

綜 説

肝硬変, 肝線維症: 実験的肝線維症の意義

中 野 雅 行
 信州大学医学部第1病理学教室

Experimental Hepatic Fibrosis: Especially on Histogenesis

Masayuki NAKANO

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

Key words: liver cirrhosis, hepatic fibrosis, experimental hepatic fibrosis, fibrogenesis

肝硬変, 肝線維症, 実験的肝線維症, 線維産生細胞

I はじめに

肝硬変は、種々の原因による肝障害・肝疾患の終末状態で、全世界で認められ最近増加している社会的にも重要な疾患である。病理組織学的には、偽小葉と線維性隔壁で特徴づけられ、肝の障害に対し元の状態に修復できなかった結果の状態である。その発生に関しては肝細胞の障害・再生の程度、線維産生・分解のバランス等種々の因子が関与している。本小論では肝硬変の病理組織、特に線維化について、実験的肝線維症の意義を自験例をもとに述べる。

肝硬変の発生を考えてみると、原因との因果関係のはっきりしないものもあるが、関係が明瞭に認められている肝硬変もかなり多くあり、その原因は多彩である。しかしその組織発生は原因が何であれ、肝細胞の壊死が先行し、修復としての線維化が引き起こされ肝細胞の結節性再生が加わって肝硬変の像ができあがると考えられている。肝硬変ではこの線維化は不可逆的で、さらに二次的肝障害をおこすもとであり線維化の機序解明は重要な課題である。線維化の過程には大きく2つの機序が考えられる。1つは既存の線維が肝細胞の脱落により集積してできるものであり、もう1つは線維が新生してできる線維化で、前者は passive fibrosis、後者は active fibrosis と呼ばれている。

線維化の過程を考えるには線維の代謝を考えねばならない。線維は産生される一方で分解が進んでおり、

そのバランスがくずれた時組織に線維の沈着が認められるようになる。線維化の機序解明の為には、その両者を同時に調べるのが理想的である。しかし形態的研究では手技的に線維の産生・増加が対象とされることが多い。

肝硬変の組織発生の研究を歴史的にみると、一時期実験例を中心に脂肪変性から肝線維化がおこり肝硬変になると考えられた時期があったが¹⁾、臨床例を中心とした研究により肝細胞の壊死脱落、すなわち肝炎が線維化・再生の条件と考えられるようになり²⁾、この考え方が最近まで常識とされていた。しかし、PopperとLieber³⁾がヒヒによるアルコール性肝障害の実験で、脂肪肝における線維増生、すなわち肝炎の状態を経ないでも肝硬変が発生することがあると発表し、それ以後小葉内での線維化において、間葉系細胞による積極的な線維増生、fibroplasia という概念がにわかになりに注目されるようになった。膠原線維に関する生化学的な研究の進歩とあいまって肝線維症の研究も大きく変わりつつある⁴⁾。臨床例は肝障害の背景が複雑で発生機序の解析が困難なので、条件が把握されコントロールできる実験的肝線維症が重要性を増してきている。次に予備知識として線維組織について述べ、その後肝線維症の形態学的問題点について述べる。

II 線維組織について

日常我々は、fibrosis という言葉を比較的簡単に使

用している。日本語では、線維症または線維化と訳され、前者では疾患を、後者では単に線維が増加した状態を想定し意味あいが少し異なる。本論文では、後者を意味することが多いが内容を明瞭にする為に辞書⁵⁾で定義をみると、“The formation of fibrous tissue, usually as a reparative or reactive process; the term is not used with reference to the formation of fibrous tissue that is a normal constituent of an organ or tissue.”と示され、組織の障害に対する修復として線維組織が増加することを意味する。そこで線維組織について組織学の教科書⁶⁾をみると、細胞成分とそれを埋める細胞間質とから成ると記載されている。細胞間質は線維と基質に分けられ、線維は膠原線維、細網線維、弾性線維がそのおもなもので、それぞれ形態的、機能的に異なった特徴を有している。細網線維は渡銀染色に染まる特性により別名で表されているが膠原線維の一亜型である。本論文では特別の場合を除き膠原線維として表す。

線維化では、膠原線維の増生が主要因子で、この線維は細胞によって形成された膠原線維の前駆体である proto collagen が細胞外に分泌されたのち重合して生じたものと考えられている⁷⁾。最近の膠原線維の生化学的研究の成果にはめざましいものがあるが、その詳細については文献⁸⁾⁻¹¹⁾を参照していただきたい。膠原線維の生合成過程および化学構造に関するおもな点について述べる。膠原線維を電子顕微鏡で観察すると、620~700Åの周期の縞模様のある線維として認められ、線維の断面を見るとさらに細かい顆粒状のもの集合からできていることが分かる。それらは細線維と呼ばれており、膠原線維の基本的単位であるコラーゲン分子(proto collagen)の集合からできている。コラーゲン分子は、3本のポリペプチド鎖がより合わさってできており、コラーゲンヘリックスと呼ばれている。コラーゲンポリペプチド鎖はアミノ酸配列の違いにより8種類ある。コラーゲン分子はポリペプチド鎖の組み合わせで6種(型)に分けられる。膠原線維は型により異なった抗原性を有し、免疫組織学的に型別線維の局在が調べられ、膠原線維と産生細胞の関係についても形態学的研究が始まっている⁴⁾。

肝での型別局在は表1のごとく分布に特徴がみられる⁴⁾。また肝線維症の時期によっても型に差があり、早期ではIII型が優位で、後期になるとI型が優位になる¹²⁾¹³⁾。線維化に関しては次に、線維はどのような細胞で産生されるかが問題となる。線維組織の細胞成

表1 Collagen fibers in the liver

Collagen I : portal triads, large vessels, around terminal venules, within the liver lobule.
III : portal triads, terminal venule zone, within the liver lobule.
IV : BM in portal triads (HV, PV), around smooth muscle cells, bile ducts and ductules, nerve axon, within the liver lobule.
V : portal triads, terminal venule area, within the liver lobule (sinusoidal site of hepatocyte).

Different cells may participate in the production of different types of collagen.

分としては通常、線維芽細胞、脂肪細胞に加えて、組織球、形質細胞、肥満細胞等の遊走細胞がある⁶⁾。線維産生に関しては、線維芽細胞が主細胞であり、特殊なものとして細網細胞、未分化間葉細胞等の存在も考えられている。しかし、後二者は形態的には線維芽細胞と区別ができず⁶⁾、これらの細胞は同系の細胞なのか、独立した別個の細胞なのか、未だ不明の点が多く今後の研究が期待される。

III 肝の線維組織の特徴について

線維化という観点から肝組織を考えてみると肝は特徴ある組織とみなされている。すなわち肝は、肝細胞を主とする肝実質と、胆管・門脈・肝動脈およびその間を埋める線維組織から成る間質(門脈域またはグリソン鞘)とからできているが、肝の大部分は実質で占められている。実質の84.1%は細胞成分から成り、その大部分は肝細胞で(77.8%)、ほかは内皮細胞(2.8%)、Kupffer cell(2.1%)、fat storing cell(1.4%)とされている。細胞外領域は15.9%でそのほとんどが sinusoid, Disse, 毛細胆管の腔によって占められている¹⁴⁾。肝の線維組織はおもに門脈域にあり、あとは肝静脈周囲に少量認められ、小葉内ではほとんどが Disse 腔の細網線維でごく少量の膠原線維しかないとされている。それゆえ肝の線維化は実質の障害があると線維芽細胞の存在する門脈域から線維組織が増生、伸出してくるものと漠然と考えられていた。

IV 肝線維化の実際

実際に肝組織をみていて、肝の線維化、すなわち線維の増生する場所は次のような部位である。1つは門脈域の線維化であり、炎症で増生した毛細血管周囲や実質との境界部に線維の増生が認められ、門脈域が線維性に小葉内および小葉間に拡大する。または閉塞性黄疸の症例に見られるように、増生した胆管の周囲に線維の増生が認められる。もう1つは小葉内の線維化で、小葉内の肝細胞の障害（壊死・脱落）部に炎症性細胞が浸潤し、同部に一致して巣状の線維化が見られる。または、炎症細胞は見られず、肝細胞の脱落した部に一致して線維の集積があったり、再生等で増生した肝細胞の結節の周囲の線維化で、線維間に圧迫され萎縮した肝細胞が見られる。小葉内の線維化に、小葉中心帯の線維化がある。これは、心または肺疾患に伴う小葉中心の高度うっ血による線維化、またはアルコール¹⁵⁾¹⁶⁾や糖尿病¹⁷⁾による肝障害、空腸-回腸吻合術後の肝障害¹⁸⁾等に見られる中心静脈壁周囲の線維化等である。以上の線維化をまとめてみると表2に示すものが基本的なものであり、高度な肝線維化はこれらの線維化巣が共存・接合し肝全体の線維化になったものと考えることができる。小葉単位からみると、表3に示すように portal fibrosis と intralobular fibrosis に分けることができ、後者はさらに細かく別けられる。

次にそれぞれの線維化巣でどのような機序で線維化が進行するのか、またどの細胞が線維を産生しているのかということが問題となる。小葉単位では、それぞれの部位に表4に見られる細胞が存在し、その中のいくつかは線維産生細胞の候補として挙げられている。

V 実験的肝線維症

数多くの実験的肝線維症の研究が行われて来たが³⁾19)-26)線維形成の機序に関し統一的結論というものはまだ出されていないのが現状である。その原因に実験方法の差異が考えられる。方法のおもなものをまとめてみると表5²⁶⁾にみられるように多彩である。これでは肝の障害部位がそれぞれ異なっており、その結果惹起される線維化は異なった機序によることが予想される。最近の肝線維症の形態学的研究、そのうち線維産生に関するものの経過について述べる。肝線維症の研究では、門脈域の線維化は、身体のほかの部の結合織の増生と同じ機序によるものと考えられ、あまり問題

表2 Fibrogenesis in the liver

1. Around proliferated bile ductles
2. Around capillaries
3. Around damaged hepatocytes
4. Around macrophages
5. Around hepatic veins

表3 Type of hepatic fibrosis

1. Portal fibrosis
2. Intralobular fibrosis
focal fibrosis
lineal fibrosis
pericellular fibrosis
perivenular fibrosis

表4 Cellular element and distribution

Portal tract :	fibroblasts, smooth muscle, pericytes, endothelium, bile duct epithel
Intralobule :	hepatocyte, perisinusoidal cells (fat storing cells, fibroblasts, myofibroblasts, etc.) endothelium, Kupffer cell
Perivenule :	endothelium, smooth muscle, myofibroblasts, fibroblasts

表5 Experimental hepatic fibrosis

1. Trauma and foreign substance
2. Dietary injury
3. Toxic injury
4. Immunologic injury
5. Bile duct ligation
6. Circulatory disturbance

にされていない。一方肝組織の特異性から、小葉内における線維化の機序が議論的であった。それには、おもに2つの説がある。1つは、肝小葉内に支持組織として存在する線維が肝細胞の脱落等によって集積して線維化巣を形成するという説であり、もう1つは、線維の新生によってできるという説である。Hartroftと Ridout¹⁾²⁷⁾は、コリン欠乏食による肝硬変実験において、肝細胞の脂肪変性から生じた fat cyst から

lipid droplet が漏出し、既存の線維が集積するのを認め前者の説を強調した。Popper ら²⁸⁾もヒト症例およびラットの実験例で、同様の機序を認めているが、新生線維による線維化が優位であると結論づけている。その後、同様の動物実験で、線維の新生が重要であることが報告され²⁹⁾、小葉内における線維新生機序へと問題が移って行く。Stenger³⁰⁾は、四塩化炭素によるラット肝線維症において、正常肝の hepatic sinusoid に沿って存在する fibrocyte が、肝障害により増生し fibroblasts の形態を呈し、線維を産生していることを認め、集積による線維化を否定した。McGee と Patric¹⁹⁾は、同様の実験で、小葉中心の線維化は fibroblasts によることを認め、この細胞は正常肝では perisinusoidal space に存在する細胞“perisinusoidal cells”から移行すると発表し、肝線維化における“perisinusoidal cells”の重要性を示した。一方、Schnack ら³¹⁾は、ヒトの肝線維症で、Disse 腔または肝細胞間に位置する細胞が線維化に関与していると報告した。彼らは、この細胞を、身体のほかの部の結合織に存在する細胞と形態的に同じであるとして、“adventitious connective tissue cell”と呼んだ。

小葉内の線維化で、Disse 腔に位置する間葉系の細胞が重要性を増し、その名称は様々であるが、fibroblasts 様の細胞で胞体に lipid droplets を有するという共通点がある。この細胞は、伊東³²⁾が正常肝の Disse 腔または肝細胞間に存在し、大きな脂肪滴を有する特徴から名づけた fat storing cells と同じ細胞と見なされたが、線維を産生する点で少し異なると考えられた¹⁹⁾³¹⁾。その後、Kent ら²²⁾は、この細胞が脂肪滴中にビタミン A を含み、実験的肝線維症で fibroblasts へと移行することを認め、perisinusoidal cells または fat storing cells が fibroblasts の precursor であると発表した。その後小葉内における肝線維症で fat storing cells (Ito cell) が注目された³³⁾³⁴⁾。Inouye ら³⁵⁾は、トリチウムでラベルしたプロリンを使い、fat storing cells が直接膠原線維を産生することを発表した。一方では、小葉内における線維産生細胞に関し、別の細胞が認められた。それは、瘢痕および肉芽組織の収縮に関与する細胞として報告された modified fibroblasts または myofibroblasts³⁶⁾である。この myofibroblasts がヒトの肝硬変の間質にも存在し³⁷⁾³⁸⁾、間質の収縮性が偽小葉の球状の形態を生じる一因と考えられている。Ilre ら²¹⁾は、四塩化炭素で生じた肝硬変においても、その間質に

myofibroblasts が存在することを示した。著者らは、ヒヒおよびヒトのアルコールによる障害肝において、中心静脈周囲の線維化巣で、myofibroblasts が線維産生細胞の中心であることを報告した²⁰⁾。

免疫組織学的方法により、膠原線維の型が組織上で識別され、線維化の初期では III 型が、後期では I 型が優位であることは先に述べた通りである¹²⁾。一方、線維産生細胞と膠原線維の型の関係については、fat storing cells による III 型の産生²²⁾、myofibroblasts による I、III、IV 型および laminin の産生³⁹⁾⁴⁰⁾が認められている。Hahn ら¹³⁾⁴¹⁾は、肝小葉内の初期線維化において、膠原線維および結合織性蛋白質の所見と形態的变化との相関を示している。Fibroblasts は I 型の膠原線維を産生すると考えられ、これらの間葉系細胞の時期的な分布の違い、または時期による細胞相互の移行等種々の可能性が考えられるが、今後の探索を必要とする。

小葉内の線維化の機序については、おもに間葉系細胞が注目されていたが、最近、培養された肝細胞による膠原線維の産生も確認され⁴²⁾⁴³⁾、小葉内の線維産生細胞に関する研究は、複雑な様相を増してきている。

次に著者が経験した実験的肝線維症について肝線維症の部位による特殊性を示す。

①アルコールによるヒトの肝線維症³⁾(初期の中心静脈周囲の線維化)¹⁸⁾: ヒヒにアルコール(流動食)を食べさせると、初期変化として脂肪肝が発生する。この時期に中心静脈周囲の線維化が認められ、この変化は、アルコール肝線維症および肝硬変へ進展する前兆の所見として重要視されている¹⁵⁾¹⁶⁾。この中心静脈周囲の線維症では、既存の筋線維芽細胞(myofibroblasts)が線維産生の主役であった¹⁶⁾²⁰⁾。一方、ほかの研究者によるアルコール肝障害の小葉内での線維化(肝細胞周囲線維化, pericellular fibrosis)に関する研究では、fat storing cells が主役とされている⁴⁴⁾⁴⁵⁾。

②ブタ血清の腹腔投与によるラット肝線維症²⁵⁾²⁶⁾: ブタ血清 0.5ml 週 2 回ラット腹腔に投与すると 4~6 週で線維化がおこり、さらに続けると肝硬変様線維症が発生する。初期の線維化は中心静脈から小葉内に 1 本の線状におこり、隣の線維と結合し、門脈域が中心に位置する実質を囲む形になる。丁度、本来の小葉構造が逆転した形の肝硬変様の線維化へと進展する。この線維化では肝細胞の壊死は見られず、特殊な機序による肝線維症とみなされていた²⁶⁾。しかし、詳細に初期における変化を調べると、線維化に先だつて小葉内に

肝細胞の単細胞レベルでの変性・壊死が散見される。この時期に細い門脈の壁に硝子様変性・肥厚および内腔の狭窄が認められる。この特異な線維化の発生には、肝小葉の微小循環が重要な役割をはたしていると考えられる⁴⁶⁾。

③コリン欠乏食によるラット肝線維症：この実験モデルは、古くから脂肪肝と肝硬変との関係の研究対象とされ、fat cyst のつぶれによる passive fibrosis をおこす肝線維症と考えられている¹⁾²⁷⁾。しかし、初期における線維形成を調べると、投与 2～3 週間で、肝全体の高度脂肪変性が発生し、小葉中心帯の脂肪変性した肝細胞周囲に好銀線維の増加が認められる。最初、小葉内に粗な網状の線維化が帯状にみられ、その後脂肪滴が抜けて線維隔壁を形成する。Hartroft は、後の過程を見たときと推測される。しかし、その前の段階で pericellular fibrosis がおこっており、現在検索中であるが、fat storing cells が線維産生細胞の主役のようである⁴⁷⁾。

④卵黄の尾静脈⁴⁸⁾または腹腔投与⁴⁹⁾によるラット肝線維症：生理的食塩水で 2.5 倍に稀釈した卵黄をラット尾静脈または腹腔に投与すると、2～3 週で中心静脈から小葉内へ伸び出す 1 本の線維化が発生する。線維化の進展、門脈壁の変化、肝細胞の変化等ブタ血清

による線維化と同様の所見が見られ、類似の機序によるものと考えられる。

以上、少ない実験例であるが、古くから肝線維症のモデルとして研究されているもので、その線維化の機序は明らかにされていた。しかし、初期における変化を調べ直してみると、それぞれ特徴のある線維化の過程が明らかになり、当初考えられた機序とは異なった線維化であることが分かった。さらに異なった障害因子による肝線維症の実験を数多く行い、種々の線維化の機序を明らかにして、複雑な臨床例における線維化解明および治療の方法が見つかることを期待したい。

VI 要 約

線維化 (fibrosis) は、組織の障害に対する修復の過程として病的に線維が新生・増殖することで、肝線維症もその 1 つに過ぎない。ただ肝組織は解剖組織学的に特徴ある構造をしており、障害の部位によって組織反応が異なる可能性がある。肝線維症の発生機序を形態学的に解明するには、肝小葉を部位別に障害し、それぞれの部位における組織反応を明らかにして肝全体の結果を集積してはじめて全体的な肝線維症の発生機序が解明されたことになる。

文 献

- 1) Hartroft, W.S. : The sequence of pathologic events in the development of experimental fatty liver and cirrhosis. *Ann NY Acad Sci*, 57 : 633-645, 1954
- 2) Galambos, J.T. and Shapira, R. : Natural history of alcoholic hepatitis. IV. Glycosaminoglycans and collagen in the hepatic connective tissue. *J Clin Invest*, 52 : 2952-2962, 1973
- 3) Popper, H. and Lieber, C.S. : Histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Am J Pathol*, 98 : 695-716, 1980
- 4) Rojkind, M. and Kershenobich, D. : Hepatic fibrosis. *Clin Gastroenterol*, 10 : 737-754, 1981
- 5) Stedman, T.L. : *Stedman's Medical Dictionary, Illustrated*. 23rd ed., pp. 525, Williams and Willkins, Baltimore, 1976
- 6) 藤田尚男, 藤田恒夫 : 標準組織学 総論. pp.84-112, 医学書院, 東京, 1975
- 7) 梶川欽一郎 : コラーゲン線維の形成. 野田春彦, 永井 裕, 藤本大三郎 (編), コラーゲン, 第 1 版, pp.137-168, 南江堂, 東京, 1975
- 8) Prockop, D.J., Kivirikko, K.I., Tuderman, L. and Guzman, N.A. : The biosynthesis of collagen and its disorders. *N Engl J Med*, 301 : 77-85, 1979
- 9) Rojkind, M. : The extracellular matrix. In : Arias, I., Popper, H., Schachter, D. and Shafritz, D.A. (eds), *The Liver Biology and Pathobiology*, pp.537-548, Raven Press, New York, 1982
- 10) 垣内欣二 : コラーゲン構造の化学的基礎. 野田春彦, 永井 裕, 藤本大三郎 (編), コラーゲン, 第 1 版, pp.15-46, 南江堂, 東京, 1975
- 11) Rojkind, M. : Fibrogenesis. Arias, I., Popper, H., Schachter, D. and Shafritz, D.A. (eds.), *The Liver Biology and Pathobiology*. pp.801-809, Raven Press, New York, 1982
- 12) Rojkind, M. : Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology*, 76 : 710-719, 1979

- 13) Hahn, E.G., Wick, G., Pencev, D. and Timpl, R. : Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver : collagen type IV, laminin, and fibronectin. *Gut*, 21 : 63-71, 1980
- 14) Blouin, A., Bolender, R.P. and Weibel, E.R. : Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and non-hepatocytes in the rat liver parenchyma. *J Cell Biol*, 72 : 441-455, 1977
- 15) VanWaes, L. and Lieber, C.S. : Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver : An index of progressive liver injury. *Gastroenterology*, 73 : 646-650, 1977
- 16) Nakano, M., Worner, T.M. and Lieber, C.S. : Perivenular fibrosis in alcohol liver injury : Ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology*, 83 : 777-785, 1982
- 17) Falchuk, K.R., Fiske, S.C., Haggitt, R.C., Federman, M. and Trey, C. : Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 78 : 535-541, 1980
- 18) Peters, R.L. : Hepatic morphologic changes after jejunoileal bypass. In : Popper, H. and Schaffner, F. (ed.), *Progress in Liver Disease.*, Vol. VI, pp.581-594, Grune and Stratton, Inc., New York, 1979
- 19) McGee, J.O. and Patrick, R.S. : The role of perisinusoidal cells in hepatic fibrogenesis : An electron microscopic study of acute carbon tetrachloride liver injury. *Lab Invest*, 26 : 429-440, 1972
- 20) Nakano, M. and Lieber, C.S. : Ultrastructure of initial stages of perivenular fibrosis in alcohol-fed baboons. *Am J Pathol*, 106 : 145-155, 1982
- 21) Irle, C., Kocher, O. and Gabbiani, G. : Contractility of myofibroblasts during experimental liver cirrhosis. *J Submicrosc Cytol*, 12 : 209-217, 1980
- 22) Kent, G., Gay, S., Inouye, T., Bahu, R., Minick, O. T. and Popper, H. : Vitamin-A containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 73 : 3719-3722, 1976
- 23) Rubin, E. and Hutterer, F. : Hepatic fibrosis : Studies in the formation and resorption of hepatic collagen. In : Wagner, B.M. and Smith, D.E. (eds.), *The Connective Tissue*. 1st ed., pp. 142-160, William and Wilkins, Baltimore, 1967
- 24) Nakano, M. : Hepatic septal fibrosis induced by porcine serum injection in rat. (Abs) *Hepatology*, 2 : 676, 1982
- 25) Paronetto, F. and Popper, H. : Chronic liver injury induced by immunologic reactions. Cirrhosis following immunization with heterologous sera. *Am J Pathol*, 49 : 1087-1101, 1966
- 26) Rubin, E. : Experimental hepatic fibrosis without hepatocellular regeneration. A kinetic study. *Am J Pathol*, 52 : 111-119, 1968
- 27) Hartroft, W.S. and Ridout, J.H. : Pathogenesis of the cirrhosis produced by choline deficiency ; Escape of lipid from fatty hepatic cysts into the biliary and vascular system. *Am J Pathol*, 27 : 951-989, 1951
- 28) Popper, H., Paronetto, F., Schaffner, F. and Perez, V. : Studies on hepatic fibrosis, *Lab Invest*, 10 : 265-290, 1961
- 29) Meader, R.D. : Treatment of nutritional cirrhosis in rats with choline and methionine ; with special reference to fibrogenesis and fibroclasia. *Anat Record*, 145 : 123-137, 1963
- 30) Stenger, R.J. : Fibrogenesis along the hepatic sinusoids in carbon tetrachloride-induced cirrhosis. An electron microscopic study. *Exptl Mol Pathol*, 4 : 357-369, 1965
- 31) Schnack, H., Stockinger, L. and Wewalka, F. : Adventitious connective tissue cells in the space of Disse and their relation to fiber formation. *Rev Int Hepatol*, 17 : 855-860, 1967
- 32) 伊東俊夫 : 人のクップエル氏星細胞と肝毛細管壁に見られる脂肪摂取細胞の研究. *解剖誌*, 26 : 42, 1951
- 33) Hruban, Z., Russell, R.M., Boyer, J.L., Glagvo, S. and Pagheri, S.A. : Ultrastructural changes in liver of two patients with hypervitaminosis A. *Am J Pathol*, 76 : 451-468, 1974

- 34) Hopwood, D. and Nyfors, A. : Effect of methotrexate therapy in psoriatics on the Ito cells in liver biopsies, assessed by pointcounting. *J Clin Pathol*, 29 : 698-703, 1976
- 35) Inouye, T., Minick, O.T., Nayyar, R.P., Volini, F. and Kent, G. : Collagen-producing, vitamin-A storing lipocytes of the liver. Thirty-eighth Annual EMSA meeting, 1980 で発表.
- 36) Gabbiani, G., Hirschel, B.J., Ryan, G.B., Statkor, P.R. and Majno, G. : Granulation tissue as a contractile organ ; A study of structure and function. *J Exp Med*, 135 : 719-734, 1972
- 37) Bhathal, P.S. : Presence of modified fibroblasts in man. *Pathology*, 4 : 139-144, 1972
- 38) Rudolph, R., McClure, W.J. and Woodward, M. : Contractile fibroblasts in chronic alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*, 76 : 704-709, 1979
- 39) Gabbiani, G., LeLous, M., Bailey, A.J. and Delaunay, A. : Collagen and myofibroblasts of granulation tissue ; A Chemical, ultrastructural and immunologic study. *Virchows Arch B Cell Pathol*, 21 : 133-145, 1976
- 40) Bailey, A.J., Sims, T.J. and Gabbiani, G. : Collagen of Dupuytren's disease. *Clin Sci Mol Med*, 53 : 499-502, 1977
- 41) Hahn, E.G., Timpl, R., Nakano, M. and Lieber, C.S. : Distribution of hepatic collagens, elastin and structural glycoproteins during the development of alcoholic liver injury in baboons. (Abs) *Gastroenterology*, 79 : 1024, 1080
- 42) Sakakibara, K., Takaoka, T., Katsuta, H. and Tsukada, Y. : Collagen fiber formation as a common property of epithelial liver cell lines in culture. *Exp Cell Research*, 111 : 63-71, 1978
- 43) Hata, R., Ninomiya, Y., Nagai, Y. and Tsukada, Y. : Biosynthesis of interstitial types of collagen by albumin-producing rat liver parenchymal cell (hepatocyte) clones in culture. *Biochemistry*, 19 : 169-176, 1980
- 44) 湊 志仁, 蓮村 靖, 武内重五郎 : アルコール性肝障害肝の線維化と星細胞 (Sternzellen) との関係に関する電子顕微鏡学的研究. *肝臓*, 21 : 669-676, 1980
- 45) Okanoue, T., French, S.W. and Burdige, E.J. : Ultrastructure of perivenular and pericellular fibrosis in alcoholic hepatitis compared with fatty liver. (Abs) *Gastroenterology*, 79 : 1118, 1980
- 46) 中野雅行, 小形岳三郎 : ブタ血清による肝硬変様線維化の形態学的研究. *日病理会誌*, 71 : 319, 1982
- 47) 中野雅行 : 未発表
- 48) Campbell, J.A.H. : Experimental non-dietary cirrhosis in rats. *Br J Exp Pathol*, 42 : 290-295, 1961
- 49) 中野雅行 : 未発表

(58. 1. 27 受稿)