) 透過型電子顕微鏡像

##### 1) ピロカルピン投与7分後

大部分のcaveolated cellは拡張型の空胞を持つもので占められる。すなわち、増大した空胞直径(75~200nm)と大部分の空胞内に球形顆粒状物質を包含するようになる。さらにピロカルピン非投与時、球形顆粒を有す空胞は微絨毛直下より核上部にいたる細胞質内に散在していたものが、ピロカルピン投与により微絨毛直下へと移動し集って来る(図25)。

このため空胞の数も増加したように見え、実測するとピロカルピン投与前の1切片標本の細胞1個あたりの空胞数は35個~60個でピロカルピン投与にて40個~70個とやや増加したように考えられた。しかし、著明な差は無かった。また一部には、空胞が細胞頂部で表面細胞膜と融合し、空胞内容を放出する像も見られた(図26矢印)。

一方多数のcaveolated cellの微絨毛にも変化が見られ、微絨毛内の細線維束や微小管が消失無構造化する。これにともない微絨毛の走行の乱れと融合が見られるようになり、その一部は偽足を形成して細胞頂部より胆管腔へ突出し、やがて離断する(図25, 26)。すなわちアポクリン分泌の像が見られた。しかしゴルジ野には著変をみなかった。

##### 2) ピロカルピン投与40分後

大多数のcaveolated cellは管状型空胞の細胞で占められた(図27)。すなわち、空胞は細少化し、直径平均50nmの円柱状をなし、空胞内の球状物質も粗となり明瞭な球状物質はほとんど見られなかった。また空胞の絶対数が著しく減少し、1切片標本の細胞1個あたり空胞数20~30個となり、ピロカルピン投与前、投与後7分に比して減少している。

一方、投与後7分のときに見られた細胞頂部の著しい変化はもはや見られなくなり、微絨毛、微小管、細線維束は整然と配列した状態に復帰する。ゴルジ野の著明な変化は無かった。

##### b) 走査型電子顕微鏡像

ピロカルピン投与後7分では、微絨毛丈の低い一般細胞はほとんど変化を認めないのに対して、caveolated cellは微絨毛の融合傾向を示す。また融合した微絨毛の一部より細胞内容が脱出するものもある(図29)。このような変化は一般の細胞群にも稀には見られたが、その頻度ははるかに少なかった。この変化は透過型電子顕微鏡にて観察したアポクリン分泌像と一致するものであった。

#### (小括)

ピロカルピン投与により空胞の拡張と増加が始り、球形物質を有する空胞は微絨毛頂下へと移動し、開口分泌を示す所見がえられた。しかし40分後にはこれらの空胞は消失してしまい、外分泌を終了したものと推定される所見であった。

一方、アポクリン分泌を来す所見も多数見られたが、40分後にはアポクリン分泌所見も見られなくなっていた。アポクリン分泌は、走査型電子顕微鏡にて確認できた。

## 第4章 考 察

## (歴 史)

1928年, Cholpkow<sup>11)</sup>はウサギ, 犬, 猫の小腸にそれまで一般に認められていた腸粘膜細胞型(小腸固有細胞と杯細胞)と形態を異にする細胞, すなわち微絨毛が周囲細胞のそれよりも長く突出した胞体の明るい細胞で, しかも細胞頂部より濃染物質が円錐状に核の近くまで到達する特徴をもつ細胞を光顕的に観察し, 新型細胞として報告し, また, 1955年, Järvi と Keyrilainen<sup>22)</sup>もマウスの胃粘膜に同様微絨毛所見と長い細線維を有する細胞を報告した。

一方, 1964年 McNabb<sup>1)</sup>は, (Nabeyama らの文献によると, 彼の報告は McGill 学位論文で一般には公開されないが) ラットの胃で著しい細線維束と多数の空胞を有する細胞を“special cell”として報告したが, これがこの細胞の最初の電顕的報告と考えられる。次いで1966年, Silva<sup>2)</sup>はマウスの結腸に同じ特徴の細胞を認め, 空胞の多いことより“multivesicular cell”と呼んだ。以後, 同様の形態を示す細胞をラットの胃<sup>12)</sup> 小腸,<sup>12)</sup> 大腸,<sup>9)</sup> 胆管,<sup>10)</sup> 肺胞<sup>8)</sup>の粘膜に, また, マウスの胃,<sup>13)</sup> 小腸<sup>11)</sup> 結腸,<sup>13)</sup> 胆嚢と胆管<sup>10)</sup> 犬の胃,<sup>14)</sup> 十二指腸ブルネル腺<sup>7)</sup> やプターの細気管支<sup>5)</sup>に見られた報告があり, special cell, undifferentiated cell, multivesicular cell, tuft cell, brush cell, sensory cell, fibrillovesicular cell, S-cell と呼ばれてきた。また, Johnson & Young<sup>14)</sup> および Ferguson<sup>15)</sup> はヒトにおいても本細胞が見られたと報告している。しかし, 後述のごとく, この細胞がヒトでも存在したとする点は疑問が有る。これら新しい型の細胞に関する多数の報告に見る共通の特徴は, 太く長い微絨毛を持ち, 微絨毛内より多数の細線維束が核の近くまで深く進入し, 更に細線維束間に多数の空胞を見ることである。しかも胞体内に内分泌顆粒を含まない事により一般の内分泌細胞とも一線を画するものである。

1973年, Isomäki<sup>12)</sup> はラットの胃における本細胞の観察を走査電顕と透過電顕を用いておこない, 走査電顕的にも他細胞と細胞頂部の所見が著しく異なることを示した。1974年, Nabeyama<sup>13)</sup> はマウスの消化管を系統的に調べることにより, 胃, 小腸, 大腸で個々に報告されてきたこれらの細胞が同一範ちゅうに属し, 更に各種動物の種々臓器に見られたものも同じ部類に属する独立した1個の成熟細胞であ

るとした。更に彼らは細胞頂部の空胞と見られてきた所見は細胞頂部より連続した空洞(caveola)であるとして caveolated cell と呼んだ。

胆道系における最初の報告は, 1972年 Luciano<sup>9)</sup> がマウスの胆嚢において発見し, 次いで彼は, マウスとラットの胆管にてもこれを観察し, brush cell と呼んだ<sup>10)</sup> ラットの胆管壁は非常に多くの憩室様陥凹が有るが, Riches<sup>25)</sup> はこの憩室上皮に密在する本細胞を観察し, agranular light cell と称した。彼は憩室内上皮を光顕的に dark cell と light cell に大別し, 電顕的所見より light cell を granular light cell と agranular light cell および, 内分泌細胞である basal light cell に細別した。

## (分 布)

一般に消化管における caveolated cell の出現率は, Isomäki によればラットの胃体部で 4.8 cell/sqmm, 幽門部 6.4 cell/sqmm であり, Nabeyama によるとマウスの結腸では上皮細胞数の 0.5% になるという。また, Silva はマウス下行結腸では argentaffin cell と同頻度に見られると報告した。いづれにしても出現頻度は非常に少なく, caveolated cell の細胞学的研究は非常に困難を伴うものであり, 現在ほとんどその本態は解明されていない。しかるに Isomäki は走査電顕を用いることによって, ラットの胃と膵の境界部に本細胞が 228 cell/sqmm と密在することを発見した。

一方, ラットの胆管においても走査電顕により caveolated cell を周囲細胞と明瞭に区別できるようになり,<sup>26)</sup> 著者も走査電顕にて, 肝外胆管に本細胞が密在する場所の有るのを知った。一般的には憩室様陥凹部に密在するが, 走査電顕で観察すると胆管表層粘膜にも部分的に密在する場所があった。一般的に胆道の caveolated cell は, Isomäki のいう前胃と膵の境界部の如き特殊部分を除くと, 一般消化管に出現する caveolated cell に比べて密在した。

## (微細構造)

本細胞の超微細構造については既述のごとく多数の報告を見るが, その細胞の機能にも関連して一番問題になるのが細胞頂部の空胞の所見である。空胞の外観に関する大多数の報告者の一致した所見は次の如くである。すなわち, 空胞は単位膜にて境界され, 大部分は細胞頂部細線維束間に見られ, このため細胞長軸方向に念珠状に配列する傾向がある。そして円形, 卵円形を呈するものから管状を呈するもの

までである。また、管状を呈すものは細胞長軸方向に長径が有る。

一方、Nabeyama ら<sup>11)</sup>はこれまで空胞と考えられていた所見は実は、細胞頂部の微絨毛根間部より胞体内に蛇行しながら進入した caveola の断面を見ていと主張した。しかし、著者のランタンによる実験では、微絨毛根間部には非常に浅い caveola を認め、その caveola 内へはランタン浸入するが、それより深部の空胞へはまったく浸入が認められなかった。硝酸ランタンは20Åの間隙があれば浸入可能な space tracer と考えられており、<sup>11)</sup>そのランタンが浸入しないことは空胞と外腔との交通性が無いことを示し、Nabeyama らの推定した“蛇行する長い空洞”構造の考え高と矛盾する。しかし、細胞内における各空胞が連続しているか否かはなお今後検討を要する問題である。

次に、空胞の内部には中等度の電子密度を有す顆粒状小体が見られる場合が多く、報告者により、“spheres and poly”<sup>12)</sup> “amorphous fine grained material”<sup>13)</sup> “eccentrically positioned bodies or granular material”<sup>14)</sup> などと呼ばれた。また、顆粒状小体を持たない空胞もあり、この無顆粒空胞はほとんどの場合細胞頂部直下に認められるという報告がある。<sup>15)</sup>しかし著者は同一動物においても本細胞がほとんどの空胞内に顆粒状小体を持つ細胞型群とこれを持たない細胞型群を観察した。しかも顆粒状小体を持たない群では空胞は管状型を示し、これを持つ群では円形または卵円形を示す傾向があった。もし空胞が分泌に関係した所見であるとするれば、これは分泌活動の差異によりこのような異った所見を示したものと考えられた。

一方、straight fiberは消化管のcaveolated cellのstraight fiberより細胞頂部において発達が悪いものがしばしば見られ、ことに微絨毛部には細線維として認められないものもある。しかしcircular filamentの発達は、消化管のcaveolated cellの細線維束より良く発達していた。

#### (機能)

上述の如く、caveolated cellは特殊な細胞内小器官が著しく発達した細胞であるが、機能に関しては現在のところまったく不明である。

本細胞の最初の発見者Chlopkow<sup>11)</sup>はcaveolated cellは杯細胞の分泌サイクルの一時期に相当するものと考えた。しかし胃、胆管等には杯細胞がほとんど見られず、杯細胞説は否定できる。また、Johnson

& Youngは本細胞がラットの胃やヒトの腸に見られた未分化細胞<sup>16)</sup>の形態と類似点があるため未分化細胞と考えた。しかし本細胞が粘膜のいかなる部位にも発見される現在では、粘膜細胞脱落部<sup>17)</sup>と考えられている絨毛頂部においても発見される<sup>11)</sup>ことから、本細胞が未分化細胞とみなす考え方は否定できる。そして細胞頂部の複雑な構造はむしろ高度に分化した細胞を示すものとする。

Silva, Luciano, Fergusonらは、微絨毛が長く管腔内に突出し、しかも細線維束が細胞内深く到達している所見を重視し管腔内の化学的または物理的的刺激に感受性のあるreceptorと考え、突出の著しい微絨毛は管腔内情報を捕えやすくするための装置として、また長い細線維束は、捕えた刺激を細胞内に伝達する働きがあると考えた。

一方、Isomäki<sup>18)</sup>は本細胞の細胞頂部形質膜外面がアルカリフォスファターゼ強陽性でしかも酸性フォスファターゼ弱陽性の酵素活性パターンを示すことを証明し、このパターンが小腸の吸収上皮細胞の形質膜の酵素活性パターンと同一であるとし、吸収能を推定した。そして彼は空胞がendocytosisの結果を示すものと考えた。しかしHugonら<sup>11)</sup>のマウスの十二指腸と空腸の実験では、フルクトース経口投与時の吸収上皮ではグルコース-6-フォスファターゼ活性を見るが本細胞のみはまったく活性無いことを示した。従って必ずしも吸収上皮と酵素活性パターンは一致しない。しかしながら著者のHRP吸収実験では腸上皮の如き著しい吸収能は見られなかったが軽度ではあったがHRPの取り込み像が見られた。また時間と共にHRPが細胞間隙へと移行する像も、一般の吸収上皮に見られる形式と同じであった。今日の著者の研究では、細胞頂部での詳細な取り込み機序を明らかにできなかったが、おそらくpinocytosisによるものと考えられた。しかし既存の空胞内へとHRPが取り込まれるか否か、またはpinocytosisによって空胞が形成されるか否かはなお不明である。

一方、本細胞が外分泌細胞としたのはNabeyamaら<sup>11)</sup>であった。彼らは、本細胞の微絨毛間および微絨毛頂部附近に見られる顆粒状物質がcaveola内に見られた顆粒状物質に非常に似ている点より、caveola側壁にて形成された物質がポリープ状にcaveola内へ突出し、やがてちぎれて、顆粒状物質を形成し、外腔へと排出分泌されると推定した。著者も同様の所見を観察したが、空胞と外腔との交通

性が無いことが明らかとなったため、この空胞が細胞膜直下に移行し、開口分泌 (eruptocrine secretion または 黒住分類<sup>31)</sup>の第Ⅳ型) または透出分泌 (diacrine, 黒住分類のⅤ型) を行うことが想定された。

ピロカルピン投与による空胞の変化としては、投与前に比較的多かった空胞拡張型細胞が投与にてさらに増加し、やがて大部分が管状型となってくることである。しかしゴルジ野にはほとんど変化が見られない。このことは、分泌が始まる一次的变化の場がゴルジ野と関係なく、空胞周辺部にあることを示す。またピロカルピン投与にて最初空胞の拡張と空胞内顆粒の増大は、空胞内に顆粒物質のみならず電子密度の著しく低い物質の両者が増加するためと考えられる。このようにして成熟し完成した空胞は細胞頂部へと移行し、やがて空胞の収縮と顆粒の消失を来す。この現象は細胞頂部において空胞内容物が開口分泌または透出分泌にて放出されたことを示す。しかるに26図矢印のように開口分泌を示すことが証明された。しかるに開口分泌であれば分泌顆粒をおおう膜は細胞頂部の表面形質膜に組みこまれるはずであるが、実際には管状の空胞として残っている。これは一方で透出分泌の結果とも考えられたが、Nagasawa ら<sup>32)</sup>の神経分泌放出機序の説明に従うと、より合理的に説明できた。すなわち、開口分泌によって分泌顆粒をおおう膜は表面形質膜に組みこまれるため、急激に増大する細胞頂部の表面積を防ぐために増大した表面膜から pinocytosis によって小胞を取りこむという考え方である。本細胞の場合、小管状の空胞が pinocytosis にて出現したものとすれば説明がつく。

また本細胞はピロカルピン非投与時でも微絨毛の融合傾向があり、稀には融合した微絨毛の部分より舌状または偽足状の突出を観察することがあり、Isomaki も同様の变化を apical cytoplasmic blebs として記載した。この細胞頂部の変化は微絨毛部以外の細胞内構造に何ら乱れを生じない所より、細胞の変性に依るものとは考えられず、乳腺に見られる脂肪滴や蛋白分泌顆粒の分泌形式と同じ様なマクロアポクリン (黒住Ⅰ型) 分泌を行う前段階の像と考えた。ピロカルピン投与を行うと caveolated cell にこのマクロアポクリン分泌現象が著明に亢進した。

ピロカルピンは唾液腺など一般の外分泌腺を刺激して外分泌促進する作用があると考えられているが、その基本的薬理作用点は副交感神経刺激にあると考

えられている。それ故ピロカルピン投与によって caveolated cell が開口分泌と、マクロアポクリン分泌が促進することは本細胞がある程度は自律神経に支配されていることを示すものであろう。

ピロカルピン投与によりマクロアポクリン分泌が促進することは Trier のヒトにおける腸陰窩細胞にてすでに見られる<sup>33)</sup>また、caveolated cell がマクロアポクリンと開口分泌の二分泌形式を採ったが、このように同一細胞が2種類の分泌形式を採るものとしては、アポクリン汗腺やエクリン汗腺がマクロアポクリン分泌と開口分泌の両者を行う<sup>34) 35) 36)</sup>のに類似していた。

一方、粗面少胞体やリボソームの発育が他の外分泌細胞に比して悪いことは、分泌物の合成能とくに蛋白成分の合成能の悪いことを示していると思われる。したがって、蛋白成分の少ない物質を開口分泌するものと推定した。しかし、その分泌物質の本態に関してはなおまったく不明である。

#### (ヒトの caveolated cell)

ヒトにおいても caveolated cell が存在するという報告は Johnson & Young<sup>14)</sup>の未分化細胞としての報告と、Ferguson<sup>15)</sup>の S-cell としての報告が見られる。しかしこれらの報告を検討すると、Johnson & Young の論文では本細胞の特徴として報告した図はすべて犬の胃に出現する細胞のみを示し、ヒトの本細胞に関する特徴的形態を示す電顕写真は見られない。次に Ferguson の S-cell としての図では内分泌細胞の細胞頂部と犬の胃に見られた caveolated cell との混同がある。すなわち、これまでに caveolated cell がヒトに存在するという明確な報告はまだ見あたらなかった。著者も本細胞の検索を試みたがヒトの正常の胃、小腸、大腸では本細胞は見出しえなかった。

しかし、caveolated cell は齧歯類のみならず哺乳類の犬やブタにも存在する事実より推定して、著者はヒトにも本細胞が存在するであろうと予測したが、正常の胃、小腸、大腸ではまったく発見できなかった。これはヒトの消化管には普通存在しないものと考えられたが、一方で著者の検索しない部(胆管、膵管、呼吸器系粘膜など)に存在するかもしれないと推定した。

しかるに1例の潰瘍性大腸炎の大腸に本細胞に酷似した細胞を発見したが、著者は微絨毛と細線維構造および空胞の存在より、この細胞がヒトにおける caveolated cell と考えた。しかし動物に見られる



caveolated cell に比較すると、この細胞の空胞は小形で数も少なく、さらに動物の空胞内には顆粒状物が見られその周囲は電子密度が低く透明となっているが、ヒトの空胞内は電子密度が比較的高い均一な物質で占められている。以上の相異点よりこの型の細胞がヒトにおける caveolated cell であると明確な断定はできなかつた。この細胞が caveolated cell と仮定すれば、ヒトにおける caveolated cell については下述のような可能性が考えられる。第1に、本細胞の空胞の発達が極めて悪いため消化管の正常部に存在したとしても見のがされている可能性のあること。第2に、正常消化管には caveolated cell は存在しないが病変粘膜部に偶然出現したかもしれない。著者は第2の項を更に、caveolated cell は胆管その他に正常時存在し、これが異所性に、または metaplasia により大腸病変部に出現したのではないかと推定した。たとえば胃粘膜に腸上皮化生が生じたり、動線毛を有する細胞が発見されたり<sup>37)</sup>する現象と同じような変化として出現したものと推定した。

いづれにしてもヒトの消化管からは caveolated cell と断定できる細胞は簡単には発見できなかったが、ヒトの胆管や膵管を中心としていっそうの検索を要しよう。

## 第5章 結 語

ラットおよびヒトの caveolated cell を透過および走査電顕で観察し、また HRP とピロカルピンを使用して機能面よりも観察し、次の結果をえた。

1) ラットの胆管に見られる caveolated cell は憩室様陥凹部に最も密在し、それ以外の部では比較的疎であるが、所により密な部もある。

2) 消化管の caveolated cell に比較して胆管の caveolated cell は直走細線維束の発達が悪く、特に

微絨毛内に細線維がまったく見られないこともしばしばある。一方細胞辺縁に見られる環状走行細線維束の発達は著明であった。

3) ランタンをトレーサーとして使用した実験によると、caveolated cell の細胞頂部に多数存在する空胞と細胞外腔とは直接の交通が無いことが判明した。

4) ペルオキシダーゼの実験にて、caveolated cell の細胞頂部にペルオキシダーゼの取り込みを証明することができた。しかし、既存の空胞内へ取り込まれたものか、新しく pinocytosis にて取り込まれたものかについてはまだ問題が残る。

5) ピロカルピン投与にて、caveolated cell の空胞は拡張しはじめ、顆粒を持った空胞は細胞頂部へと移動した。これは分泌前段階の変化と考えられ、開口分泌像も見られた。一方しばしばアポクリン分泌像も観察された。

6) 1例のヒトの結腸に caveolated cell に酷似した細胞を発見した。その細胞の細線維や微絨毛の構造は動物に見られる caveolated cell とまったく同じ構造をとっていた。しかし空胞の発達が悪く、空胞内は比較的電子密度の高い内容物で占められていた。

以上の結論として、著者は caveolated cell は分泌能と吸収能の両者を持った細胞と考えた。また、ヒトにも caveolated cell が存在すると考えた。

## 謝 辞

稿を終るにのぞみ、御指導、御校閲を賜った田中早苗教授に感謝を捧げるとともに、本研究に直接御指導下さった緒方卓郎博士に深謝致します。また電顕撮影に協力頂いた林、才原、中村技官に深謝致します。

本論文の要旨は第61回日本消化器病学会総会及び第8回日本臨床電顕学会において発表した。

## 参 考 文 献

- 1) McNabb, J. : An electron microscopic study of filaments and microtubules in the chief cells of the rat intestine. M. Sc. Thesis, McGill University, Montreal. 1964.
- 2) Silva, D.G. : The fine structure of multivesicular cells with large microvilli in the epithelium of the mouse colon. J. Ultrastruct. Res., 16 : 693- 705, 1966.
- 3) Hammond, J.B., and L. LaDeur : Fibrillovesicular cells in the fundic glands of the canine sto-

- mach. Evidence for a new cell type. *Anat. Rec.*, **161** : 393-412, 1968.
- 4) Luciano, L., E. Reale and H. Ruska : Über eine "Chemorezeptive Sinneszelle" in der Trachea der Ratte. *Z. Zellforsch.*, **91** : 153-158, 1968a.
  - 5) Luciano, L., E. Reale and H. Ruska : Über eine glykogenhaltige Bürstenzelle im Rektum der Ratte. *Z. Zellforsch.*, **91** : 153-158, 1968b.
  - 6) Luciano, L., E. Reale and H. Ruska : Bürstenzellen im alveolar Epithelium der Rattenlunge. *Z. Zellforsch.*, **95** : 198-201, 1969.
  - 7) Vaissalo, T.: Ultrastructure of Brunner's gland cells of the dog. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* **2**, 1969.
  - 8) Baskerville, A.: The ultrastructure of the bronchiolar epithelium of the pig. *J. Anat.*, **106** : 412, 1970.
  - 9) Luciano, L.: Die Feinstruktur der Gallenblase und der Gallengänge. I. Das Epithel der Gallenblase der Maus. *Z. Zellforsch.*, **135** : 87-102, 1972.
  - 10) Luciano, L.: Die Feinstruktur der Gallenblase und der Gallengänge. II. Das Epithel der extrahepatischen Gallengänge der Maus und der Ratte. *Z. Zellforsch.*, **135** : 103-114, 1972.
  - 11) Hugon, J. S. and D. Maestracci: Stimulation of glucose-6-phosphatase activity in the mucosal cells of the mouse intestine. *J. Histochem. Cytochem.*, **21** : 426-440, 1973.
  - 12) Isomäki, A. M.: A new cell type (tuft cell) in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* **240** : 1-65, 1973.
  - 13) Nabeyama, A. and C. P. Leblond : "Caveolated cells" characterized by deep surface invaginations and abundant filaments in mouse gastro-intestinal epithelia. *J. Anat.*, **140** : 147-166, 1974.
  - 14) Johnson, F. R. and B. A. Young : Undifferentiated cells in gastric mucosa. *J. Anat.*, **101** : 617-618, 1967.
  - 15) Johnson, F. R. and B. A. Young: Undifferentiated cells in gastric mucosa. *J. Anat.*, **102** : 541-551, 1968.
  - 16) Ferguson, D. J.: Structure of antral gastric mucosa. *Surgery*, **65** : 280-291, 1969.
  - 17) Graham, R. C. and M. J. Karnovsky : The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: Ultrastructural cytochemistry by a new technique. *J. Histochem. Cytochem.*, **14** : 291-302, 1966.
  - 18) Revel, J. P. and M. J. Karnovsky : Hexagonal array of subunits in intercellular junctions of the mouse heart and liver. *J. Cell Biol.*, **33** : C7-C12, 1967.
  - 19) Shea, S. M.: Lanthanum staining of the surface coat of cells. The enhancement by the use of fixatives containing alcian blue or cetyl-pyridinium chloride. *J. Cell Biol.*, **51** : 611-620, 1971.
  - 20) Yamada, E.: The fine structure of the gall bladder epithelium of the mouse. *J. biophys. biochem. Cytol.*, **1** : 445-458, 1955.
  - 21) Chlopkow, A.: Einige neue Daten zur Frage von der Struktur der Schlussleisten und Becherzellen des Darmepithels bei Säugetieren. *Z. Zellforsch.*, **7** : 502-512, 1928.
  - 22) Jarvi, O. and O. Keyrilainen : On the cellular structures of the epithelial invasions in the glandular stomach of mice caused by intramural application of 20-methylcholantren. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* **111** : 72-73, 1955.
  - 23) 多淵芳樹, 滝口安彦, 高橋正博, 光野孝雄 : ラット腺胃粘膜の fibrillovesicular (F-V) 細胞, 医学のあゆみ, **97**, 173-174, 1976.
  - 24) Kataoka, K.: Electron microscopic observations on cell proliferation and differentiation in the gastric mucosa of the mouse. *Arch. hist. jap.*, **32** : 251-273, 1970.

- 25) Riches, D. J.: Ultrastructural observations on the common bile duct epithelium of the rat. *J. Anat.*, **111**: 157-170, 1972.
- 26) 糸島達也, 島田宜彦: 走査電子顕微鏡の世界, 肝内胆管 (ラット). *医学のあゆみ*, **93**: A 533-A 536, 1975.
- 27) 糸島達也, 島田宜彦: 走査電子顕微鏡の世界, 肝外胆管 (ラット). *医学のあゆみ*, **93**: A 538-A 540, 1975.
- 28) Corpron, R. E.: The ultrastructure of the gastric mucosa in normal and hypophysectomized rats. *Am. J. Anat.*, **118**: 53-90, 1966.
- 29) Trier, J. S.: Studies on small intestinal crypt epithelium. I. The fine structure of the crypt epithelium of the proximal small intestine of fasting humans. *J. Cell Biol.*, **18**: 599-620, 1963.
- 30) Leblond, C. P. and C. E. Stevens: The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. *Anat. Rec.*, **100**: 357-378, 1948.
- 31) 黒住一昌: ゴルジ装置と分泌機能. *臨床電顕誌*, **7**: 1-19, 1974.
- 32) Nagasawa, J., W. W. Douglas and R. A. Schulz: Ultrastructural evidence of secretion by exocytosis and of "synaptic vesicle" formation in posterior pituitary glands. *Nature*, **227**: 407-409, 1970.
- 33) Trier, J. S.: Studies on small intestinal crypt epithelium. II. Evidence for and mechanisms of secretory activity by undifferentiated crypt cells of the human small intestine. *Gastroent.*, **47**: 480-495, 1964.
- 34) 黒住一昌: 汗腺の微細構造と機能. *細胞*, **4**, 2-17, 1972.
- 35) 伊東俊夫, 柴崎晋: ヒトのエックリン汗腺の電子顕微鏡的研究, *日組録*, **27**: 81-115, 1966.
- 36) 川端五十鈴: ヒト耳道腺の電子顕微鏡的研究, *日組録*, **25**: 165-187, 1965.
- 37) 奥田武彦, 緒方卓郎: ヒトの胃粘膜に見られた線毛細胞の電子顕微鏡的研究. *日組録*, **39**: 149-156, 1976.

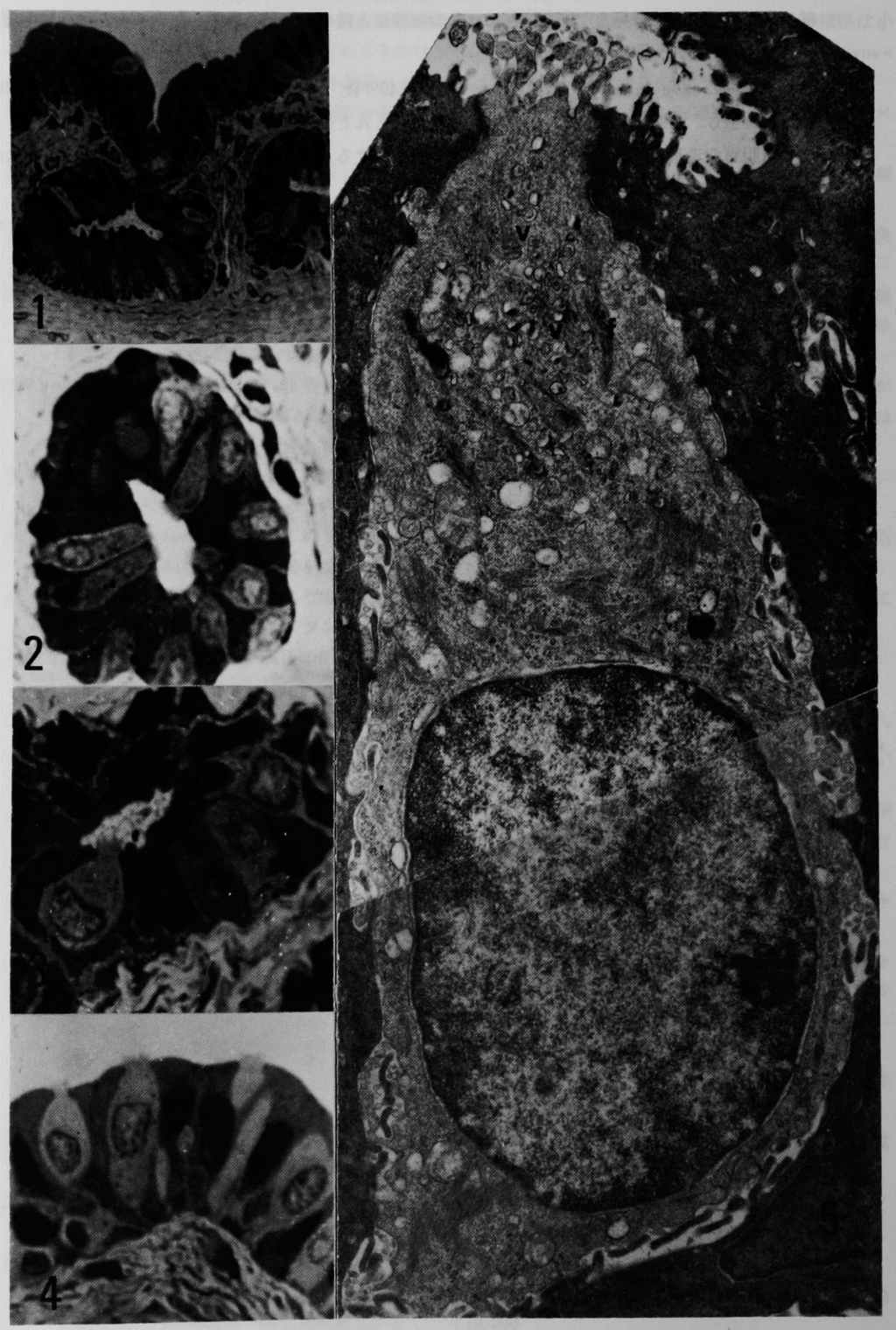
#### 附図説明

- 図1: ラット胆管の光顕像. 胆管上皮が陥凹し, 憩室を形成する. 主胆管を形成する上皮より憩室の上皮に核および胞体の明るい caveolated cell が多く見られる. トルジンプルー染色.  $\times 440$
- 図2: ラット胆管憩室の光顕像. 核・胞体の暗い dark cell に対し, これらの明るい紡錐状の細胞が caveolated cell. 本細胞の細胞頂部は周囲細胞よりやや突出したように見える. トルジンプルー染色.  $\times 1,100$
- 図3: ラット胆管憩室の光顕像. caveolated cell は図2に見られるものより胞体が太いため, 梨状を呈し, 核は自由表面側が陥凹している. トルジンプルー染色.  $\times 1,500$
- 図4: ラット胆管主管の光顕像. この部には caveolated cell が多く見られる. 本細胞核の配列位置は一定しない. caveolated cell 以外の周囲の細胞は憩室に見られる dark cell ほど暗く染色されないため caveolated cell とそれほどコントラストがない. トルジンプルー染色.  $\times 1,200$
- 図5: ラット胆管の caveolated cell の電顕像. 本細胞の核と胞体は隣接細胞より電子密度が低い. 細胞頂部は細くなり, 長く長い微絨毛を持つ. 核上部には多数の空胞(v)と多数の細線維束(f)を見る.  $\times 15,000$
- 図6: ラット胆管の caveolated cell 細胞頂部の電顕像. 長く太い微絨毛より細胞質内に連続して直走する細線維束(sf)を見る. 微絨毛間の根部に caveola (矢印) を認める.  $\times 16,000$
- 図7: ラット胆管の caveolated cell 細胞頂部の電顕像, 微絨毛が一部融合し太くなっている. 融合した微

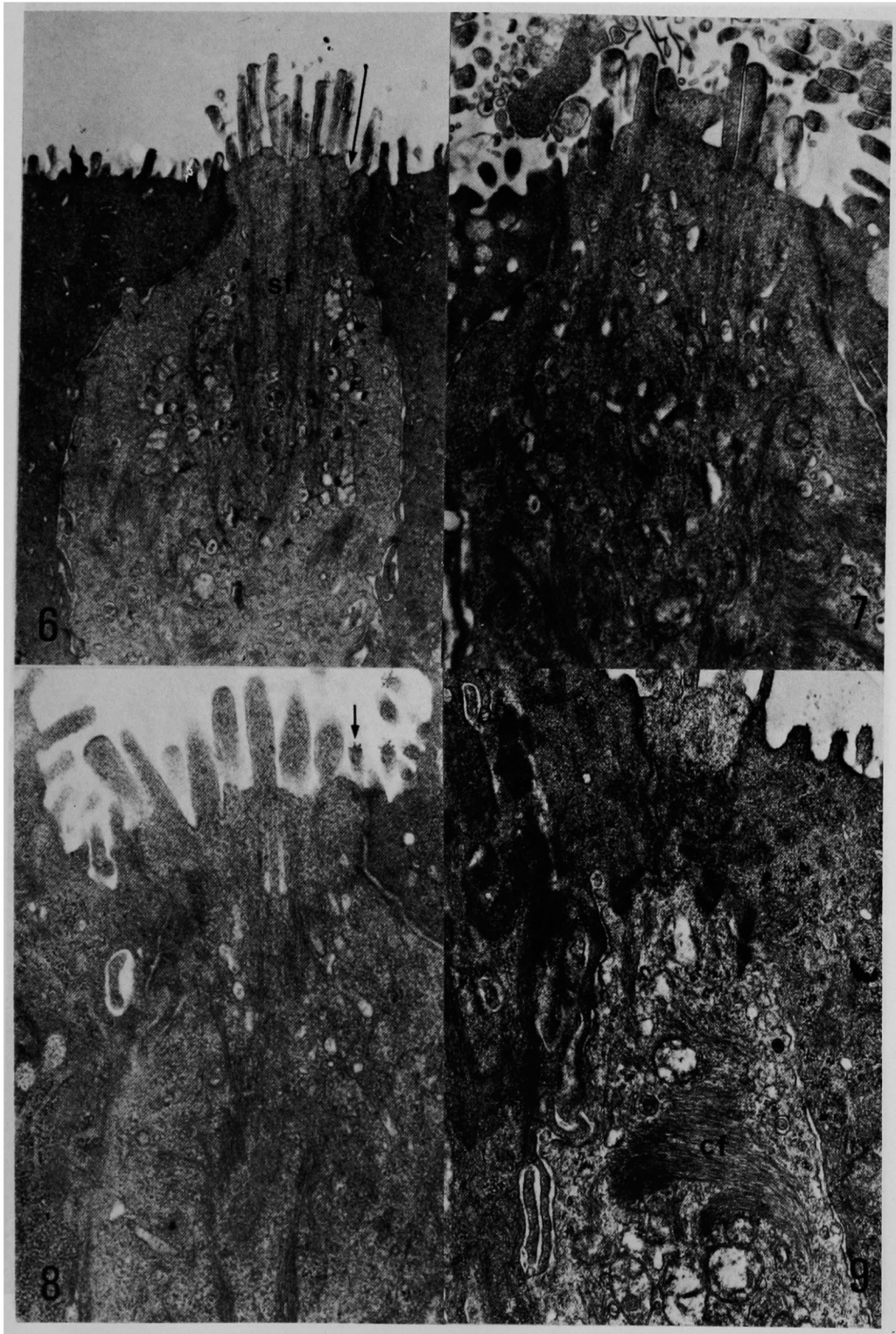
- 絨毛のみ細線維構造が消失している。 ×20,000
- 図8：ラット胆管のcaveolated cellの細胞頂部電顕像。この細胞の空胞(v)は小管状を呈し、その横径は小さく、空胞内に明瞭な顆粒の見られるものは少ない。隣接細胞の微絨毛頂部はantennulae microvillares (矢印)の形成を見るが本細胞にはない。 ×20,000
- 図9：ラット胆管caveolated cellの細胞頂部辺縁部縦切像。多数の横走する細線維(cf)を見る。 ×20,000
- 図10：ラット胆管caveolated cellの核上部斜切像。細胞辺縁に沿って走る細線維(cf)と縦走する細線維(cf)の横断像が見られる。 ×23,500
- 図11：ラット胆管caveolated cellの細胞頂部電顕像。ほとんどの空胞は円形で、空胞内に球状顆粒を包含する。M：ミトコンドリア。 ×25,000
- 図12：ラット胆管caveolated cellの細胞頂部電顕像。円形・卵円形の空胞が見られ、空胞内には球状顆粒の有るものと、見られない空胞とがある。微絨毛周囲に空胞内に見られた球状顆粒に類似した顆粒が見られ、空胞内物質の分泌を示唆する。M：ミトコンドリア。 ×22,000
- 図13：ラット胆管caveolated cellのランタン処理した電顕像。中央の核、胞体の電子密度の低い細胞がcaveolated cell。細胞間隙と微絨毛の外表面に電子密度の高いランタンが沈着している。空胞内は電子密度低く、ランタンは浸入していない。 ×6,000
- 図14：ラット胆管caveolated cell細胞頂部のランタン処理した電顕像。細胞間隙と微絨毛表面にランタンの沈着あり。空胞内にはランタン沈着は見られない。 ×9,000
- 図15：ラット胆管caveolated cellのランタン処理した電顕像。細胞間隙にランタン沈着を見るが、微絨毛部や空胞内にはランタン沈着が見られない。 ×6,000
- 図16：ラット胆管のランタン処理した電顕像。変性脱落細胞にはランタンが細胞質内に浸入し、ほぼ一様に濃染する。空胞部のみはランタン浸入していない。 ×7,300
- 図17：ラット胆管caveolated cellの電顕像。ランタン・アルシアンブルー処理。微絨毛間はほぼランタンで埋め尽くされているが、空胞内へはランタン浸入していない。 ×16,500
- 図18：ヒト大腸のcaveolated cell様細胞の光顕像。矢印がcaveolated cell様細胞。核・胞体ともに明るく、細胞頂部は周囲細胞より突出した微絨毛を有し、その微絨毛より細線維が胞体内に深く連続して進入する。 ×2,000
- 図19：ヒト大腸のcaveolated cell様細胞の電顕像。太い微絨毛内より直走する細線維束(sf)が胞体内深く進入する。核上部には環状に走る細線維(cf)が見られる。微絨毛根部にはcaveola(矢印)が有るが、空胞は判然としない。 ×9,000
- 図20：ヒト大腸のcaveolated cell様細胞の電顕像。細胞長軸に沿った楕円形または小管状空胞(矢印)を認め、内部にはやや電子密度の高い物質で占められている。 ×30,000
- 図21：ヒト大腸のcaveolated cell様細胞の電顕像。太い微絨毛(隣接細胞の微絨毛の横径の約1.3倍)を示し、微絨毛根部にcaveola(太矢印)あり。胞体は全般に細線維が多く、また単位膜に包われた多数の円形空胞(細矢印)を有し、内部に比較的電子密度の高い物質を有す。したがってラットのcaveolated cellほど明確な空胞像を示さない。 ×48,000
- 図22：ラット胆管のcaveolated cell。HRP投与3分後。微絨毛の外面に沿ってペルオキシダーゼ反応生成物が見られる。胞体内には反応生成物が見られない。無染色。 ×26,000
- 図23：ラット胆管のcaveolated cell。HRP投与15分後。微絨毛外膜面に沿ってペルオキシダーゼ反応生成物が見られ、胞体内にも所々に反応生成物が見られる。無染色。 ×19,000
- 図24：ラット胆管のcaveolated cell。HRP投与40分後。細胞間隙とライソゾームの活性化以外はほとんどペルオキシダーゼ反応生成物を見ない。矢印：caveolated cell。無染色。 ×7,000
- 図25：ラット胆管のcaveolated cell。ピロカルピン投与7分後。顆粒を有する空胞は細胞頂部へ移動してここに密在する。空胞径は増大し円形を呈す。細胞頂部の一部より偽足のよう細胞質が突出する。偽足状突出の内部構造は一様な無構造である。 ×19,000

- 図26：ラット胆管の caveolated cell. ピロカルピン投与7分後. 微絨毛の融合が見られ, 融合した微絨毛部には細線維の消失を見る. 細胞頂部にはなお細線維と微小管が見られる. 空胞の一部は微絨毛根部に開口する (矢印).  $\times 24,000$
- 図27：ラット胆管の caveolated cell. ピロカルピン投与40分後. 微絨毛は整然とした配列に復す. 空胞は小管状を呈し, 空胞径も細小化し, 空胞内顆粒はほとんど見られなくなる.  $\times 11,000$
- 図28：ラット胆管の走査電顕像. 細くて丈の低い微絨毛を有する上皮細胞に混って, caveolated cell は太く丈の高い微絨毛を有す.  $\times 5,000$
- 図29：ラット胆管の走査電顕像. ピロカルピン投与15分後. 太く丈の高い微絨毛を有す caveolated cell の一部の微絨毛は融合し, その部より細胞内容物が脱出している如くに見える.  $\times 7,000$

奥田武彦論文附圖

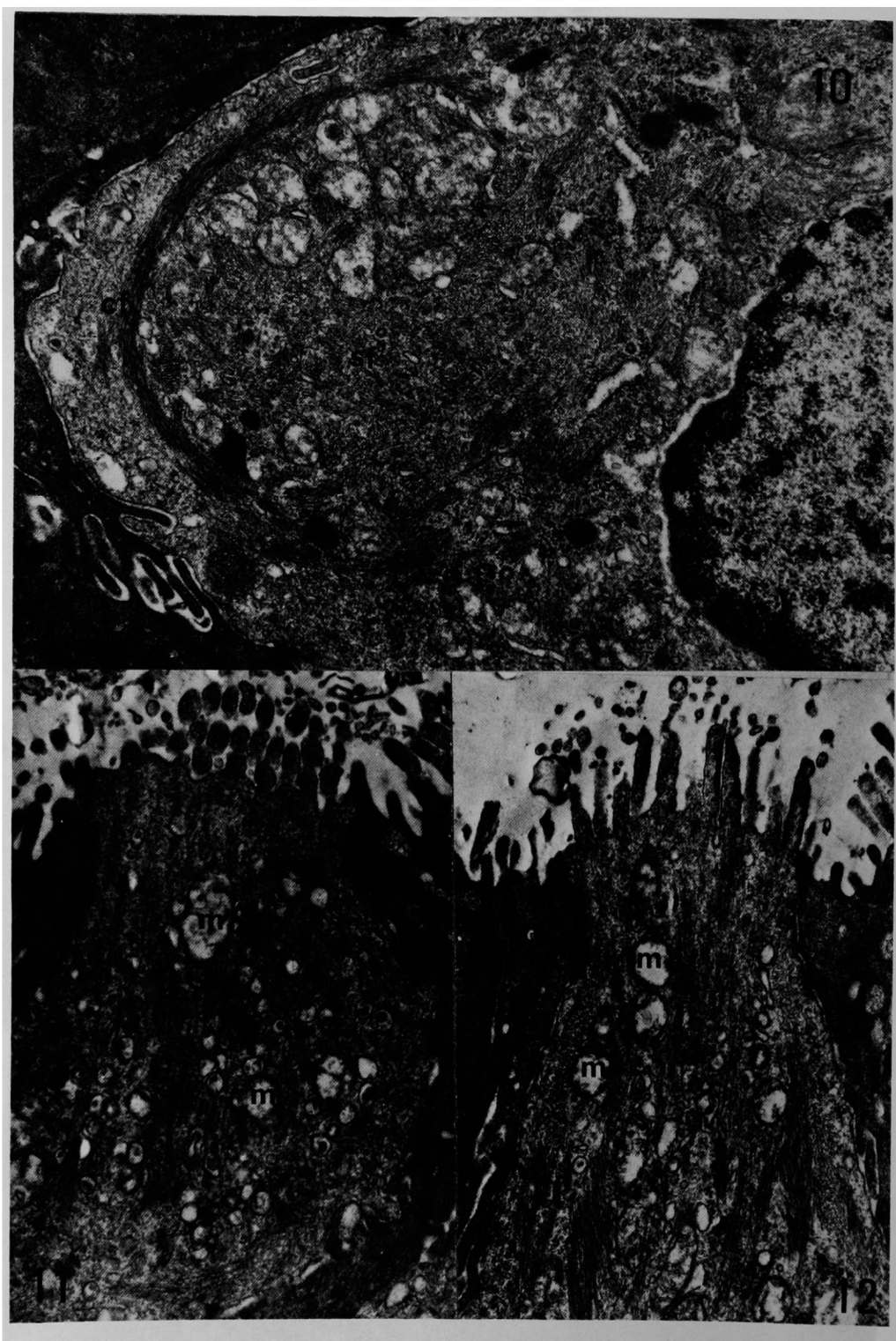


奥田武彦論文附図



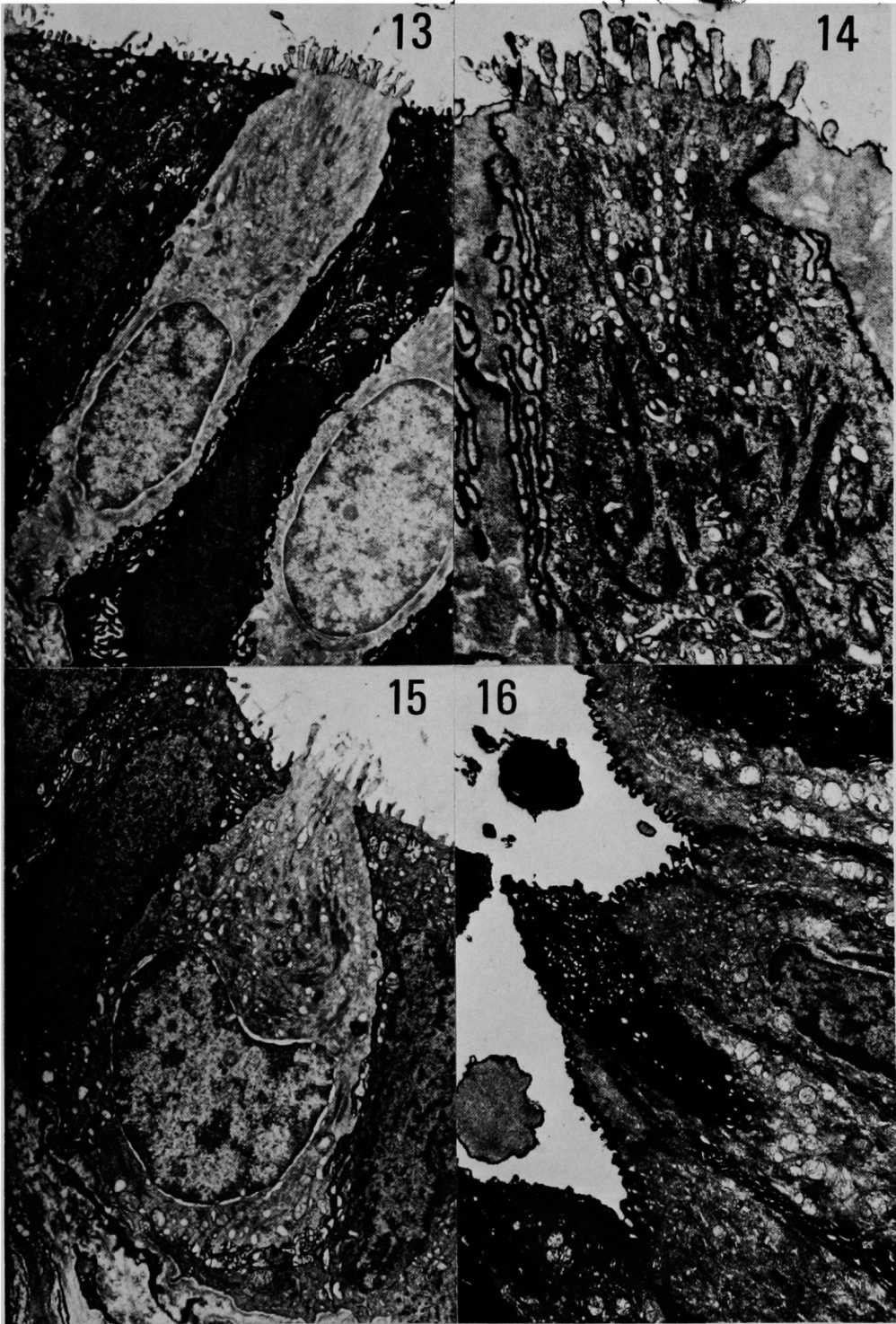


奥田武彦論文附図





奥田武彦論文附図



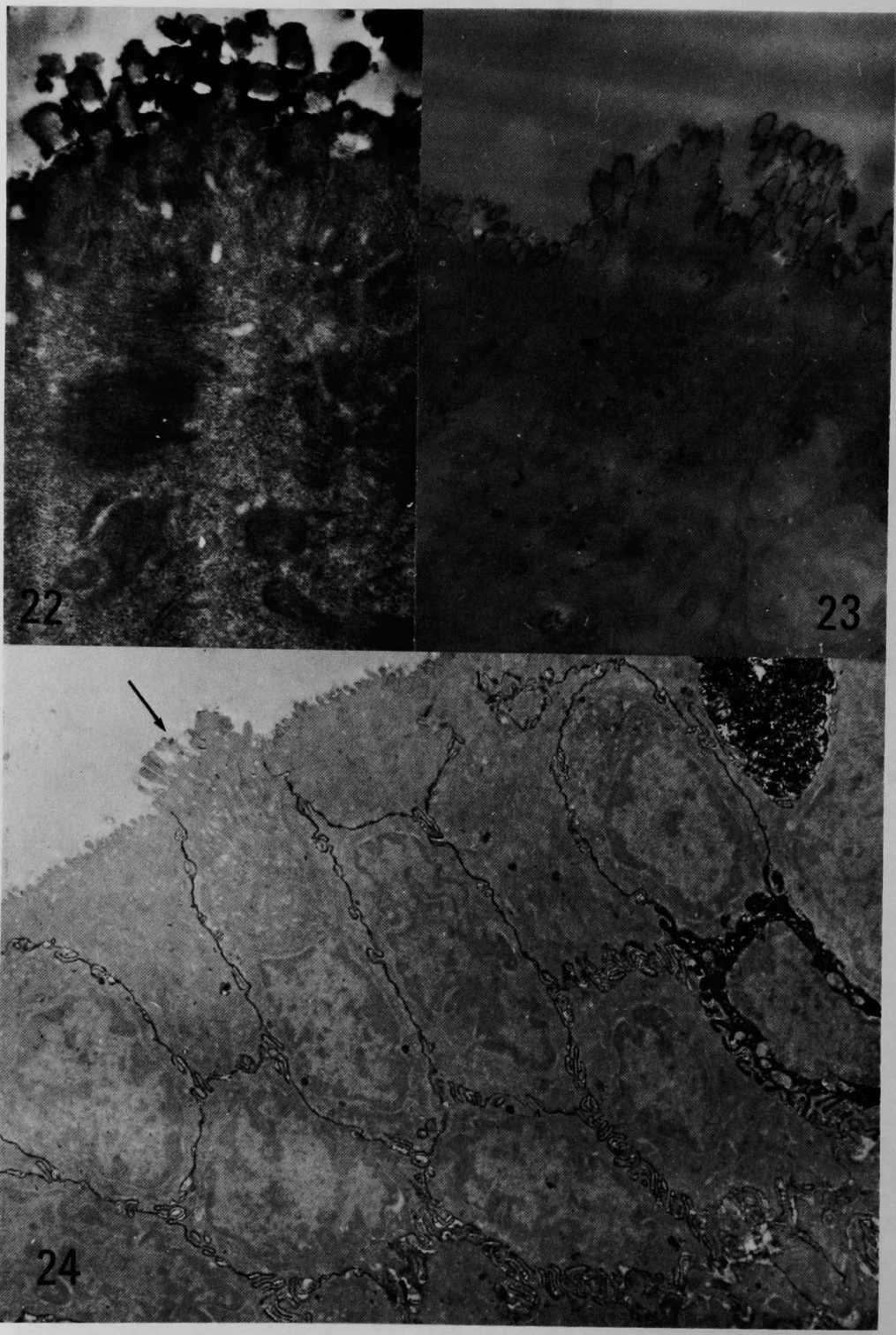
奥田武彦論文附圖



奥田武彦論文附図

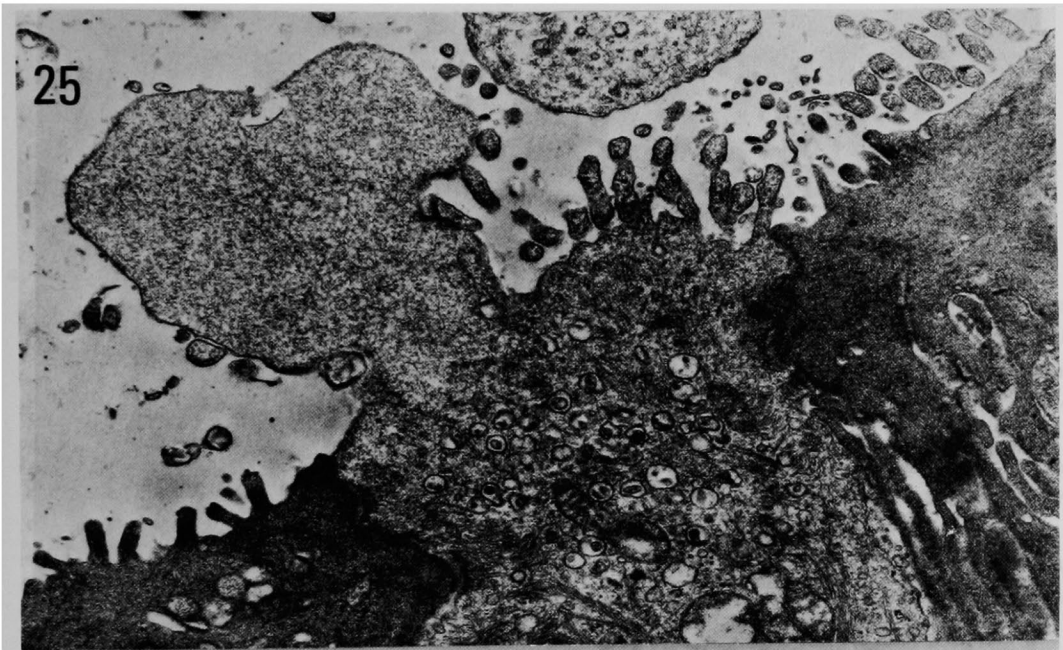


奥田武彦論文附図

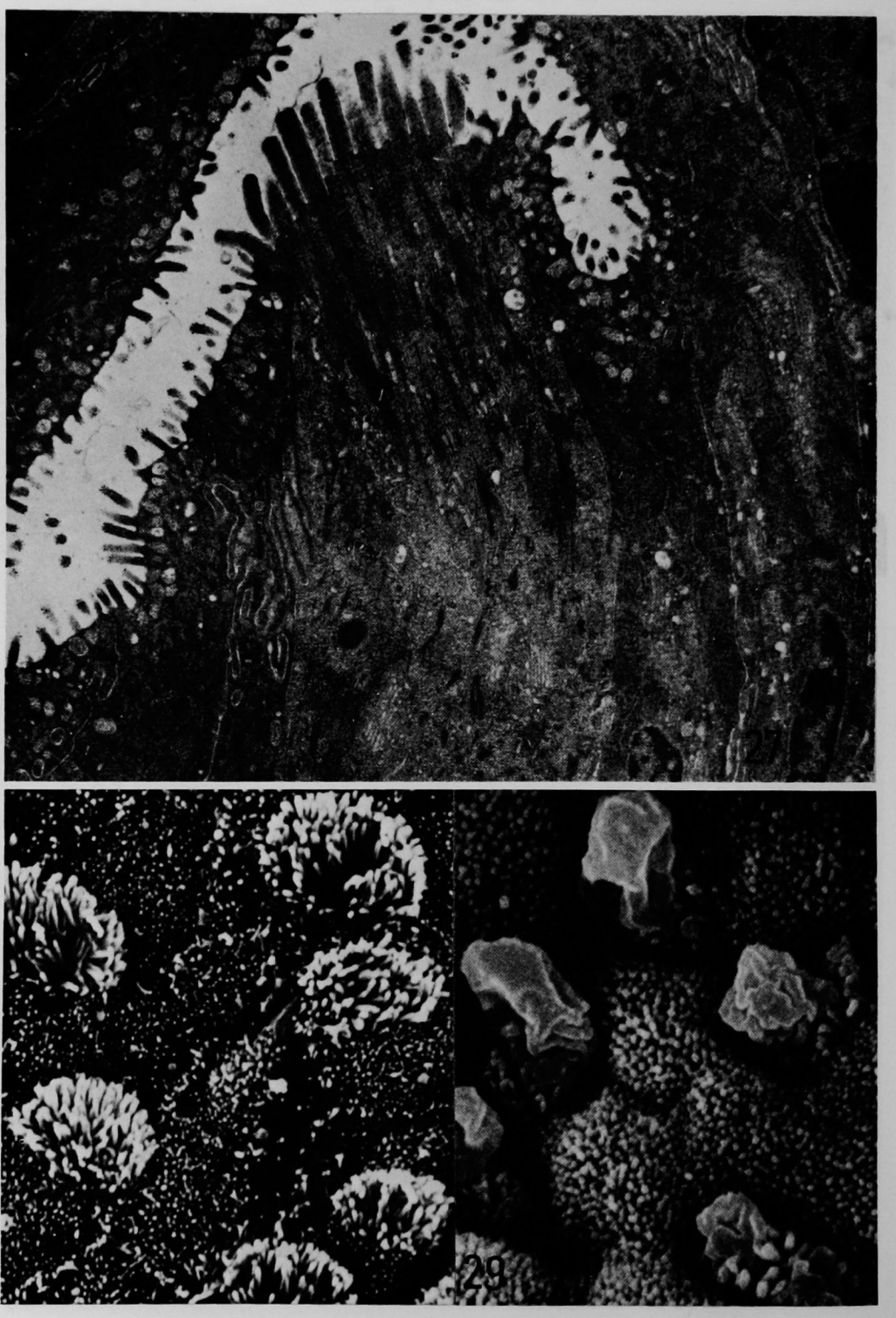




奥田武彦論文附図



奥田武彦論文附図



**A cytological study on the caveolated cells  
of the rat and the human digestive organs**

by

**Takehiko OKUDA**

Department of Surgery, Okayama University Medical School, Okayama

(Director : Prof. S. Tanaka)

Firstly, the ultrastructure of the caveolated cells on the rat bile duct were examined by a transmission and a scanning electron microscope. Next, the author sought whether caveolated cells were present or not in the human digestive organs. Lastly, functional study of the caveolated cells on the rat bile duct were investigated using horseradish peroxidase and pilocarpine. Then the facts mentioned below were clarified.

1) Caveolated cells in the rat bile duct were found most densely at the diverticulum-like recesses but on the luminal surface except this recesses caveolated cells were found partly densely and partly sparsely.

2) On the rat, the straight filaments of the caveolated cells of the bile duct were less developed than that of the digestive tract, but circular filaments were more developed than that of the digestive tract.

3) The apical vesicles of the caveolated cells were revealed to have no communication to outer lumen of these cells using lanthanum as a tracer.

4) The caveolated cell-like cells were found in the mucosa of a human colon. But these cells could not be identified clearly with caveolated cells. Because the vesicles were scanty and small in size and the inner substance was relatively electron opaque.

5) After intraluminal injection of peroxidase into ligated segments of bile duct, the marker was found within the apical vesicles. But it was not uncertain whether pre-existing apical vesicles had taken up the marker or vesicles containing the marker were formed newly by pinocytosis.

6) After intraperitoneal injection of pilocarpine, the supranuclear vesicles began to expand and the vesicles with granules moved toward the free surface suggesting eruption or diacrine secretion. And frequently apocrine secretion was also observed.

In conclusion, the author supposes that caveolated cell may have both absorptive and secretory functions and this type cells may present in human digestive tract.