

就任講演

微小循環と走査電顕

大谷 修

富山医科薬科大学解剖学第1教室

はじめに

組織や器官が微小循環の影響下にあることは疑う余地はないが、組織液が微小循環によってどのように調節されているかは不明の点が多い。そこで、私たちは、まず微小血管や微小リンパ管さらにそれらを含む結合組織腔の三次元的構築の解明を試みてきた。この目的のために従来¹⁾の光顕や透過電顕観察の他に(1)血管鑄型の走査電顕観察、(2)リンパ管鑄型およびリンパ管と血管の同時鑄型の走査電顕観察、(3)コラーゲン線維網の走査電顕観察、および(4)生体顕微鏡観察などを行ってきた。ここではこれらの方法

によって明らかになった点を中心に報告したい。

I. 血管鑄型の走査電顕観察

この方法は Murakami (1971)¹⁾によって導入されて以来広範に応用されている。これは部分的に重合した樹脂を血管内に注入し、硬化後、組織を腐食することにより得られる鑄型を走査電顕観察し微小血管の三次元的分布を調べるものである。私たちのグループは本法を用いて消化器系²⁻⁹⁾、内分泌系⁶⁻⁹⁾、泌尿生殖器系¹⁰⁾などの微小血管構築を明らかにしてきた。ここでは膵臓の場合を示す⁶⁻⁹⁾。

膵臓内に入った動脈の20%程度は膵島に達し、そこに糸玉状の太く屈曲蛇行した毛細血管網を形成する。膵島の輸血管(膵島腺房門脈)¹¹⁾は周囲の外分泌部の毛細血管網に加わる(図1)。生体顕微鏡観察で血液がこの膵島腺房門脈を通過して膵島から外分泌部に流れることが確かめられた^{6, 8)}。一方、膵島に到達しない動脈は、比較的膵島から離れた外分泌部分の毛細血管網を形成する。静脈は一般的に膵島から離れた部分で始まる(図1)。したがって、直接動脈血を受ける膵島を中心として、膵島を経た血液によって養われる膵島周囲(perinsular zone)と膵島から離れ、主に直接動脈血を受ける外分泌部分(teleinsular zone)が同心円状の層構造をなしている⁹⁾。このような層状構造はイヌでよく発達しているが、ラットやウサギではあまり明瞭ではない。これらのことは古くから知られている halo phenomenon とよく対応しており、また、インスリン・レセプターが膵外分泌部に存在することが示されていることから膵島周囲の外分泌部分が膵島ホルモンの強い影響下にあることを示している。

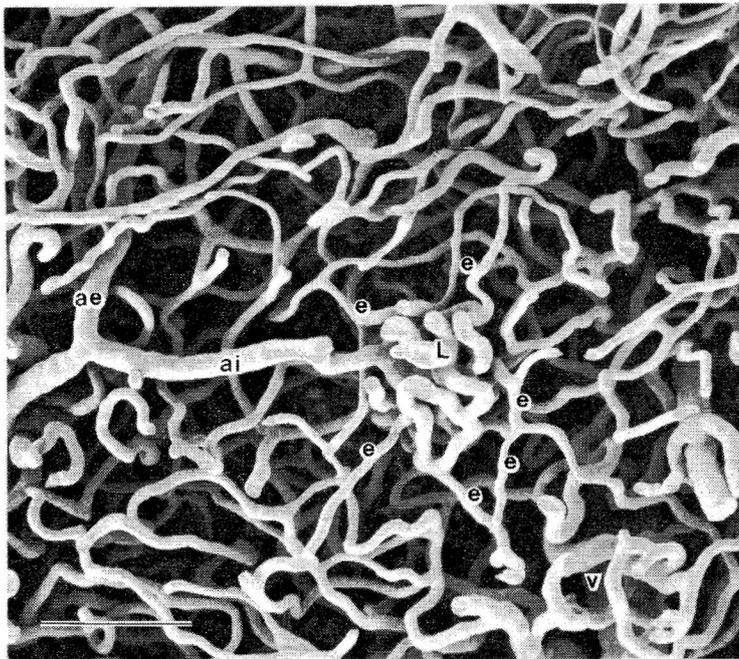


図1 イヌ膵臓血管鑄型の走査電顕写真。小動脈(ai)は膵島(L)に達して糸玉状の毛細血管網を作り、その輸血管(e)は周囲の外分泌部の毛細血管網に連絡する。膵島から離れた外分泌部分は直接小動脈(ae)によって養われる。v: 小静脈。スケールバー = 100 μ m。

II. リンパ管鑄型の走査電顕観察

鑄型剤を注射針で組織に穿刺注入するとリンパ管の鑄型が得られる¹²⁻¹⁵⁾。これを走査電顕で観察すれば切片ではごく一部しか見えなかったリンパ管の三次元的構築を知ることができる。鑄型剤を組織に穿刺注入し、同時に血管にも注入すれば血管とリンパ管の鑄型が同時に得られ、両者の位置関係を調べることができる^{12, 14, 15)}。

この方法で虫垂¹³⁾や小腸¹⁴⁾とくにパイエル板¹⁵⁾のリンパ管構築およびその血管との関係が明らかにされた。ラット小腸の絨毛の中には数本から十数本の中心乳び腔が矢来状に並び、隣接するもの間にはしばしば吻合がある(図2)。絨毛基部で中心乳び腔は癒合して広い洞を形成する。洞から2~3本のリンパ管が下降して、粘膜下層のリンパ管網に注ぐ¹⁴⁾。虫垂やパイエル板では、リンパ濾胞周囲には、これを包むようによく発達したリンパ洞がある。このリンパ洞に濾胞間域のリンパ管網が注いでいる(図3)^{13, 15)}。リンパ濾胞内にはリンパ管はない。リンパ洞から弁を持った集合リンパ管が起り、次第に集合して腸間膜中のリンパ管へ移行する。濾胞間域のリンパ洞に囲まれた部分に高内皮静脈(high endothelial venules; HEVs)が存在する¹⁵⁾。この HEVs の

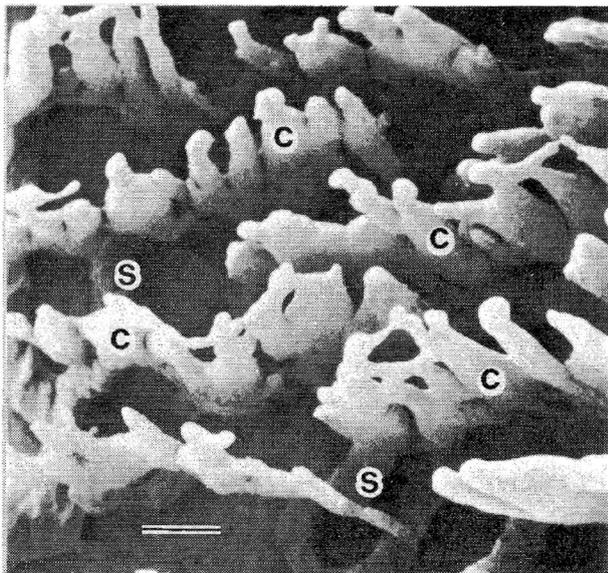


図2 ラット小腸リンパ管鑄型の走査電顕写真。矢来状に突出した中心乳び腔(c)とその下に粘膜下層のリンパ管(s)が見える。スケールバー = 100 μ m.

内皮細胞は厚く、内腔に突出しているため敷石状を呈している。したがって、HEVsの鑄型の表面は突出した内皮細胞の形が不規則に刻印されている。また、HEVsの内皮細胞を通過中と思われるリンパ球がしばしば見られる^{13, 15)}。HEVsはリンパ球が血管からリンパ組織に出る場所と考えられている。一方、リンパ球など免疫担当細胞はリンパ管を通して流血中に運ばれる。

III. コラーゲン線維網の走査電顕観察

グルタル・アルデヒドで固定した組織を室温(約25 $^{\circ}$ C)で2規定のカセイソーダ中に数日間漬け、引き続き蒸留水(室温)中で数日洗浄すると細胞が全て溶解し、コラーゲン線維のみの標本が得られる¹⁶⁻²¹⁾。これを順次タンニン酸固定、オスミウム後固定、脱水、臨界点乾燥、金蒸着して走査電顕観察すると、自然の形態と位置を保持したコラーゲン線維網の三次元的構築を調べることができる。本法によると従来の方法では無視される程度でも実は驚くほど多量のコラーゲン線維が張り巡らされていることが一目瞭然となる。

個々のコラーゲン(細)線維(タイプI, II, IIIコラーゲン)は約65nm周期の帯状の縞を持ち、毒ガスマスクのチューブのような外観を呈する(図4)。

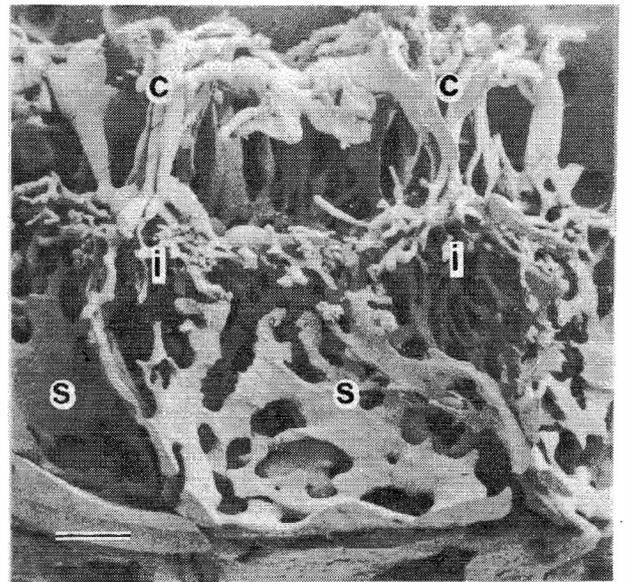


図3 ウサギ小腸パイエル板のリンパ管鑄型の走査電顕写真。c: 中心乳び腔, s: リンパ濾胞周囲のリンパ洞, i: 濾胞間域のリンパ管網。スケールバー = 200 μ m.

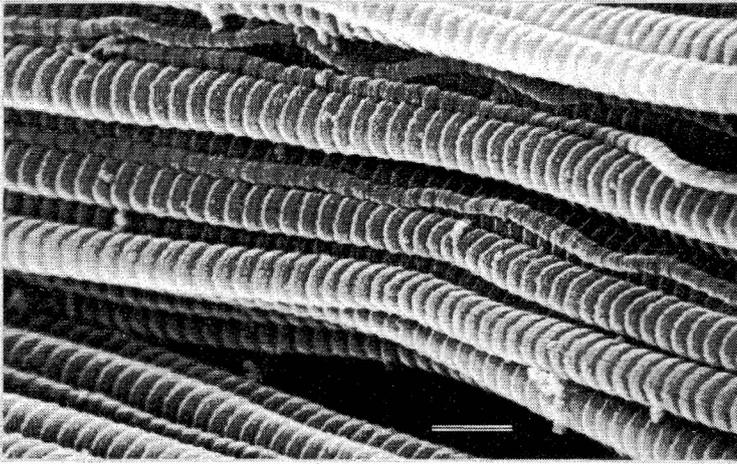


図4 ラット尾腱コラーゲン線維の高分解能走査電顕写真(日立 S-900 走査電顕による)。スケールバー = 200nm.

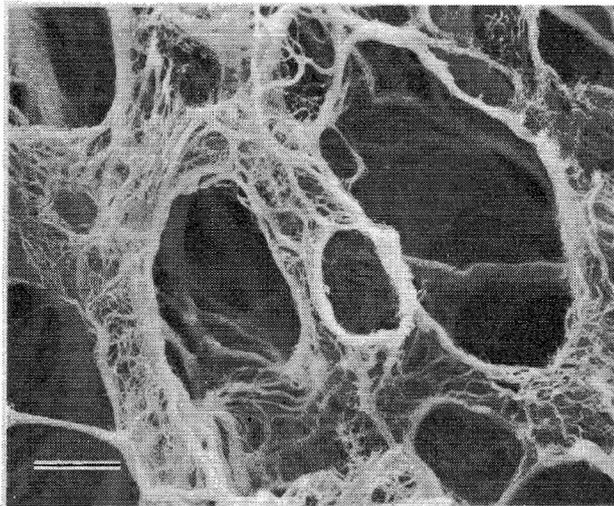


図5 ヒト肝臓(正常)のディッセ腔にあるコラーゲン線維網の走査電顕写真。スケールバー = 10 μ m.

太さはおよそ20~150nmで、その割合は組織によって異なる。このようなコラーゲン線維が孤立して、あるいは束を形成して縦横に走り、各組織特有の立体的網を織り上げている^{17,18)}。

肝臓の被膜中には太いコラーゲン線維束が布のように織り上げられている。グリソン鞘にも太いコラーゲン線維が密に存在する。肝細胞と洞様毛細血管の間のディッセ腔には種々の太さのコラーゲン線維束が分岐と癒合を繰り返して走り、洞様毛細血管を包むように鞘を形成している(図5)¹⁹⁾。甲状腺では縦横に走るコラーゲン線維で織り上げられた網が各濾胞を包んでいる¹⁸⁾。扁桃、パイエル板、虫垂など

リンパ組織では上皮の基板直下にコラーゲン線維で織られたシート状の網があり、この網には大小さまざまな多数の小孔がある(図6)^{1,22)}。この小孔はリンパ球やマクロファージの通る場と考えられる。リンパ組織内には、コラーゲン線維束(直径2 μ m以下)が立体的網工を形成しており、このコラーゲン線維束を細網細胞が包んでいる²²⁾。しかし細網細胞の扁平な突起には多数の小孔があり、そこから中のコラーゲン線維が露出している。その他、皮膚、筋線維、末梢神経、骨、軟骨、鼓膜、角膜など各々特有のコラーゲン線維網を持っていることが明らかにされつつある。

このようなコラーゲン線維網は組織の物理的安定性を保つための枠組・骨格をなしていると考えられる。さらに、実質細胞に囲まれたコラーゲン線維の存在する場所は、いわゆる結合組織腔と呼ばれるもので、組織液で満たされており、組織の微小環境を構成している。この微小環境が微小循環によってどの様に調節支配されているかの多くは今後の課題である。

おわりに

以上前任地岡山大学で行った走査電顕による微小循環研究の一端を紹介させて頂いた。今後、微小循環の動的側面へと研究を進め、微小環境が微小循環

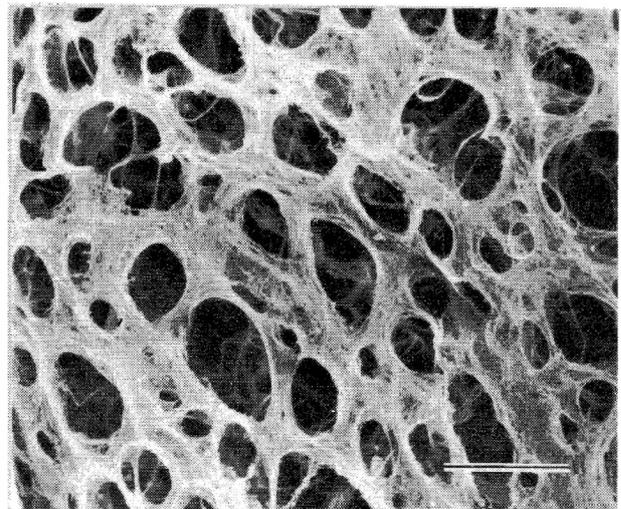


図6 ウサギパイエル板の濾胞を覆う上皮の基板直下のコラーゲン線維の走査電顕写真。大小様々の孔が多数ある。スケールバー = 20 μ m.

によって如何に調節されているかを明らかにしていきたい。また、組織特有の立体的構築をもったコラーゲン線維網など細胞外マトリクスの形態形成における意義の解明などに努めたい。

本講演の機会を与えて頂いた富山医科薬科大学医学会会長 片山 喬教授および司会をしていただいた高屋憲一教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Murakami T. : Application of the scanning electron microscope to the study of the fine distribution of the blood vessels. *Arch. Histol. Jap.* **32** : 445—454, 1971.
- 2) Ohtani O. : The peribiliary portal system in the rabbit liver. *Arch. Histol. Jap.* **42** : 153—167, 1979.
- 3) Ohtani O., Ohtsuka A., Lipsett J. et al. : The microvasculature of rat salivary glands. A scanning electron microscopic study. *Acta Anat.* **115** : 345—356, 1983.
- 4) Ohtsuka A. and Ohtani O. : The microvascular architecture of the rabbit stomach corpus in vascular corrosion casts. *Scanning Electron Microscopy IV* : 1951—1956, 1984.
- 5) Ohtani O., Kikuta A., Terasawa K. et al. : Microvascular organization of human palatine tonsils. *Arch. Histol. Cytol.* **52** : 493—500, 1989.
- 6) Ohtani O. : Microcirculation of the pancreas : A correlative study of intravital microscopy with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts. *Arch. Histol. Jap.* **46** : 315—325, 1983.
- 7) Ohtani O., Kikuta A., Ohtsuka A., et al. : Microvasculature as studied by the microvascular corrosion casting/scanning electron microscope method. I. Endocrine and digestive system. *Arch. Histol. Jap.* **46** : 1—42, 1983.
- 8) Ohtani O., Ushiki T., Kanazawa H. et al. : Microcirculation of the pancreas in the rat and rabbit with special reference to the insulo-acinar portal system and emissary vein of the islet. *Arch. Histol. Jap.* **49** : 45—60, 1986.
- 9) 大谷 修 : 膵の微小循環. *医学のあゆみ* **144** : 344—347, 1988.
- 10) Ohtani O. and Gannon B. J. : The microvasculature of the rat vas deferens : a scanning electron and light microscopic study. *J. Anat.* **153** : 521—529, 1982.
- 11) Fujita T. : Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch. Histol. Jap.* **35** : 161—171, 1973.
- 12) Ohtani O. and Ohtsuka A. : Three-dimensional organization of lymphatics and their relationship to blood vessels in rabbit small intestine. A scanning electron microscopic study of corrosion casts. *Arch. Histol. Jap.* **48** : 255—268, 1985.
- 13) Ohtani O., Ohtsuka A. and Owen R. L. : Three-dimensional organization of the lymphatics in the rabbit appendix. A scanning electron and light microscopic study. *Gastroenterology* **91** : 947—955, 1986.
- 14) Ohtani O. : Three-dimensional organization of lymphatics and its relationship to blood vessels in rat small intestine. *Cell Tissue Res.* **248** : 365—374, 1987.
- 15) Ohtani O. and Murakami T. : Organization of the lymphatic vessels and their relationships to blood vessels in rabbit Peyer's patches. *Arch. Histol. Cytol.* **53** : 155—164, 1990.
- 16) Ohtani O. : Three-dimensional organization of the connective tissue fibers of the human pancreas : a scanning electron microscopic study of NaOH-treated tissues. *Arch. Histol.* **50** : 557—566, 1987.
- 17) Ohtani O., Ushiki T., Taguchi T. et al. : Collagen fibrillar networks as skeletal frameworks : A demonstration by cell-maceration/scanning electron microscope method. *Arch. Histol. Cytol.* **51** : 249—261,

- 1988.
- 18) 大谷 修：走査電子顕微鏡によるコラーゲン線維網の観察法とその応用. 電子顕微鏡 **24** : 134—138, 1989.
- 19) Ohtani O. : Three-dimensional organization of the collagen fibrillar framework of the human and rat livers. Arch. Histol. Cytol. **51** : 473—488, 1988.
- 20) 大谷 修：走査電顕による膠原細線維網観察のためのアルカリ処理試料作製法. 生体の科学 **40** : 145—149, 1989.
- 21) Higashikawa T., Ohtani O. and Masuda Y. : Ultrastructures of the epithelial basement membrane and the subepithelial capillaries. Arch. Histol. Jap. **53** : 31—39, 1990.
- 22) Ohtani O., Kikuta A., Ohtsuka A. et al. : Organization of the reticular network of rabbit Peyer's patches. Anat. Rec. **229** : 251—258, 1991.