

淡水魚類肝細胞，細胞形質の超微細構造に関する観察

千葉大学医学部解剖学教室（指導 森田秀一教授）

桑 原 憲 和

NORIKAZU KUWAHARA

（昭和34年3月20日受付）

目 次

第1章 緒 言

第2章 材料及研究方法

第3章 自家所見及び批判

I. Microsome 及び A-Substance

II. Endoplasmic reticulum

III. Mitochondria

IV. 胆細管，細胞内胆細管，及び肝細胞分泌物の導出機転に就いて

V. Golgi 装 置

第4章 結 語

文 献

附図及び附図説明

第1章 緒 言

肝細胞に於ける細胞形質構成要素の微細構造に就いては光学顕微鏡的に古来幾多の研究者により追求されその業績も少くない。これら業績を要約するに、動物の正常或は自然状態に於ける肝細胞形質構成要素の観察と、種々なる実験状態、即ち、飢餓、再飼育、外科的、物理的、或は生化学的、諸操作に依る構成要素の変化の追求とに要約される。例えば Berg (1912), Stübel (1920), W. Gross (1926), Berg (1924), Nassonov (1926), 白坂 (1930), Cramer u. Ludford (1926), A. J. Dalton (1934), Pfuhl u. Dienstbach (1938), 瀬野浦 (1942), その他多数が数えられるが、或いは、胆細管及び Golgi 装置に関連するもの、肝細胞に於ける分泌現象とその機転の形態学的解明等、枚挙に遑がない。

例えば Heidenhain (1883), Mcindoe (1928), Cramer u. Ludford (1926-27), Jay (1934), Hirt and Colleagues (1933-34), Aterman (1952), Grafflin and Bagley (1952), Hanzon (1952), Elias (1953), Wachstein and Zak (1949), Navikoff and Elsie (1955), その他がある。

近年に至り Borries と Ruska (1938) による電子顕微鏡が出現して以来、Pease 及び Baker (1948) がその優れた解像力を利用するに至り、光学顕微鏡の低分解能をもつては到底解決しえなかつた如き諸問題に至る迄も、漸次解明されるに至りつつあるのである。肝細胞の超薄切片による電顕的研究は肝細胞に於ける分劃遠心法とも相俟つて

Claude (1943), Palade, Claude (1949), Dalton (1951-1952), Palade and Siekevitz (1955), Fawcett (1955), Bernhard, Haguénau, Gautier, Oberling (1952), 井上, 市田, 古田 (1957), Howatson and Ham (1955), Elias and Cohen (1954), 伊東 (1958), その他の研究者により、主として人、兎、鼠等の哺乳類を用いて行われている。然るに本研究の実験材料である淡水魚、鮒の肝細胞の電顕的研究に就いては全く未知と考えられる。只魚類に於いて高木 (1953, 1954) のメダカ肝細胞の位相差顕微鏡的研究があるのが着目される。

余は本動物肝細胞を用いて、電顕的に前述せる光顕的研究に模し、夏期、冬期、産卵期、飢餓時、飢餓後の再飼育時に於ける肝細胞形質構成要素の態度の変化を追及しその機序及び形態を解明せんと欲し、本研究を実施したのである。殊に古来肝細胞学に於ける懸案の問題であり、Wachstein, Zak (1949) が兎肝に於いて光顕的にその存在を記載したる細胞内胆細管の問題に関しては、本動物材料は特別の材料であると思惟されるので余をして深く興味を有せしめた点である。

第2章 材料及研究方法

1) 材料は千葉県下産、鮒 (*Carassius auratus*) の肝臓を使用せり。

自然状態に河川、沼に棲息せるものを捕え、夏季、冬季、及び産卵時期等の季節に別ち実験的に夏期に於けるものを、飢餓状態に飼育し、或いは2週飢餓後これらに赤虫、ボッタ、等の動物性食料を与

え、飽食せしめたる後1, 3, 5, 24時間を経過せるもの等を材料として、電顕標本作製しその変化を観察せり。

2) 固定法及び包埋法として1% OsO₄, 2% OsO₄液或いはこれをAcetate veronal pH 7.4に緩衝せる同液にて約3-4時間固定後直ちに水洗し, Alcohol列を通過, 脱水後, 法に従つて人造樹脂に包埋, 所定の如く超薄切片を制作, 電顕にて観察撮影せり。

第3章 目家所見及び批判

I. Microsome 及び A-Substance

鮎肝細胞形質を電子顕微鏡を以つて観察するに、細胞形質内には無数に散在する微細顆粒が認められる。是等の微細顆粒は所謂 Microsome 顆粒に相当するものと考えられる。即ち是等 Microsome 顆粒は本動物細胞形質に於いても、二種類に区別することが出来るのであつて、その一つは小型の C-Microsome と名づけられるものであつて凡そ5 m μ の大きさを示し dense な微細顆粒であるが他の種類のものは S-Microsome と名づけられる比較的大型の凡そ30 m μ 前後の明るく見える顆粒である (Fig. 1, 2, 3)。

この両者は形状は多少異なるけれども種々なる点に於て類似の性質を示すものであり、又常に共存しているのが認められるので、同じく Microsome なる名称の下に呼ばれる事が至当のものであると考えられる。

さて是等の Microsome 顆粒は、四季自然状態に於ける鮎肝細胞質中に単独に分散状をなして存在する事もあるが一般には顆粒が細糸状物質によつて連絡され、恰かも念珠状形態を呈しているのが認められる。而もこの形態が Microsome の本態であると考えられる。かゝる Microsome 連鎖は直線状に配列することもあるが、迂曲して弧状を劃し、小円環状をなすものもあり、又互いに吻合して不規則な網工を形成することも少なくない (Fig. 2, 4)。

この Microsome 顆粒を互いに連絡する上記細糸なるものは、やゝ暗色 dense を呈して現われる細胞形質であり、その中に多数の Microsome 顆粒が包埋されたる形に存在しているのが発見される。この Microsome 連絡細糸は夙に森田 ('31) が猫の精細胞に関する光顕の研究の中で所謂 Mikrosomen 及び Mikrosomen Fäden に就いて観察記載し一凝縮によりて achromatische Fäden 上に発生

せる顆粒の総称を Mikrosomen とす一と定義し Mikrosomen と Mikrosomen 連絡糸との不可分なる関係につき記載して以来、既に光学顕微鏡的にも含酸固定液を用いて森 ('35), 清水 ('35) その他により相次いで記載され、電顕的には、黒住 ('57) によつて、ウニ卵細胞質に於ける、その普遍的な存在が記載され、更に森田 ('58) により所謂 A-物質 (A-Substance) と命名された細胞形質構成上有要なる原形質に密接なる関係を有するものと考察される。

而して前述せる C-Microsome 及び S-Microsome は、共に A 物質に対する関係その他に於て多くの近似性が認められ、電子密度の低い一見明調な S-Microsome が A 物質により包埋連絡されている場合にありては、一見恰も繊細なる cytoplasmic fibril の外観をなして目撃され、電子密度の高い濃暗なる肥大せる C-Microsome が A-物質に連絡されている場合には一見明瞭なる念珠状形態をなして認められる (Fig. 2)。

而して S-Microsome は屢々 C-Microsome と隣接し、同じ A-物質内に包埋され、連鎖形成をなすのが観察されるが時としては A-物質によりて S-Microsome のみが連鎖を作り C-Microsome はその連鎖の外壁に即ち S-Microsome の外囲に附着して発見することもある。さて本動物肝細胞形質に於けるこれら Microsome 及び A-物質の態度は四季を通じ、一定せるものではなく、特に一般に生活環境良好にして栄養状態、佳良なる夏季と生活環境の悪化せる冬眠状態時に近き寒冷冬期に於けるものとを比較すれば可成の季節的変動の存するの観察され、更に産卵期、飢餓時、飢餓後の再飼育時の肝細胞形質にありてもその態度に可成の変動の存するの観察される。

以下これら各時期に於て要約して記載を試みたいと思う。

A) 夏期自然状態 この時期に於ける肝細胞形質にありては、C 及び S-Microsome と A-物質による Microsome 連絡糸は、直線状弧状小環状の不規則な網工を形成すると共に、かゝる細胞形質に屢々 Microsome 及び A-Substance よりなる細線維が不規則に吻合して、密なる網工を形成し、塊状をなして存在する (Fig. 2, 3)。

これら網工塊は他細胞形質の Microsome 及び Microsome 連絡細糸網工に比すれば、豊富に A-Substance を有する為、電顕像上一見暗調なる外

観をなして目撃される。

而してこれら Microsome と A-Substance より形成される網工塊内部にありては，Microsome 顆粒の大きさに，種々の段階を認め，大型化したものあり，而して大型のものの外周には膜状物の発生せるを認める。かゝる顆粒は S-Microsome よりも遙かに大型の小胞状顆粒と化しているが，斯かるものが多数包蔵されているが目撃される。

しかしながらこれらの小胞状顆粒は一般の細胞形質内にも分散状に或いは連鎖状をなして存在しているのが認められる (Fig. 1, 2, 3)。

余はこれら小胞状顆粒は所謂採来 Endoplasmic reticulum に転化し得べき小胞顆粒なりと考える。

B) 冬期自然状態 この時期の肝細胞形質に於いては，夏期自然状態のものに比すれば細胞形質内の Microsome 網工は少々粗の観を呈し夏期に認められた様な密集せる Microsome 網工塊状体の如きものは，概ね認められない (Fig. 4, 5, 6)。

C) 産卵期自然状態 この時期に至ると肝細胞形質内に於いては，夏期自然状態のものに比すれば著明なる Endoplasmic reticulum の二重膜層状構造，或いは空胞状構造体が発達出現し，細胞形質にはこれらの Endoplasmic reticulum 及び Mitochondria によつて占居せられるが，Microsome 網工は減少するものの如く観察され，密集せる Microsome 網工塊状体の如きは，概ね認められない (Fig. 7, 8, 9)。

D) 夏期飢餓 2 週間後の肝細胞形質にありては夏期自然状態肝細胞形質におけるが如き大型なる Microsome 網工塊状体は認められない。このときの肝細胞形質にありては概ね細胞形質周辺部に小塊状をなしたる Microsome 網工塊が認められるにすぎざるも，其網工内部には多数の密集せる小胞構造を認め得る (Fig. 10, 11)。更に夏期より秋期に及ぶ 3 カ月余の長期飢餓実験に於いては Microsome 網工は概ね粗の観を呈するのが明らかに認められる (Fig. 12)。

E) 夏期飢餓実験 2 週後更らに再飼育 1-3-5-24 時間行いたるものに於ける Microsome 網工の変化を観察するに再飼育後短時間のものに比すれば再飼育 24 時間後の肝細胞形質における Microsome 網工は少々緻密に吻合して観察される (Fig. 13, 14, 18, 19)。而してこれら密なる Microsome 網工塊は，これらの各時期を通じ概ね密集せる Endoplasmic reticulum 化せる小胞構造に随伴して存在す

ることが多い。

以上本動物細胞質に於ける各時期の Microsome, A-Substance よりなる Microsome 網工体の態度に就いて記載したが，これら Microsome 及び A-Substance に関する文献を徴するに，既に Monne ('45) はウニ卵細胞の光学的研究に基き，細胞形質内に多数発現する原形質線維 cytoplasmic fibril なるものの中には，極めて微細な顆粒が包埋せられ，是等の顆粒，即ち同氏の “chromidies” と fibril 即ち同氏の “interchromidies” を細胞の生命力の根元と見做している。之は要するに Monne の “chromidies” はその所在，形態，及びその配列のみならず，その機能的意義に関しても概ね森田，余らの Microsome 及び Microsome 連絡糸，即ち A-物質に一致するものと思われる。他方 Claude, Fullam ('46) は，白鼠の肝細胞切片の電頭像を追求し Microsome の in situ に於ける存在を確認し，これが基礎原形質内の線維構造の内部に包埋されることがあると記載したのは，着目すべき文献である。

更に W. Bernhard, F. Hagunau, A. Gautier 及び Ch. Oberling ('52) も略同様の観察を鼠肝細胞質に就いて記載し，Microsome は線維構造で示されるとし，肝の basophilia は granula の塊ではなく，それ自体顆粒でできた真珠の首飾様の線維束状になつている。云々と記載している。

“Or, nos recherches ont montré précisément que la basophilie hépatique n'est pas représentée par des amas de granules mais par des faisceaux fibrillaires qui peuvent, eux-mêmes, être composés de grains (collier de perles).— Nous pensons donc que dans le foie les microsomes n'existent pas sous forme de granules isolés ou d'amas granulaires comme l'ont supposé certains auteurs, mais que dans cet organe les microsomes sont représentés par les structures fibrillaires que nous venons d'étudier.”

而してこれらの記載並びに同氏の電子顕微鏡写真及び附図を検討するに，概ね森田，黒住，余らの Microsome 及び A-物質の関係に対する記載に一致することが明瞭である。而してこれら A-物質より形成されたる Microsome 連絡細糸は縦列に 2 分裂する性質が存するものの如く観察される。即ち線維が裂けるとその上にある各顆粒も，遂には 2 分す

るに至るものであつて、斯くして Microsome 顆粒及び連絡糸はその数を増加するものの如く観察される。既に Monne は Frey-Wyssling と同様、好塩基性顆粒が規則正しい間隔を置いて並んでいる hyaloplasme 線維の増加は、自家解媒過程の様に縦の分裂によつて成長すると考えて居り、W. Bernhard, F. Haguneau, A. Gautier 及び Ch. Oberling (1952) も rat liver の電顕像に於いて ergastoplasme の縦の分裂によつて生じたと解釈している二重になった線維の存在について記載している。

Or, en examinant nos documents nous avons été souvent frappés par la présence de filaments dédoublés évoquant une division longitudinale des unités ergastoplaimiques.

余の観察を以てしても前述の如く、Microsome 顆粒は分裂して2箇に裂け、増数する能力があることは疑うべくもないことである。而して其時生じた2箇の娘顆粒間には新しく細糸が発生して両者を連絡しているのが認められる。

他方 Microsome 顆粒及びその連絡糸には、自家成長能力が蔵されているものと考えられる。即ち小型なる顆粒は次第に大型なる顆粒と化し、細き連絡糸は次第に太くなるのを観察できるのである。余は上記所見より Microsome 顆粒及び連絡糸は、外部より一定の他物質をその周囲に吸着する能力があるものと、想像するものである。そして、その吸着された物質は恐らく顆粒自体の能力に基き、同化され、他種の物質に改造されてゆくのであると信ずるものである。

要するに Microsome 顆粒及びその連絡糸には活潑なる生命力が内蔵され、更にこれら Microsome 顆粒が核内部にも、核膜上にも、Mitochondria の内部物質中、及びその外壁に、或いは所謂 “Endoplasmic reticulum” の限界膜基質内部にも、又その膜基質外部にも、存在するのが観察される所以を以て考うれば、森田が記載せし如く、これら Microsome は細胞形質構成上の主要なる原基をなすものであることは疑いなきものであると云うことができる。

II. Endoplasmic reticulum

1) 細胞質内部には、古くから “Zytoplasma fibrillen” と呼ばれた線維状構造の存在することは、光学顕微鏡的に知られているが、本動物肝細胞質にもかゝる構造が電顕的に見出される。而もかゝ

る線維状構造と Microsomes とは密接不可分なる関係を有するものであつて光学顕微鏡によつても森田, Monne, 等の示すごとく多数の Microsomes が線維状構造によつて連結されたる状態が認められる。

而して今日電子顕微鏡によつては、かゝる形状は更に明日に認められるのみならず、これら細胞質内の細線維状構造が屢々明瞭なる二重線構造をなして認められるのである (Fig. 16, 17)。而してこれらの二重線の間隙は、電子密度の低い不定の幅を有する淡明な内腔を明視することが出来るのであるが、屢々その線上の諸処に膨大部を有して、細胞質内に不規則に存在するのが認められる。

而して、かゝる二重線構造体は、電顕上屢々、前記 Microsomes 顆粒連鎖糸と種々なる移行像、近親像と見做すべき像を看取せしむることが少くない (Fig. 8, 16)。

更に是等二重線構造の箇々の線状構造には、肥大せる多数の C-Microsomes 及び S-Microsomes が A-物質に包埋されて存在するのが発見される (Fig. 8, 16)。

2) 是等の二重線条は、成長すればその間隙が拡大して嚢状化することも認められる。同様構造壁を有する空胞状の構造体は、二重膜或いは管状構造体と同種類のものと見做される。又小胞状、嚢状構造体は、切断された切口を示す場合もあるものと考えられる。一般にかゝる形態を示すものは諸学者により種々命名された Palade, 及び Porter (1952) の “Endoplasmic reticulum” (以下 Er. と略) 或いは Weiss (1953) の “Ergastoplasmic sac”, Sjöstrand の “intracytoplasmic membrane”, 渡辺 (1956) の “小胞体” に相当するものと考えられる (Fig. 8, 9, 17)。

3) Palade (1956 以降) は Er. にその外形膜に Microsomes が附着せるものと、顆粒の認められぬものを区別し, “rough surfaced” 及び “smooth surfaced Er.” と呼んでいる。Sjöstrand は Palade の “rough surfaced Er.” と同一構造膜に α -Cyto-membrane なる名称を附している。

森田 (1958) は細胞形質内の膜を ① Microsome 顆粒を附随している膜と、② Microsome 顆粒が認められない膜との二種に大別し、前者に Am 膜なる名称を附している。但し α -Cyto-membrane にありては、顆粒の多数が膜面に露出しているのに反して Am 膜の場合 Microsome 顆粒は膜基質内部に包蔵

されているので区別される。

而して余の考察では，本動物産卵期自然状態，及び絶食後の再飼育 24 時間後の肝細胞形質には Er. が極めて発達して出現するが，この場合同一細胞形質内に Am 膜と α -Cytomembrane が発見されるので Am 膜は又 α -Cytomembrane に移行する可能性を有するものと考えられる。

4) Er. の生成及び起源については諸学者により細胞形質膜 (Palade)，核膜 (Gay, Afzelius, Swift, 渡辺)，細胞形質内小胞状構造密集塊 (Fawcett) 等との間に，相互の関係を論じ，外に紡錘糸との関係については (森田 1958, 黒住 1957) がある。

余の観察では，即ち本動物夏季自然状態肝細胞形質では，Er. とは異なる紡錘小胞体 Spindel vesicle なるものゝ存在が明瞭に認められる (Fig. 16, 17)。

5) 而してこれらの所謂 Er. は，四季，殊に本動物の栄養佳良なる夏季と，冬眠状態に近き冬期の肝細胞形質にありては，その発現状態に可成の差異が存するとともに，産卵時鮎の肝細胞形質，又飢餓時のもの，再飼育時に於けるものに就いても変動が観察される。

A) 夏期自然状態 この時期の肝細胞形質内には，諸処に不整形な膨大部を認める二重膜構造，小胞状構造の連鎖状形成等が不規則に散在するのを発見する。かゝる細胞形質には同時に前記 Microsomes 網工塊と存在位置を大凡，同じくすれども只 Microsomes 顆粒が肥大し，小胞状と化したものが多数密集して，大なる塊状体をなして認められることが少くない (Fig. 1, 2, 3)。

かゝる小胞構造は限界膜を発生し，膜基質は A-物質であり，且つ Microsome 顆粒多数を包蔵するのを認める。これら小胞状構造のうち微細なるものは，S-Microsome の大きさに近きものも認められるが，大率肥大し大なるものは小形なる Mitochondria の大きさに接近するものも存在する。而して Microsome より発生せるこれら小胞状構造体は遂に Microsome 網工塊内部のみならず，汎く細胞形質中に拡がり分散して認められるに至る (Fig. 1, 2, 3)。

これら Microsome 網工塊，乃至密集せる小胞構造体より形成される塊状体は，又光学顕微鏡によつても屢々，種々の固定液即ち Ciaccio, Regoud, Chura, Kolster, 等によつて処理しても観察でき，

染色も Heidenhain の鉄明礬ヘマトキシリン染色法，森田タンニン酸鍍銀法，或いは銀又は Osmium 酸を還元して現われる黒色乃至黒褐色の不正型塊状体として観察されるものであつて，既に Berg (1912), Stübel (1920) もこれら塊状体が光顕的に染色によつて証明されたるを記載し，瀬野浦 (1942) も *Hynobius Tokyoensis* を用い，肝細胞質に同様の構造体を認め，これらが Lipoid, Glykogen, Mitochondria, Golgi 装置，その他肝細胞形質構成要素と異なる構造体なることを記載し，Koiransky と同様，蛋白質に由来するものとして Eiweiss schollen なる名称を適用し，之が Microsome と密接なる関係のもとに生成される可能性につき言及している。

而してこれらの記載は，余が前述せし如く電顕的 Microsomes 網工塊及び小胞構造体の密集塊に相当するものと考察される。

但し，これらの構造体は電顕的にも記載され，Palade 及び Siekevitz (1955) は rat 肝細胞質末梢部に密集した小胞構造の密集塊を認め，これらの立体構造が網工形成をなすと記載し，更に同一材料の Homogenates の電顕像では，かゝる小胞構造は同氏自身 Slautter back の “large particle” に相当するものなりと述べているが，同氏の小胞は，余が本動物肝細胞形質にみとめた小胞構造に相当するものである。

Palade and P. Siekevitz (1955) “Small field in the peripheral cytoplasm of parenchymatous liver cell. The field is taken by numerous circular, oval, and short, oblong profiles of smooth surfaced variety.

They are disposed at random and characteristically grouped in tightly packed masses. In 3 dimensions they correspond to a tightly meshed, randomly disposed network”.

他方 rat の正常飼育状態及び飢餓再飼育に於ける細胞形質微細構造の変化を追求した Don. W. Fawcett (1955) は高蛋白食餌による再飼育後，極く短時間のうちに低拡大電顕像では輪郭の明らかでない塊が細胞形質末梢部に出現することを記載し，これらが強拡大像に於いては small vesicles や短い小管の簡潔な網工から形成されること及びこれらが Er. と近似せる組織であり一般にその表面に small particle を欠くという点で，典型的な Er. の element と区別される。と記し，且つこれらが，正常

又は飢餓動物では観察されず, Er. 又は basophilic substance の再生に於ける早期のある状態を示すと信ぜられると, 記載している。

Fawcett (1955) “Within a few hours after the onset of refeeding on a high protein diet, ill-defined masses of material appear at the periphery of the cell. These are not observed in normal or in fasted animals and are believed to represent an early stage in the regeneration of the endoplasmic reticulum or basophilic substance. At higher magnification they are found to consist of a compact network of small vesicles and short tubules. These differ from the elements of typical endoplasmic reticulum in their closer organisation and in that generally lack the small dense particles on their surface”.

同氏の電子顕微鏡写真を検討するに是等の記載も、亦余が観察した本動物、夏期自然状態肝細胞形質中の小胞構造密集塊に相当すると思われるが、本動物では、正常な夏期自然状態に塊状をなして観察される (Fig. 1, 2, 3)。

即ち余の観察の結果に依れば Er. の一つの発生の方式として、個々の Microsome 顆粒が肥大、成長することにより、新しく限界膜を生じ、その限界膜に更らに小なる Microsome 顆粒の多数新生することによりて新しき Er. として発足する場合も存するものなるを認識するものである。

B) 冬期自然状態 この時期に於ても Er. は大小種々の小胞状、空胞状構造を呈して細胞形質中に出現するのを認める。此際には二重膜状、或いは扁平なる囊状構造を呈する Er. は反つて認められない (Fig. 4, 5)。これら Er. の発現状態は夏期より秋期に及ぶ長期飢餓時の肝細胞形質の Er. の発現状態と酷似している (D 項参照)。

更に白鼠を使用した井上、市田、古田 (1955) の極度の飢餓時に於ける Er. の発現状態の記載にも一致する所がある (D 項参照)。

但し、この時期にありては、又細胞形質の一部に Er. が全く認められない様な場合も存する。これらの所見は本動物が極寒期には冬眠に近き状態にあることを示唆するものと考えられる。

C) 産卵期自然状態 3月より6月頃の自然状態に棲息せる産卵鮎、肝細胞形質には概ね Er. は極めて良好に発達出現し、二重膜状或いは囊状の Er. が

層状集団をなして、細胞形質内を広く占居することが少くない (Fig. 7, 8, 9)。この時、核及び Mitochondria を層状或いは半環状に周囲する Er. も少くない。然しながら、夏期自然状態の肝細胞形質に認められた様な小胞構造密集塊或いは Microsomes 網工塊は認められない。而して、二重膜状或いは囊状の Er. は同一細胞形質内に混在して目撃されるものではなくして、同一細胞形質内に於いては同型の Er. が集団的に認められる (Fig. 7, 8, 9)。

D) 飢餓状態に於ける変化

夏期自然状態に棲息せる鮎を捕え、二週間、絶食状態に飼育せるものにありては前記、小胞構造密集塊は細胞形質周辺部に分散せるものが認められる (Fig. 10)。

既に Berg ('24, '25) の古い研究以来細胞形質の basophilic material の総量が、動物の飢餓の間に著明に減少することはよく知られて居ることであるが、近年では電顕的に Bernhard, Hagenau, Gautier, Oberling (1952), Fawcett (1955) の記載がある。即ち Bernhard その他はこの点に関し、“絶食の間の肝細胞の ergastplasme 線維の減少は, basophilie の減少と比例している。

線維は短くなり、核周囲や細胞形質周辺部から次第に消えてゆく。極端な場合には光顕的にも好塩基性球が存在しないことが特徴とされるに至る。

又極めて僅かの線維が細胞形質のいくつかの場所に片よつて存しているのを認める”。と記載し、Fawcett は長期間の絶食の後には平行小胞膜構造は分散し、細胞形質内に散在し、個々の Er. に衰退するのが認められる。これは細胞形質内の Er. の総量減少を来すものと思われる。云々と記載している。

Fawcett (1955) “After prolonged fasting, the basophilic bodies are no longer seen in histologic sections, and the parallel systems of membrane-bounded vesicles, are found to have disaggregated and to have given way to individual strands of endoplasmic reticulum scattered throughout the cytoplasm. There appears to be a significant decrease in the total amount of endoplasmic reticulum present in the cell, as well as a change in its state of dispersion”.

これら Bernhard, Fawcett の rat liver に於ける此電顕的観察記載は、前述せる余の記述を左祖

するものであると考えられる。

他方余はこれら二週飢餓，肝細胞形質内にて孤立性の Er. 小胞構造が分散状に発現するのを認めるが (Fig. 11)，かゝる Er. の発現状態は夏季より秋季に及ぶ 3 カ月の長期飢餓肝細胞形質にありては，更に著明に認められた (Fig. 12)。井上，古田，市田等 (1955) は白鼠を使用して，“機能低下状態と考えられる極度の飢餓時に於ける肝細胞では Er. は殆んど不整な vesicle の形態を示し，その数も少く細胞形質内にばらばらに存在し並行線条を作る集団構造体はみられない”。と記載している。

これらの所見は余が本動物長期飢餓時に観察した前記記録と一致するものである。

E) 飢餓後の再飼育状態に於ける変化

次に余は夏期 2 週飢餓後，動物性食餌を与え，再飼育せしものの Er. 発現状態を 1 時間，3 時間，5 時間，24 時間後のそれぞれについて観察した。

此再飼育後 1 時間より 5 時間後の肝細胞形質には二重膜状及び嚢状構造等の Er. の型式は認められない事を知った (Fig. 13, 14, 15)。

前記 Er. 小胞構造密集塊は細胞形質周辺部或いは核周囲の細胞形質，及び後述する第一次的細胞内胆細管周囲の細胞形質内に分散し，小塊状を呈して認められる。是等 Er. 小胞構造体の密集塊は同一期間の飢餓状態のものに比すれば小胞構造体の数も多く密集塊外周部細胞形質に於いて少々大型の紡錘形の Er. が発現観察されることも少くない (Fig. 14, 15)。

再飼育 24 時間後の肝細胞形質内に於いては，小胞状紡錘状或は不整なる嚢状の Er. が汎く細胞形質に出現するのが認められる。然しながらこのとき Er. 小胞構造密集塊は細胞形質内に観察されない (Fig. 18, 19)。

上記所見を総括して考察するに，余は再飼育後の短時間に Microsomes より化生されたる微細な Er. 小胞顆粒の新生が小胞構造体密集塊内部に発現し箇々の Er. 小胞構造は次第にその内部に分泌物を貯溜して増大し，而してこれら Er. 小胞構造の大型に増大せるものは，密集塊外周部に排出され，再飼育 24 時間後に及べば，既にこれら Er. 小胞構造体は細胞形質中に多様な形態を示す Er. に転換化生されて認められなくなるものと考ええる。

III. Mitochondria

1) 余の観察せる夏期，冬期，産卵期，自然状態，夏期飢餓時，飢餓後再飼育時に於ける鮎肝細胞形質

中に類円形，楕円形，両端鈍円を示す棒状，或いは中央部の少々細くなれる棒状等の Mitochondria (以下 Mit. と略) の存在が認められる。これらの Mit. には大小の差異が認められ，互に近接せる Mit. の間にありても，大小の差異が存在する。

Mit. の分布は細胞形質内に於いて特定の場所は定め難く特に好んで存在する場所等の所見は認められないが，前述せる如く Er. とは少々密接なる関係のあるものゝ如く認められる。即ち Er. の著るしく発達出現する時期，即ち本動物の産卵期，又再飼育 24 時間後の肝細胞形質にありては屢々 Mit. と Er. は互に近接し多数発生せる如く，目撃されることも少くない (Fig. 8, 25)。

2) 余の観察せる夏期，冬期，産卵期，飢餓時，再飼育時に於ける細胞形質内の Mit. の数量の変化を検討するに，夏期に比すれば，冬期自然状態細胞形質にありては少々 Mit. は減少する傾向が認められている (Fig. 5)。

瀬野浦 (1942) も *Hynobius Tokyoensis* に於いて冬期の栄養低下せるものでは，少しく肝細胞内 Mit. は減数する如しと観察している。又少なくとも Er. の空胞状構造が著るしく発達せる細胞形質内にありてはかなりの Mit. の減数が観察される (Fig. 7, 9)。

但し夏期飢餓状態經過後再飼育に於いては Mit. の減少，或いは増加は電顕的には明瞭に認めることは出来なかつた。

3) 次に上記せる各時期に於ける Mit. の形態的变化を検討するに夏期に比し冬期自然状態肝細胞形質内の Mit. は類円形，楕円形を呈するものが多く認められ，夏期自然状態にみられる如き長棒状の Mit. を認めることは稀である (Fig. 5)。

栄養不足疲憊肝 Mit. の形態の変化は Berg, Noel, Mc Curdy その他によつて Mit. が線維状形態から顆粒状球状に変ずる事が記されている。

余は夏期飢餓 2 週後のものに於いてこれら Mit. の球形化を明瞭に認め得なかつたけれども飢餓 3 カ月余に及ぶ長期飢餓の Mit. に於いては明瞭にかゝる所見が認められた (Fig. 12)。而して夏期の Mit. に比すれば冬期飢餓時，再飼育時の Mit. はその限界膜が少々平滑でなく，凹凸を有すること多く，一見粗なる外観を呈し，不整形状をなすものが少くない (Fig. 4, 5, 22, 23)。

4) 以下実験観察せる鮎肝細胞の Mit. の電子顕微鏡的超微細構造に就き記載する。余の観察によれば

是等 Mit. の周囲部は Microsome 顆粒及び狭き間隙を有する二重膜構造の外殻を示し、周囲細胞形質と境することが認められる (Fig. 21, 23)。

5) Palade (1952) はかゝる Mit. の外殻構造を “Mitochondrial membrane” 又は “limiting membrane” と命名し、更に其の切断面に於いて明暗部の交代的存在を記載している。

余は余の観察よりすれば Palade の斯かる明暗部の交代像とは Microsome 顆粒の連続的の排列を観察せるものに非ずやと思考するものである。

Palade — “The mitochondrial membrane appears in sections as a dense band, 7 to 12 m μ in wide, and limited, in general, by smooth and sharp outlines. At the present resolving power of electron microscope, the mitochondrial membrane usually appears continuous and homogeneous. In a few instances the original electron micrographs suggest the existence of a simple periodicity on the cut edges of the membrane due to the regular alternation of light and dense units of approximately 7 to 8 m μ .”

6) 斯かる所謂 Mit. 膜より Mit. の内部に向い Mit. 膜構造と類似の二重膜構造を示す隔壁様突起が Mit. 内部に発走せることが認められる。

又是等二重膜突起は、比較的直線状をなして、互いに平行に排列するものが屢々認められるが、時としては全く不規則に迂曲して走るものも存在する (Fig. 20, 22)。

更に本構造は二重膜状を呈する外、又微細な小胞構造体の連続として認められるが、又他方 Mit. の内部に同様な小胞構造物が不規則に無秩序的に存在する事が認められる事もある (Fig. 22)。

7) Palade (1952) は斯かる Mit. 内部構造は良好に固定された薄い切片の場合 Mit. の長軸に沿つて縦に Mit. の表面に近い部分を切断した場合に認められるものであると做し “Cristae mitochondriales” と命名した。

Palade — “A system of lamellae is found to be present in the mitochondria of all well fixed and suitably thin sections. These lamellae show up particularly well in sections that cut longitudinally through a mitochondria and close to its surface. In view of their general shape and disposition, the ridges

would be most appropriately designated as “cristae mitochondriales”.

8) 余の観察に於いて上記 Mit. の Cristae mitochondriales が周囲細胞形質内に存在する Microsome 顆粒及び A-Substance よりなる細線維と連なり Mit. 限界膜を通して連絡を有することが認められる (Fig. 21)。この所見とは少々異なるけれども天野等 (1957) も気管枝上皮細胞に於いて lamelle 構造の Er. が Mit. に終り其の一部は、Cristae mitochondriales と交通することを認めた。云々と記載しているのは一脈の相通するものがあると思う。

9) 余の観察に於いては Mit. 内部の Cristae mitochondriales は其の量に大小あり、密に Mit. 内部を充満せる如きものも存するが、又密度の疎にして間隙を現わすものも発見される。

又其の排列状態も規則的に平行し、整然と排列するものと、不規則に迂曲し、且つ二重膜構造と微細類円形構造、即ち小胞構造が混在する等、種々の状態を示すものが存するが、如何なる場合にありても所謂 Mit. 膜は Mit. 外表を囲み、明らかに周囲細胞形質との境界を示すものである。余は斯かる観察所見よりして Mit. の存在のためには、Mit. 膜の存在を絶対に必要と做すものなりと考察し、余と同様の見解を既に記載せる森田 (1958) の説を支持するものである。

森田 (1958) …… “Mitochondria と名づけられる以上必ず厚い限界膜を有するのであつて膜が欠除しては Mitochondria は成立しない位大切なものであると思われる……

此の膜が先在して後 Mitochondria の内容となるべき附近の細胞形質を取囲むと初めて Mitochondria は成立するものであると私は解釈している”。而して森田のかゝる考察は余の前述せる所見を逆に裏付けるものと考えられる。

Mit. の存在部附近の細胞形質には、本細胞の各期を通じて所謂二重膜構造体の存在が屢々看取されるが、これらの二重膜構造体と Mit. を構成する Mit. 限界膜、即ち二重膜構造との間には形態的に著明なる差異が存するものとは考えられない。

即ち両者共 A-substance 及び Microsome 顆粒を豊富に伴うものである。Palade 及び P. Siekevitz (1955) は rat liver に於いて “smooth surfaced” なる二重膜構造と移行する像を示しているが、余も亦、機能的な意味に於いて、これら smooth

surfaced に属する Mit. の二重膜構造と “rough surfaced” の所謂 Er. の有する二重膜構造とが何らかの関係を有することも、あるものと考察する。

10) 次に余は所謂 *Cristae mitochondriales* は主として Mit. 内の小胞構造体即ち S-Microsome が肥大して連鎖状排列を作り且つその融合することによりて発生するものであると考察するものである (Fig. 21, 22)。

11) Fawcett (1955) は蛙及び鼠肝細胞の Mit. が氏の電顕像にてときに一横断隔壁によつてほぼ等分されているのを認めた。而してかゝる電顕像は Mit. の分裂を明示していると記載している。而してこれらの状態が飢餓時，再飼育時，等の実験状態の下で比較的多くみられるが，ときに正常組織に於いても同様に起つていと記載している。

Fawcett (1955). During both fasting and refeeding, mitochondria are occasionally found that appear to be divided into approximately equal halves by a transverse partition. The fact that they were first seen in livers of fasting animals and in those being refed, suggests that they may be more numerous under those experimental conditions, but they certainly do occur in normal tissues as well.

但し余は，鮡肝細胞 Mit. に於て，夏期，冬期，産卵期，飢餓時，及び再飼育時を通じて上記 Fawcett が示した様な Mit. の分裂を示唆する隔壁電顕像を認めた事は無い。然しながら夏季飢餓2週後の肝細胞形質内 Mit. にはときに Mit. 内部を横断する如き隔壁を認めたが，これはむしろこれらの Mit. が極めて密接して存在し，二つの Mit. の融合性を示唆せるものなりと考え，分裂が Mit. に起るものとは考えないものである (Fig. 22)。

Fawcett は氏の場合それが多数ではなく非常に薄い切片を注意深く探すことが必要とされると記載している。

Mc Curdy の意見ではよく飼育した動物に於いては Mit. の形の変化は filamentous form から飢餓状態に於いては granular form へ，そして elongated form の横断分裂から起るといつているが，この分裂説は疑はしいと考える。

次に Smith ('43) は filamentous Mit. の形式が比較的小さい Mit. の融合から生じることを確信している。

但し，余は融合現象は Mit. の発生初期時には起り得る事であるが，成長せるものがかゝる態度を取るものであるとは信じない。

IV. 胆細管，細胞内胆細管，及び肝細胞の分泌物導出機転に就いて

1) 肝細胞に於ける分泌物導出機転に関連し，細胞内胆細管なるものの存否は，諸種の動物に就いて検索され，幾多の論争がある。

更に Baker (1944-1945) の Lipochondria 論，及び Palade, Claude (1949) の人工的産物説に及ぶ光学的 Golgi 装置に対する疑問とも関連して，現在に至るまで幾多の論争が行われているが，細胞内細管に就いては Heidenhain (1883) によつて胆細管と Von Kupffer (1876) の所謂 secretions vacuole との間の微細な連絡物として記載されて以来，Oppel (1900), Macindoe (1928) 等もこれらの所見を支持している。Macindoe は分泌産物と思われる銀嗜好性顆粒がこれらの小管に密着して存在していると記載している。Cramer, Ludford (1926-27) は，これらの構造を分泌産物と考え，細胞外細管に連絡するものと考え，Golgi 装置の断片として記載している。次に Jay (1934) は胆細管からの短い細胞内突起を観察しこれは，むしろ胆汁が排泄されたときに形成された，一時的な構造物であると做している。Hirt と Colleagues (1934) は fluorescein excretion の研究中麻酔した蛙と鼠の肝に Canaliculi の両側から色づいた球状の新しい芽(分枝)が出ることを記載している。Aterman (1952) は rat liver の凍結乾燥切片に Canaliculi に沿つて Schiff 陽性の小球体を認め，これらが染色の固有性等よりして Golgi 装置であることを示唆している。

Grafflin と Bagley (1952) は fluorescein excretion の再調査では Hirt その他が Canaliculi から出るのをみたという分芽球体や Vacuole が長時間の麻酔や紫外線に曝したことから起つた人工産物であつたと記載し，Hanzon (1952) は Grafflin, Bagley の見解を確証支持している。

Elias (1949) は胆細管がそれ自体の管壁を有し，この壁が肝組織の強靱な構成の一部であり，細胞内憩室や分泌細管は生きている肝臓にはないものと結論している。然しながら Wachstein 及び Zak (1949) は兎肝に Gomori 氏 alkaline phosphatase 法を用いて胆細管から短い円い突起物が細胞形質に伸びていることと，細胞内細管の偶然的な大きな分

枝を記載している。

それ以来所謂、細胞内胆細管がはるかに明らかに存在することが、一部の学者により断言される様になった。しかし同様に Alkaliphosphatase 法を用いた Adams (1950) は、rat 及び人の肝にかゝる構造が認められないと記載している。

Dalton (1951, 1952) は電顕的に Mouse liver に於いては Gatenly や Moussa 等の所謂 “flecousse tubules” 又は “intra bile duct” に相当する構造を認めず Golgi 装置と考えられる構造を発見して記載している。

他方 Navikoff と Elsie. (1955) は鼠肝、仔牛肝、モルモット、猫肝の homogenate の位相差顕微鏡的研究に於て如何なる細胞内細管構造も Alkaliphosphatase 切片に於て見出されないと記載している。

然しながら余は本動物肝細胞にありてはかゝる細胞内胆細管構造が極めて明らかによく発達し Wachstein と Zak が兎肝に正常状態及び実験的胆汁障碍によりて、これら細胞内胆細管が、細胞形質内で樹枝状に分岐状を形成していると記載した、光顕的所見を支持すべき近似した電顕像を明瞭に認めることができたのである。

2) 本分岐構造は細胞形質内の一部に孤立性に或いは連続的に接近せる管状構造断面として認められる。其位置は一定せざるも細胞形質周辺部 (Fig. 3, 13, 18, 19), 殊に胆細管周囲細胞形質内に稍々多く存在するのが認められる。

但し核周囲細胞形質内にも位置する事も時として観察されるが、この時は断面積は次第に小形となつて行く (Fig. 26)。これらの細胞内細管は管腔内に Microvilli の発生を認め、太き胆細管とその形態が概ね酷似し、移行して観察される。

但し甚だ小型の末梢分岐管にありては Microvilli の発生は認められない (Fig. 19, 27)。而してこれらの細胞内胆細管の分岐状態は兎肝に於ける、Wachstein, Zak の記載及び写真に示すものに類似している。

然しながら、細胞内細管が核質中に認められる如きことは全くない。

3) 胆細管より分岐せる第一次的細胞内胆細管は周囲細胞形質との間には屢々一層の限界膜が存する事によつて明瞭に境されているが、細管の形態は多くは、楕円形の断面を示し、一見空胞状或いは小管腔状に認められる構造が目撃されることが少くない

(Fig. 3, 13, 18)。かゝる構造体の大きさは時に、同一細胞形質内に散在する小型 Mit. の大きさに匹敵し、其限界膜内部には Microsomes 及び A-Substance よりなると思われる微細なる粒状及び小線維状構造が存在するのが看取される (Fig. 13, 18, 19)。これらの空胞状、管状構造の限界膜は大凡滑らかであり屢々整なる楕円形をなして存在することもある (Fig. 13, 27)。

而してこれらの末梢的構造の内部には胆細管及び第一次的細胞内胆細管に明らかに認められた Microvilli は全く存在せざるも、ときにかゝる構造が第一次的細胞内大型細管と交通を有するのが観察されるのである (Fig. 13)。

而してこれらの第二次的細胞内胆細管と思われる構造体の存在位置は一定せず、第一次的胆細管の近くにも又核周囲細胞形質内にも更に Golgi 装置の附近にも存するのが認められる (Fig. 13, 18, 19, 27)。余は上記所見よりして第二次的細胞内胆細管は汎く細胞形質中に分泌物を貯溜せる閉鎖状の空胞体として存在し一次的細胞内胆細管に開口するものなりと考察する。

4) かゝる細胞内胆細管の周囲に存する細胞形質には、屢々小空胞状構造体が細胞内胆細管に近接して目撃されることが少くない。

而してこれら小空胞状構造体のうち小なるは、ときに S-Microsome の大きさに近似し、移行像と考えられるものを認めることがある (Fig. 18, 24)。又ときには、これらの小空胞状構造体の融合によつて大空胞状構造体が生成されると考察される電顕像にも接する。余は是等を分泌小空胞と名づける (Fig. 24)。

Fawcett (1955) は rat liver では胆細管の近くに屢々小空胞が観察され、これらのあるものは疑いなく bile の分泌に関係している云々と記載している。

Fawcett (1955) — Small vacuoles are frequently observed near the bile canaliculi. Some of these are no doubt related to secretion of bile.

黒住 (1958) は正常ラットの腺胃粘膜の電顕像に於いて細胞内分泌細管を認め、更に分泌空胞の存在を認めている。

5) 細胞内胆細管周囲細胞形質内に発現するこれら分泌小空胞は E. R. の著明に発達する時期に現われる管腔と屢々類別しがたい電顕像の認められるこ

とが少なくない (Fig. 5, 9, 11, 12, 19)。

6) 飢餓後再飼育 24 時間のものにありては著明に A-Substance が胆細管周囲に増量，集積し，Microsomes がその内部に増加して認められるが，このとき屢々電顕的 Golgi 装置が附近に明らかに認められる事がある。

即ちこれら Golgi 装置は概ね核周囲細胞形質内に存するが，ときに細胞周辺部の第一次的細胞内胆細管周囲細胞形質内に認められた事もあり一定しない (Fig. 18, 19)。

7) 第一次的細胞内胆細管はその断面は附近の Mit. より遙かに大型をなすものがあるが Mit. と異り所謂 Microvilli が長く管腔内に車軸状に突出排列するのを認める。此 Microvilli は甚だ良好に発達し太く観察されるが Microvilli の表面及び胆管壁は Am 膜によりて包まれている (Fig. 3, 18)。

かゝる Microvilli の内部は構造を示し homogen ではない。ときに Microsomes と A-Substance より形成される所謂 Microsome 糸状体が Microvilli の長軸に一致して走行するのが発見される (Fig. 24)。

即ち胆細管腔内に向つて Microvilli が丘状に隆起するため，胆細管壁は Am 膜の覆える多数の不規則なる彎入を示すのが看取される (Fig. 24)。

8) 本動物の肝細胞分泌現象を要約すれば，最初 Microsome より化生されたる細胞形質内分泌小空胞は，漸次融合して大型の分泌空胞，乃至細胞内胆細管を形成し，次いで Microvilli を有する細胞内胆細管に発達し細胞間胆管に導出されるに至るものと考察する。

V. Golgi 装置

Golgi 装置は C. Golgi (1898) が亜砒酸鍍銀法により，脊椎動物の神経細胞内にこれを発見して以来，銀又は Osmium を用いて，光顕的に諸家により，諸種の動物の各組織に検索されている。

肝細胞に於ける Golgi 装置は光顕的に Kopsch, Kolmer (1915), Pappenheim (1917), Nasanov (1926), Cramer u. Ludford (1926), Bowen (1924-1928), 白坂 (1930), Pfuhl (1932), W. Pollister (1932), A. J. Dalton (1934) 及び Pfuhl u. Dienstbach (1938), 瀬野浦 (1942) その他多くの研究者によつて報告されている。

而して電顕的には Dalton 及び Felix (1952), Elftman (1953), Gatenby (1951), Gatenby and Moussa (1951), その他により観察記載されている。

これら電顕的 Golgi 装置は光学的 Golgi 装置と，その形態上かなりの距離があり，これらの同定に関しては異論のある学者も少なくない。

Claude (1949) は肝細胞其他の類脂質滴が酒精及び固定液により，ミエリン形をとつて管腔状に長く伸び，これにオスミウム酸の沈着する所見より古典的 Golgi 装置は本来実在せず，固定剤で形成されたミエリン形乃至その複合体であるとの人工産物論の立場を示して居り，Baker (1944) はこれらが同氏の Lipochondria と呼んでいる一定の構造物であるとして，Baker (1951, 1953) は Palade や Claude の大部分の推断を支持している。又 Worley (1951) も類脂質乳濁液にメチレン青が作用すれば Golgi 体に等しい形をとると記載し，高木 (1953, 1954) はメダカ肝細胞マウス腸上皮細胞の位相差顕微鏡観察により Golgi 体の自然の形は屈曲したミエリン形を示すと述べている。

而して電顕的に肝細胞 Golgi 装置を検出することは，本動物肝細胞にありては，困難にして，余は再飼育 24 時間後に固定せる鮎肝細胞形質内に Golgi 装置と一致すると思われる細胞形質構造要素群を認めた。

本構造は所謂 C-Microsome, 及び S-Microsome 及び小型なる空胞 Golgi vesicle, 大型なる空胞 Golgi vacuole, 及び平行二重膜層状構造 Golgi membrane の混在より構成され，Microsome 顆粒は概ね内方に密集すること多く，空胞及び二重膜層状構造は寧ろ其の外方に位置し，外帯を形成する如き観をなして目撃される (Fig. 19)。斯かる Golgi 装置は第一次的細胞内胆管周囲の細胞形質内 (Fig. 18) 或は，細胞核と細胞間胆細管との間の核周囲細胞形質に存在するのが認められる (Fig. 19)。而してこれら構造群の附近に存在する Mit. の限界膜とこれら Golgi 装置の Golgi membran とは，ときに連絡を有することが看取される (Fig. 20)。即ち Golgi 装置の二重層状構成要素も Mit. に於ける限界膜も発生学的に近親性を有するものと考察される。

加之，余の観察によれば Golgi 装置構成要素たる空胞の発生は所謂紡錘小胞より由来せるものが，夫々分化発達し稍異なる形態を取れるものなりと思考する。

文献を徴するに既に Dalton (1954) は電顕に依り Golgi 装置を明確に観察記載し，Golgi zone に空胞，層状構造，及び小顆粒の存在を認めている。

Dalton — “In a cross section through the golgi zone, a horse shoe-shaped group of vacuoles may be seen. Present in some area near the periphery but in greater numbers near the innere border of the group of the vacuoles are many lamellae consisting of material of high electron scattering power.

Regularly present in the golgi zone and in some cases in apparent continuity with the lamellae are small granules approximatly 400 Å in diameter”.

而も前述せる如く余は Golgi 装置は Mit. 其他の細胞形質内構成要素と同様、細胞分裂時に出現する spindel vesicle. 紡錘糸遺残体より由来し、従つて、諸細胞形質構成要素との間に、種々なる移行型、或は連絡等の発現する事も在りうるものなりと考察するが、此事に関して森田 (1958) の明確なる記載があるので引用する。森田 — “Golgi 装置なるものは Paroncito 等の考えた様な恒久的器官ではないと思われ Mitochondria の出現と同様に、紡錘小胞の凝縮機転によつて発生し来るものなる事が認められるのである。但し此機転は小規模であり部分的に行われるものである。凡そ Golgi 装置なるものは電顕的所見に依れば数本の dense の平行せる細線維と小なる多数の小空胞と少数の大型空胞及び基質内部の顆粒とより成るものと解釈されるものであるが、私の考えでは平行線維なるものは、前記紡錘小胞糸状体が互いに凝縮融合することによりて其の壁が、一見黒色線維状に化したものであり、其の端には屢々小胞が残存するのを発見し得るものである。

其の他の大小の空胞も一部分は小紡錘胞の合体によりて生じたるものなりと思われるが、Golgi 装置内に存する基質なるものは元来私の A-物質に属するものと思われるのでその内部には多数の Microsome 顆粒即ち S-Microsome, C-Microsome 及び線維を発見し得るのは少しも異とするに足らざる次第なりと解釈さるゝ次第である”。

第4章 結 語

淡水魚、鮒, *Carassius auratus* の肝細胞を電子顕微鏡により観察し、次の結果を得た。

1) 肝細胞形質中には無数に散在する Microsome 顆粒が存在し、これらは凡そ 5 mμ 前後の電子密度高き微細顆粒 C-Microsome と、凡そ 30 mμ

前後の比較的大型の、明るく見える微細顆粒 S-Microsome とに分けられる。

是等 Microsome 顆粒は細糸状物質 A-Substance によつて連絡されているのが本態であり、これら A-Substance 内で Microsome 顆粒は随時化生されるものであるが、自主性が存し、分裂、増殖、發育、吸収等の性能により細胞形質内の他の小器官を構成する原基となると考えられる。

2) これら Microsome 顆粒及び A-物質の態度には季節的変動が存し、又産卵期、飢餓時、飢餓後の再飼育時等の状態による変動が観察される。夏期自然状態の肝細胞に於いては屢々これら Microsome 連絡糸が密なる網工を形成して塊状体をなし、その内部に多数の密生せる小胞状顆粒を認める。

これら小胞状顆粒は Microsome 顆粒が肥大發育し、化生したるものと考えられる。

3) 冬期自然状態にありては、Microsome 網工は夏期のものに比すれば、粗の観を呈し、上記 Microsome 網工塊状体の如きものは認められない。

4) 産卵期自然状態のものでは Er. が発達して出現し Microsome 網工は概ね減少の傾向が認められ Microsome 網工塊は認められない。

5) 夏期、飢餓実験 2 週間後のものでは、Microsome 網工塊は細胞形質周辺部に屢々小塊状をなし、又同時期に於て 3 カ月の長期飢餓実験のものでは、Microsome 網工は概ね粗の観を呈する。

6) 夏期飢餓実験 2 週后再飼育 1-3-5-24 時間後に於ける Microsomes 網工の変化をみるに、再飼育後短時間のものに比すれば、再飼育 24 時間後のものは、密に吻合する状態を示して認められる。

7) 肝細胞形質中には夏期、冬期、産卵期の自然状態のもの及び夏期の飢餓時、又飢餓後の再飼育時のものを通じて Er. の存在をみる。

これら Er. の外形膜は多数の C 及び S-Microsome 顆粒が A-Substance に包埋されて、形成されているものと考えられる。これら、森田 (1958) の Am 膜に相当するものと、Sjöstrand (1956) の α-Cytomembrane に相当する外形膜を示す Er. とを、本動物の産卵期自然状態のもの及び飢餓実験後再飼育 24 時間後のものに於て認め得ることより、Am 膜は α-Cytomembrane に移行する可能性を有するものと考えられる。

8) Er. は夏期、冬期、産卵期の各時期及び飢餓及び飢餓後の再飼育実験状態の肝細胞形質に於いては発現状態に可成の変動が観察される。

9) 夏期自然状態肝細胞形質に於ては，二重膜構造，或いは小胞構造の連鎖状排列等が不規則に散在するとともに前記 Microsomes 網工塊と存在位置を同じくする多数の小胞体密集塊が認められる。これら小胞体は，Microsome 顆粒が肥大することにより，新しく限界膜を生じ，その限界膜に更に小なる多数の Microsome 顆粒の新生並列することにより，Er. として発足せるものと考察される。

10) 冬期自然状態の肝細胞形質中の Er. は小胞状構造を呈し，二重膜状，嚢状構造を呈する如き Er. は認められない。この時期の Er. の発現状態は長期飢餓実験のものと酷似し，井上，市田，古田 (1955) の白鼠の極度の飢餓実験に於ける肝細胞形質の Er. の発現状態の記載にも一致する所がある。

但しこの時期には又一部の細胞形質に全く Er. が認められぬ場合も存し，前記所見とともにこれらは，本動物が極寒期には冬眠に等しき状態にあるものと考えられる。

11) 産卵期自然状態の肝細胞形質は概ね Er. が極めて良好に発達出現し，二重膜状，嚢状の Er. が核及び Mit. を半環状或は層状集団をなして周囲することも少なくない。然しながら二重膜状，胞状の Er. が同一細胞形質中に混在して認められる如きことはない。

12) 夏期に於ける 2 週間の飢餓実験のものでは，小胞状構造密集塊は細胞形質周辺部に分散せる小型の多数密集塊状を示し，或いは他の部分にては孤立性の Er. 化した小胞体が分散状に発現している。Bernhard その他 (1952)，Fawcett (1955) の rat liver に於ける飢餓実験の記載は，余の前記所見を左袒するものと考えられる。同時期に於ける 3 カ月の長期飢餓実験ではこれら Er. 化せる小胞体の分散する傾向は，更に著明に認められるかゝる所見は，井上，古田，市田 (1955)，Fawcett (1955) 等の rat の飢餓実験に於ける記載に概ね一致する。

13) 夏期飢餓実験 2 週間後のものゝ再飼育 1-3-5-24 時間の肝細胞形質に於ける Er. の発現状態を観察するに再飼育後 1-5 時間後の肝細胞形質には二重膜状胞状構造等の Er. の型式は認められず，Er. 小胞の密集塊は細胞形質周辺部又核周囲の細胞形質内或いは第一次細胞内胆細管周囲の細胞形質内に分散し，小塊状を呈して認められるが，これは同一時期の飢餓状態のものより小胞体の数も多く，これら密集塊外周部の細胞形質内には少々大型の紡錘形の Er. も発現することがあるものである。これら前記

Fawcett (1955) の rat liver に於ける再飼育実験の記載に概ね一致する。再飼育 24 時間後のものでは胞状，紡錘状の Er. が良好に発現するが，Er. 小胞の密集塊は認められない。

14) 上記の実験の所見を総括するに再飼育後の短時間に Microsome より化生されたる微細な Er. 小胞の新生する事が小胞体密集塊内部に発現し，次第にそこに分泌物を貯溜せしめられるに至るものと考えられる。

15) 上述せる各時期，各実験状態の肝細胞形質中に類円形等の Mit. の存在を認める。Mit. には大小の差異があるが，細胞形質内の分布上の特異性は認められない。然し Er. の著るしく発達出現する時期には，Mit. は Er. と互いに近接し，多数発生する如く目撃される。

16) 前記各時期各実験状態に於ける Mit. の数量の変化を検討するに，冬期自然状態及び Er. の著るしく発現する時期には Mit. の減数が観察される。

17) 冬期自然状態のもの Mit. の形態は類円形，楕円形を呈し長桿状の Mit. を認めることは稀である。夏期飢餓実験 2 週後のものに於いては Mit. の球形化は認め得なかつたが，同時期より 3 カ月の長期飢餓実験後のものでは，Mit. の球形化が認められる。夏期の Mit. に比し冬期，飢餓時，再飼育時の Mit. は限界膜が平滑でなく，一見粗なる外観を呈し不整形状をなすものが少なくない。

18) Mit. の限界膜は Microsome 顆粒，及び二重膜様の外殻をなす，斯かる Mit. 限界膜より Mit. 内部に向い限界膜構造と類似の構造体即ち Palade (1952) の “Cristae mitochondriales” を発見する。Cristae mitochondriales は Mit. 内の S-Microsome が肥大して連鎖状排列を作り，その融合することにより発生したるものと考えられる。

Mit. の内部構造は種々の状態に於て変化を示すことがあるが，如何なる場合にありても所謂 Mit. 限界膜は Mit. 外表を囲み，周囲細胞形質との境界を示している。

Mit. の存在のためには Mit. 膜の存在を甚だ必要と做すものと考えられる。

19) これら Mit. の Cristae mitochondriales が，ときに周囲細胞形質内の Microsome 顆粒細糸と連なり，Mit. の限界膜を通して移行することが認められる。

20) Mit. の存在部附近の細胞形質には，本細胞の各期を通じ，所謂二重膜構造体の存在が屢々看取さ

れるが、これらと Mit. の二重限界膜との間には形態的に著明なる差異が存するものとは考えられない。Mit. はその限界膜と内容とによつて明確に存在を示すものである。

21) 前記せる各時期、各実験状態を通じ Fawcett が rat liver に示した様な Mit. の分裂を示唆すると言う横断隔壁は認められなかつた。夏期2週間に亘る飢餓実験では Mit. が極めて密接して存することもあるが、これはむしろ Mit. の融合性を示唆するものであつて、分裂が起りつゝあるものとは考えられない。Mit. の融合現象は Mit. の発生初期時には、起りうるが、成長後のものに於て、融合現象が起るものとは信じ難い。

22) 本動物、肝細胞形質には細胞内細管構造が極めてよく発達し、Wachstein と Zak (1949) が光顕的に兎肝の正常状態及び実験的胆汁障碍時に於いて、細胞内細管構造の樹枝状分岐枝を記載した所見を支持すべき電顕像を認めた。

23) 本分岐構造は細胞形質の一部に孤立性に、或いは連続的に隣接する管状構造を示し、その位置は一定せざるも、胆細管周囲の細胞形質内に稍多く認められる。

是等の細胞内細管は管腔内に Microvilli を認めるもの即ち第一次細胞内胆細管の他に、Microvilli の発生を認めない末梢分岐管、即ち第二次細胞内胆細管が存する。これら両管は、交通を有する事勿論であるが、第二次細胞内胆細管は分泌物を貯溜せる閉鎖状の空胞状体として出現し、第一次細胞内胆細管に開口するものと考えられる。

24) 細胞内胆細管の周囲細胞形質に其他屢々最小空胞状構造が認められ、ときに此最小空胞状構造体の融合によつて稍々大型空胞構造体が生成されることが考えられ、是等を分泌小空胞と名づける。

25) ときに第一次細胞内胆細管の周囲細胞形質には Golgi 装置の存在を認める事がある。

26) 細胞内胆細管に認められる Microvilli の表面及び細胞内胆細管壁は所謂 Am 膜により包まれ Microvilli により多数の不規則彎入を示す。Microvilli の内部は構造を有することあり、即ち均質ではなく、ときに A-物質より形成され又所謂 Microsome 糸状体の走行するのを認める。

27) 本動物肝細胞の分泌現象を要約するに、最初 Microsome より化生された分泌最小空胞は漸次融合して稍々大型の分泌空胞乃至細胞内第二次胆細管を形成し、次いで Microvilli を有する胆細管即ち

第一次胆細管に発達し、遂に細胞間胆細管に導出されるものとする。

28) 飢餓実験後再飼育 24 時間の肝細胞形質内に Golgi 装置を認めた。

本構造は C 及び S-Microsome, Golgi visicle, Golgi vacuole, Golgi membrane の混在より構成され Microsome 顆粒は概ね内部に、空胞及び二重膜層状構造は外側部に位置し、外帯を形成する。

29) これら Golgi 装置の Golgi membrane と Mit. の限界膜とは、ときに連絡するをみることあり。この両者は発生学的に近親性を有するものと考えられ、Golgi 要素たる空胞の発生は所謂 spindel vesicle より由来せるものと思ふ。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師森田秀一教授に深甚なる謝意を表する。

また、東京医大講師佐々昭三氏をはじめ教員各位の御助言に感謝し、特に電子顕微鏡撮影については喰代、森、両技術員を煩わした。

こゝに併せて謝意を表する。

文 献 (J. B. B. C は J. Biophys. Biochem. Cytol. の略)

- 1) Adams, A. B.: Anat. Rec., **196**, 262, 1950.
- 2) 天野重安・花岡正男・土肥清一: 細胞化学シンポジウム, **5**, 58, 1957.
- 3) Berg, W.: Z. Mikrosk. Anat. Forsh., **1**, 1924.
- 4) Bernhard, W., Haguenau, F., Gautier, A., Oberling, Ch.: Z. Zellf. mik. Anat., **37**, 281, 1952.
- 5) Claude, A. & Fullam, E. F.: J. Exp. Med., **83**, 499, 1946.
- 6) Dalton, A. J. & Felix, M. D.: Am. J. Anat., **94**, 171, 1954.
- 7) Elftman, H.: Anat. Rec., **115**, 300, 1953.
- 8) Elias, H. & Cohen, Th.: Z. Zellf. mik. Anat., **41**, 407, 1954.
- 9) Fawcett, D. W.: J. Nat. Cancer. Inst., **15**, 1475, 1955.
- 10) Freeman, J. A.: J. B. B. C. 2 suppl., 353, 1956.
- 11) Gatenby, J. B.: Nature, **167**, 185, 1951.
- 12) Grafflin, A. L. & Bagley, E. H.: Bull. Johns Hopkins Hospital. **90**, 395, 1952.

- 13) 花岡正男：細胞化学シンポジウム, 5, 71, 1957.
- 14) Harrison, M. F.: Proc. Roy. Soc. 141, 903, 1953.
- 15) Howatson, A. F. & Ham, A. W.: Canc. Res., 15, 62, 1955.
- 16) 井上 硬・市田文弘・古田幸男：細胞化学シンポジウム, 5, 53, 1957.
- 17) Kuff, E. L., Hageboom, G. A. & Dalton, A. J.: J. B. B. C., 2, 33, 1956.
- 18) 黒住一昌：電子顕微鏡, 6, 101, 1957.
- 19) 黒住一昌：解剖誌, 32, 175, 1957.
- 20) Kurozumi, K., Shibasaki, S., Uchida, G. & Tanaka, Y.: Arch. hist. Jap. 15, 587, 1958.
- 21) Kurozumi, K., Yamagishi, M., Nagakawa, T.: Okajimas, Fol. Anat. Japon. 30, 369, 1958.
- 22) 常岡健二・奥平稚彦・その他：医学の動向, 肝臓の諸問題, 3 集, 101, 1956.
- 23) Marion, F. Harrison: Proc. Roy. Soc. 141, 203, 1953.
- 24) Monne, L.: Adv. in Enzym., 8, 1, 1948.
- 25) 森田秀一：千葉医会誌, 9, 1069, 1931.
- 26) 森田秀一・佐々昭三・小木曾利貞：解剖誌, 29, 83, 1954.
- 27) 森田秀一：解剖誌, 33, 95, 1958.
- 28) Navikoff, A. B.: J. B. B. C., 2, suppl, 65, 1956.
- 29) Navikoff, A. B. & Noe, E. F.: Fed. Proc., 12, 398, 1953.
- 30) Navikoff, A. B. & Noe, E. F.: J. Morph., 96, 189, 1955.
- 31) Palade, G. E. & E. Claude: J. Morph., 85, 35-69, 71-111, 1949.
- 32) Palade, G. E.: Anat. Rec., 114, 427, 1952.
- 33) Palade, G. E. & Porter, K. R.: Anat. Rec., 112, 370, 1952.
- 34) Palade, G. E. & Porter, K. R.: J. Exp. Med., 100, 641, 1954.
- 35) Palade, G. E. & Siekevitz, P.: J. B. B. C., 2, 171, 1956.
- 36) 瀬野浦喜金：千葉医会誌, 20, 1653, 1942.
- 37) 島倉亨次郎：細胞化学シンポジウム, 5, 35, 1957.
- 38) Sjöstrand, F. S. & Hanzon, V.: Experimentia. 10, 367, 1954.
- 39) Sjöstrand, F. S. & Rhodin, J.: Exp. cell. Res., 4, 426, 1953.
- 40) 高木：科学, 23, 476, 1953.
- 41) 高木：位相差顕微鏡, 10, 1, 1954.
- 42) 田代 裕・小倉光夫：細胞化学シンポジウム, 17, 5, 1957.
- 43) Wachstein, M. & Zak, F. G.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 72, 234, 1949.
- 44) 渡辺陽之輔：電子顕微鏡, 3, 110, 1954.
- 45) 渡辺陽之輔：電子顕微鏡, 4, 89, 1955.
- 46) 渡辺陽之輔：細胞化学シンポジウム, 5, 35, 1958.
- 47) 渡辺陽之輔：綜合臨床, 7, 1491, 1958.
- 48) Weiss, J. M.: J. Exp. Med., 98, 607, 1953.
- 49) Weiss, J. M.: J. Exp. Med., 101, 213, 1955.
- 50) Worley, L. G.: Exp. cell. Res., 2, 684, 1951.

附図及び附図説明

略 字 解	
A	A-Substance
BC	Bile canaliculi
BC ₁	primary intracellular bile canaliculi
BC ₂	secondary intracellular bile canaliculi
Col.	Colloid
Er.	endoplasmic reticulum
GA.	Golgi apparatus.
G. g	Golgi granula
G. m	Golgi membrane
G. ves	Golgi vesicle

Gv.	Golgi vacuole
Ms	Microsome
Mt	Mitochondria
Mv	Microvilli
N	Nucleus
Sv	Secretory vacuole
Spv	spindle vesicle
V	Vacuole

Fig. 1, 2, 3—夏期自然状態に在る肝細胞形質を示す。細胞形質中には無数の Ms 顆粒と Ms 連絡細胞系 A-Substance, 及び Mt, col, Er の散在を

- みる。小胞状の Er の密集塊と、同一部位の外側に随伴する密なる Ms 網工をみる。小胞状 Er は Ms より発達し来る。Fig. 2, 3 では Ms 及び A-Substance の集塊即ち小胞状 Er 密集塊は A-Substance の為 dense なる色調を呈す。細胞形質周辺部に BC_1 , BC_2 , Sv をみる。S-Ms は Sv に発達するものあり。(×6500, ×1500, ×10500)
- Fig. 4, 5, 6—冬期自然状態の肝細胞形質を示す。Ms の存在は稍粗の観を示す。Fig. 5 の細胞形質には多数の Sv と V 及び Mt を認めるが、小胞状の Er 密集塊は認められない。Fig. 6 は Mt の周囲附近に Ms が存在するのを認める。(×22100, ×1200, ×29000)
- Fig. 7, 8, 9—産卵期自然状態に於ける肝細胞形質を示す。このとき Er. は良好に発現し、Mt 及び N を半環状、或いは層状に周囲する。Fig. 9 に Am 膜と α -Cytomembrane をみる。(×3400, ×12000, ×17000)
- Fig. 10, 11—夏期 2 週間の飢餓実験後の肝細胞形質。Fig. 10 では小胞状 Er. は細胞形質周辺部に塊状を示して小許存在す。Fig. 11 大小種々の Sv が BC_2 の周囲細胞形質に認められる。(×18000, ×15000)
- Fig. 12—夏期より 3 カ月間の飢餓肝細胞形質を示す。大小種々の V, 及び Mt の退化に傾けるものあり。而も Mt は多く球形を呈し、長桿状のものは少い。(×17000)
- Fig. 13, 14—夏期飢餓後の再飼育 1 時間後の肝細胞形質を示す。Fig. 13 に於いて BC_1 と BC_2 とが交通を有するのがみられ、 BC_1 の周囲細胞形質に BC_2 及び Sv が近接してみられる。 BC_1 は Mv を有すれども BC_2 は欠如す。Fig. 14 核周囲細胞形質に小胞状の Er. が多数塊状体に密集し、出現し来るのが認められる。(×17000, ×20000)
- Fig. 15—夏期の飢餓 2 週間後、再飼育 5 時間後の肝細胞形質を示す。小胞状 Er. 密集塊の外周部に紡錘形の Er. を屢々みる。 BC_1 周囲細胞形質に小胞状 Er. の密集をみる。Mt の内部構造漸く著し。
- Fig. 16, 17—夏期自然状態肝細胞を示す。Mt の存在部位附近に附随する如く Er. がみられる。Spv も存在する。(×14000, ×16000)
- Fig. 18, 19, 20—夏期飢餓実験 2 週後 24 時間再飼育せる肝細胞形質を示す。多数の空胞状の Er. が発現せんとする。Fig. 18 は BC_1 周囲細胞形質に Mt, Col, BC_2 等がみられ、豊富な A-Substance のため dense の外観を呈す。Fig. 19 は BC の周囲細胞形質に BC_1 をみる。これらには Mv の発生を認める。核周囲細胞形質の BC_2 には Mv を認めぬ、 BC_2 , Mt の存在をみる。 BC_2 内部に小線維或いは粒状構造をみる。BC の一部縦断像をみとめる。Fig. 20 中央部に GA 即ち G.m, G.g, G.ves, G.v をみる。Mt 内部には Cristae mitochondriales が明らかに認められ、Mt 膜と Cristae mitochondriales は連絡を有するのをみる。(×22000, ×22000, ×40000)
- Fig. 21—夏期自然状態、Mt 内部等に多数の Ms 顆粒の発現するを認め、Cristae mitochondriales は概ね管状を呈しその壁に C-ms をみる。Mt 周囲細胞形質中の Ms 連絡糸が Mt の Cristae と連絡するのがみられる。Mt 内部に融解による空隙の出現がみられる。(×58000)
- Fig. 22—夏期 2 週間飢餓実験の肝細胞形質を示す。Mt 内部は多数の小胞構造をみる。Mt の限界膜は平滑でなく凹凸をみる。Mt 外部に小胞状の Er. あり、細胞核内に多くの顆粒存す。(×44000)
- Fig. 23—夏期 2 週間飢餓実験後 24 時間再飼育せるもの、肝細胞形質を示す。Mt 限界膜は凹凸を有し Mt 内部に管状の Cristae mitochondriales をみる。Mit. 膜は二重膜を示す。(×48000)
- Fig. 24, 25—夏期 2 週間飢餓実験後再飼育 24 時間後の肝細胞形質を示す。Fig. 24 は BC_1 を示す。Mv の表面及び BC_1 管壁に Am 膜を認める。Mv 内部には Ms 糸状体の内部構造の存在をみる。 BC_1 周囲細胞形質内には大小の Sv の存在をみる。Fig. 25 中央部に BC の長縦断像をみる。多数の Mv あり。(×50000, ×19000)
- Fig. 26—連続的に隣接せる BC_1 の断面がみられる。(×12000)
- Fsg. 27—夏期 2 週間飢餓後再飼育 24 時間後の肝細胞形質を示す。Er. が良好に発達せんとし Ms 出現す。 BC_2 が認められる。Mt 内部構造著明たらんとす。(×26000)









