

原 著

グリセオフルビン長期投与による肝硝子体  
(マロリー小体) 形成実験

伊 藤 信 夫

信州大学医学部第一病理学教室  
(主任: 河合博正教授)

EXPERIMENTAL INDUCTION OF HEPATOCEL-  
LULAR HYALIN (MALLORY BODY) BY LONG  
TERM GRISEOFULVIN TREATMENT

Nobuo ITOH

Department of Pathology, Faculty of Medicine  
Shinshu University  
(Director: Prof. Hiromasa KAWAI)

Key words: 実験的マロリー小体 (experimental Mallory body)  
アルコール硝子体 (alcoholic hyalin)  
グリセオフルビン (griseofulvin)  
微小管 (microtubule)

I. はじめに

1911年 Mallory<sup>1)</sup> はアルコール性肝疾患にみられた特異な肝細胞内の硝子体をアルコール硝子体 (Alcoholic hyalin), 即ちマロリー小体 (Mallory body (MB)) として記載している。その後, アルコール性肝障害<sup>2)-4)</sup> の一つの指標とされてきたMBは, 現在までに原発性胆汁性肝硬変<sup>5)6)</sup>, インド小児肝硬変<sup>7)8)</sup>, Wilson 病<sup>9)</sup>, 非アルコール性肝硬変<sup>10)</sup>, 肝癌<sup>11)</sup>, 潰瘍性大腸炎に伴った胆管周囲炎<sup>12)</sup>, ある種の薬剤による肝障害<sup>13)</sup> などにも認められている。また, MB と同様の形態を示すものが肝細胞だけではなく石綿症の肺胞上皮<sup>14)</sup> や胆管上皮<sup>15)</sup> にも認められている。しかしながら, MB の組成, 由来, 形態特に初期像についてはなお問題が残されている。

そこで著者は Denk 等<sup>16)17)</sup> の方法に従い, マウスに Griseofulvin (GF) を長期投与し, 実験的にMBを形成し, 光顕および電子顕微鏡を用いて経時的に観察した。今回は, MB の形態ならびにその初期像および組織化学的特徴を中心に報告する。

II. 実験方法

(A) 実験動物と投薬法

4週令 18~22g の雄マウス (SLC-ddY, 静岡実験動物農業協同組合) に 2.5% (重量比) の Griseofulvin (三共株式会社) を含むマウス用標準粉末飼料 (オリエンタル酵母工業株式会社) を投与し, 水は自由に摂取させた。対照群は GF を含まない標準粉末飼料で飼育した。実験動物は全て信州大学医学部中央実験動物舎で飼育した。

1週間の予備飼育後, 投薬を開始し5週までは毎週, 6週以後は隔週に2~5匹を屠殺し, 20週にわたって観察した。

(B) 組織学的検索法

光顕用には肝臓の一部を10%ホルマリンおよびカルノワ液に固定し, パラフィン包埋後4 $\mu$ に薄切し, 通常の観察用にはヘマトキシリン・エオジン染色とアザン・マロリー染色を行った。組織化学的検索はMBの蛋白質に主眼を置き, Fast green FCF (pH 3 & pH 8), Ninhydrin-Schiff (Yasuma & Ichikawa,

1953), Diazotization-coupling (Glenner & Lillie, 1959), Dimethylaminobenzaldehyde-nitrite (DM AB-nitrite) (Adams, 1957), Dihydroxy dinaphthyl disulphide (DDD) (Barnett & Seligman, 1952) の各染色を行った。

電顕用にはグルタルアルデヒド前固定, オスミウム酸後固定後, エボン包埋し, ウルトラトーム (LKB) で超薄切し, ウラン・鉛の二重染色を行い, 日立 HS-9 型および日立 H-700 型電子顕微鏡で観察した。また, グリセリン処置後の標本も同様に観察した。

### Ⅲ. 結 果

GF 投与群と対照群との死亡率の差は認められなかったが, 投与群は明らかに栄養状態の低下が認められた。また経過中黄疸がみられた例もあった。投与群の臓器変化では, 肝腫大が最も顕著で, 肝重量は投薬開始後 1 週ですでに対照群のおよそ 2 倍に, 20 週ではおよそ 8 倍に達していた。20 週の肝臓は暗赤褐色で, 表面は顆粒状を呈し, 硬度は著明に増加していた。剖面は灰白色の小結節がびまん性にみられ, 小葉構造の乱れが著明であった。〔図 1〕

#### (A) 光 顕 像

##### 1. GF 投与による肝障害像

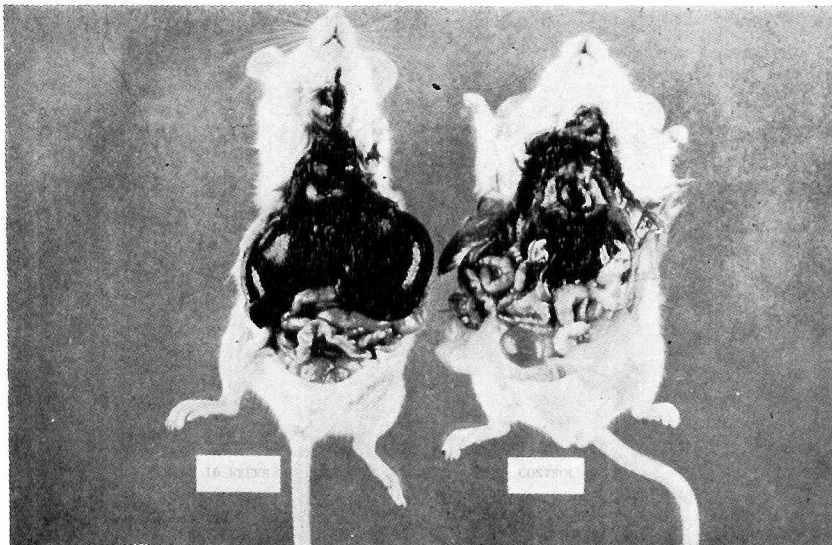
(投薬開始より 8 週まで)

投薬開始後 1 週ですでに胆汁鬱滞がみられ, 胆色素

の出現は門脈域周囲の肝細胞中に微細顆粒状にまずおこり, やがて毛細胆管, 細胆管と順次大きな肝内胆管中にみられてくる。胆色素は通常の胆汁鬱滞像と異なり, 胆管内では層状の構造を呈する。この頃の肝細胞は全般に賦活され, 肝細胞および核の腫大, 細胞および核の大小不同, すりガラス様の細胞質変化等がみられ, 核分裂像もしばしばみられる。また, 肝細胞壊死も小葉内のいろいろな部位に単一の肝細胞壊死の型でみられ, 類洞中に脱落しているものもある。週を重ねるにつれ, 胆色素は小葉辺縁部から中心部の肝細胞へと拡がっていき, 肝細胞は羽毛状変性や胆汁梗塞を呈するようになってくる。これらの変化は 5~6 週に最も強くみられる。

一方, 門脈域においては胆管の増生が著明で, 胆色素は新生した胆管内にもみられてくるが, まだ管腔のみられない新生胆管もある。胆管周囲には好中球やその他の炎症性細胞浸潤が強く, 特に胆色素の鬱滞のため胆管上皮の破壊があるところでは一層著明になっている。線維芽細胞の増殖は主として胆管周囲に強く, 新生膠原線維が同心円状に配列する線維化像もみられる。このような変化の為に門脈域の拡大がおこり, 隣接する門脈域の結合がみられ, 新生された胆管や膠原線維は肝実質細胞間に侵入してゆき, 小葉構造の歪が認められるようになる。

Kupffer 細胞の動員もこれらの時期には著明で壊



〔図 1〕 GF 投与群 (左) は肝腫大が著明。

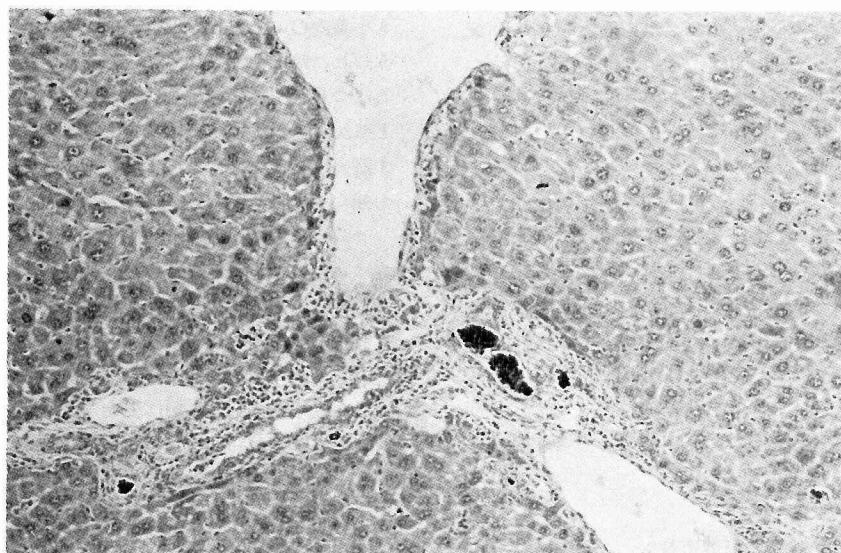
死肝細胞由来の胆色素の貪食がみられる。〔図2, 3, 4〕

2. GF 投与による肝障害像：MB 出現期  
(10週より20週まで)

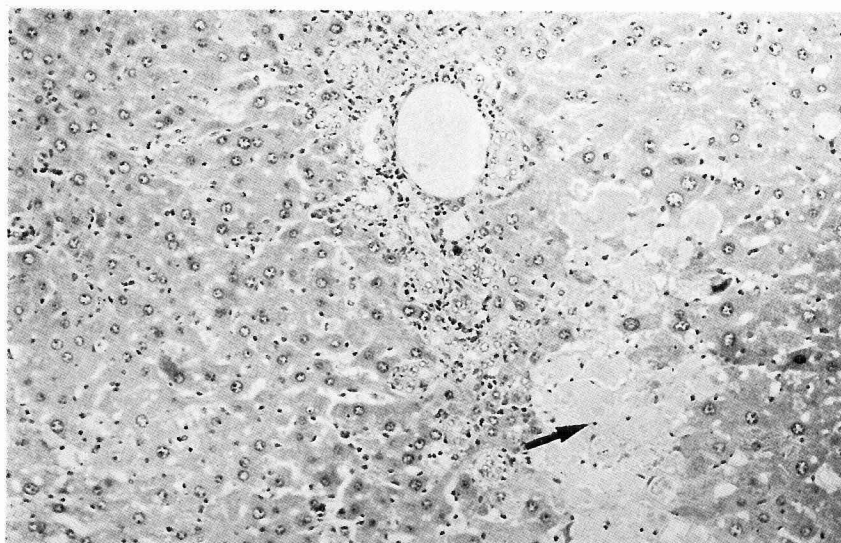
前述の組織学的変化の上に MB の形成が認められ

る。MB の形成は10週より認められはじめ、以後全例にみられた。(本実験では10週から20週までは計36例のマウス肝を組織学的に検索した。) 形成された MB は形態学的に人体例でみられる MB と同一である。

MB は最初小葉中心部に出現し、その後肝細胞障害

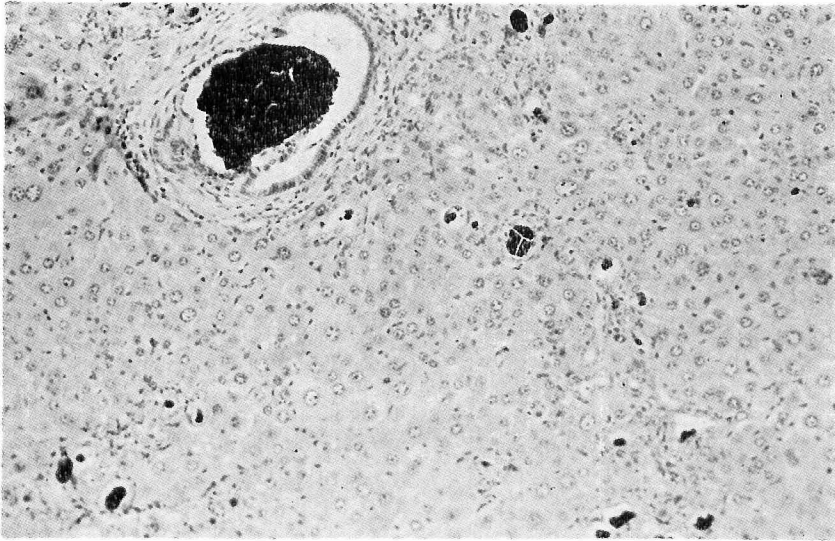


〔図2〕 賦活された肝細胞。門脈域には炎症性細胞浸潤があり、胆汁鬱滞がみられる。 H. E. ×100



〔図3〕 門脈域の拡大，胆管の増生，胆汁梗塞(↑)がみられる。 H. E. ×100

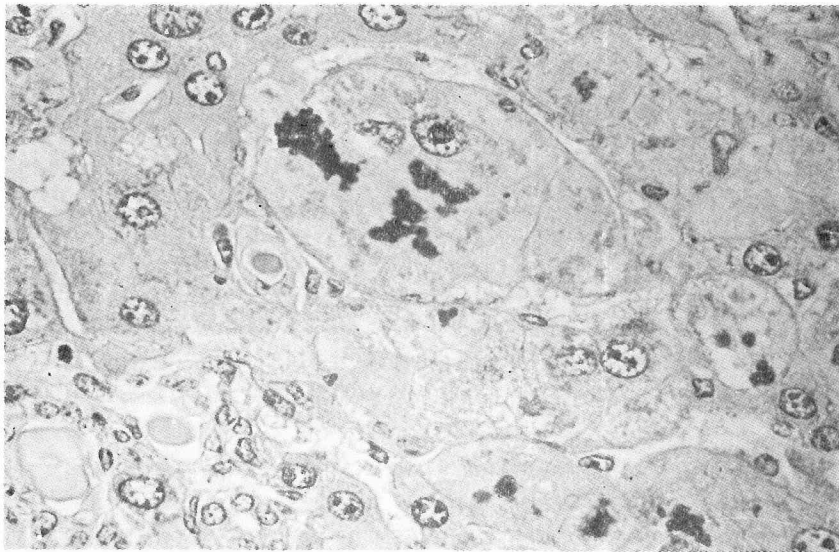
実験的マロリー小体



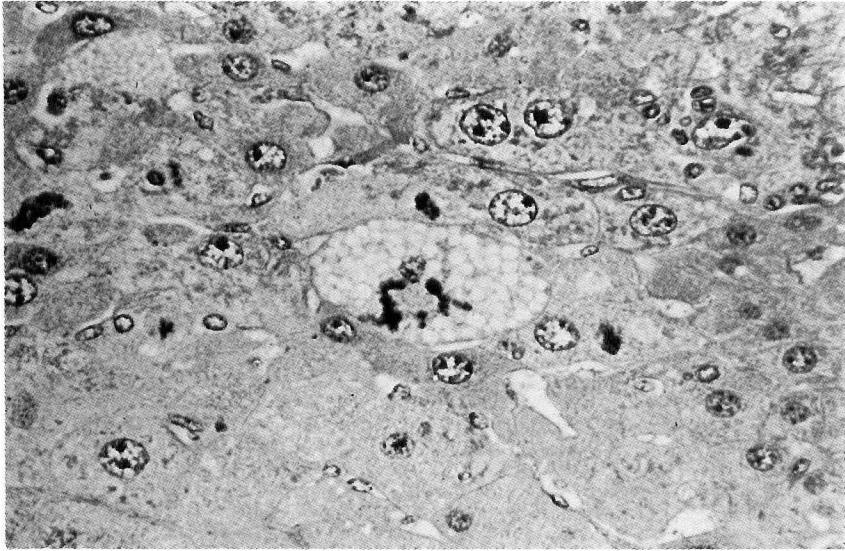
〔図4〕 胆色素の蓄滞のため胆管上皮が一部崩壊している。胆管周囲の線維化、細胞浸潤が著明。 H. E. ×100

が進行するにつれ小葉内に不規則に拡がってその頻度も増してくる。本実験のMBの形態は、顆粒状、滴状、樹枝状あるいはロープ状を呈し、その色調はヘマトキシリン・エオジン染色では桃赤色、アザン・マロリー染色では淡青色ないし鮮赤色でしばしば光輝性の

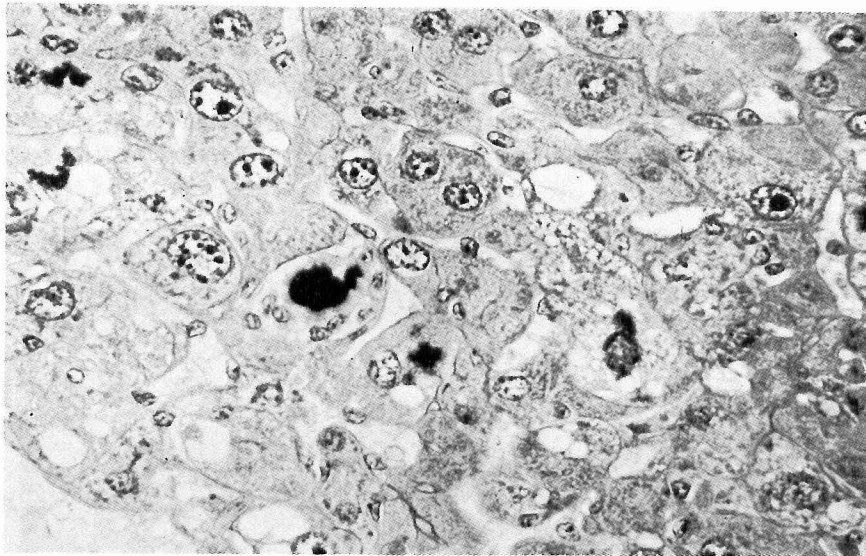
central coreを持つものも観察され、なかには淡青色のふちどりを持つ鮮赤色のものも散見される。MBの肝細胞内に占める位置は主として核近傍で、なかには核をリング状に囲むものもみられる。MBを含む肝細胞は少なからず障害を受けており、空胞変性や腫大



〔図5〕 腫大した肝細胞中のMB。肝細胞周囲の線維化がみられる。アザン・マロリー ×400



〔図6〕 羽毛状変性を示す肝細胞中のMB。肝細胞周囲の線維化がみられる。  
アザン・マロリー ×400



〔図7〕 類洞中に脱落するMBを含む肝細胞。好中球、Kupffer細胞の反応は  
顕著ではない。アザン・マロリー ×400

を示すものが多いが、光顕レベルでは正常と思えるものもみられる。しかし、MBの出現している肝細胞はやがて壊死に陥り、類洞に脱落していき、好酸小体としてとらえられるようになる。このように類洞内に脱落したMBを含む変性肝細胞あるいは裸のMB周囲

には好中球、Kupffer細胞が動員されるが、それ程顕著ではない。〔図5, 6, 7〕

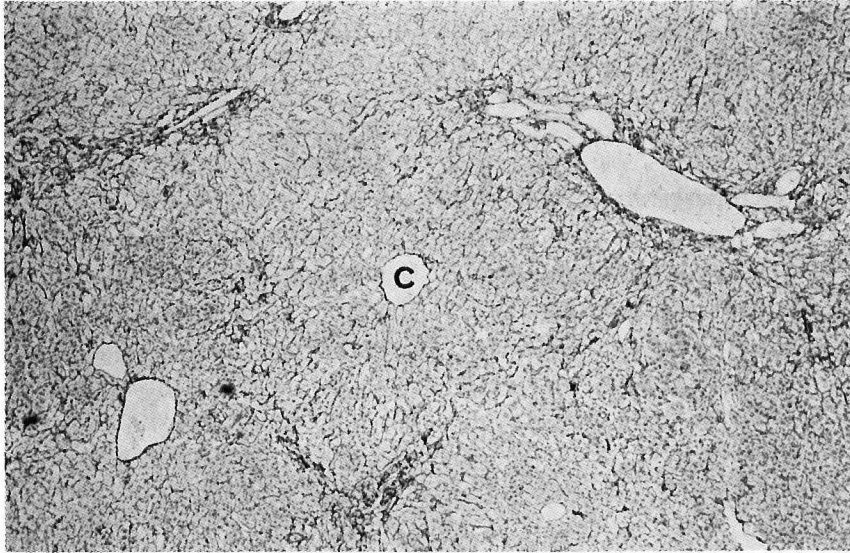
GF長期投与による他の肝変化は、門脈域の拡大とともに門脈域より始まる線維化が実質におよび肝細胞周囲の線維化が著明になり、また肝細胞の結節性肥大

### 実験的マロリー小体

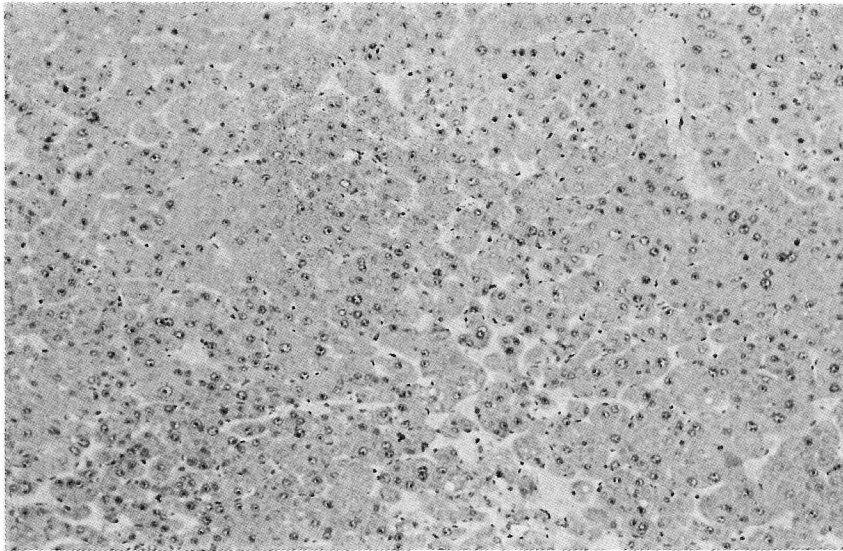
を呈する部がところどころにみられてくる。この結節性肥大の部は、他の部よりも MB の出現する頻度が極めて低いのである。なお、典型的な肝硬変や肝癌は認められていない。〔図 8, 9〕

MB の蛋白成分を組織化学的に検索してみると、主

として amino 基を持つ塩基性蛋白を検出する Fast green FCF 法では pH 3 で強陽性を示し、pH 8 では弱陽性を示し、 $\epsilon$ -amino 基と反応し lysine を含む蛋白を検出する Ninhydrin-Schiff 法では陽性に、p-hydroxyphenyl 基と反応し tyrosine を含む蛋白を



〔図 8〕 肝小葉構造の歪。門脈域の結合、門脈域から始まる線維化がみられる。  
C : 中心静脈。 銀  $\times 40$



〔図 9〕 肝細胞の結節性肥大。 H. E.  $\times 100$

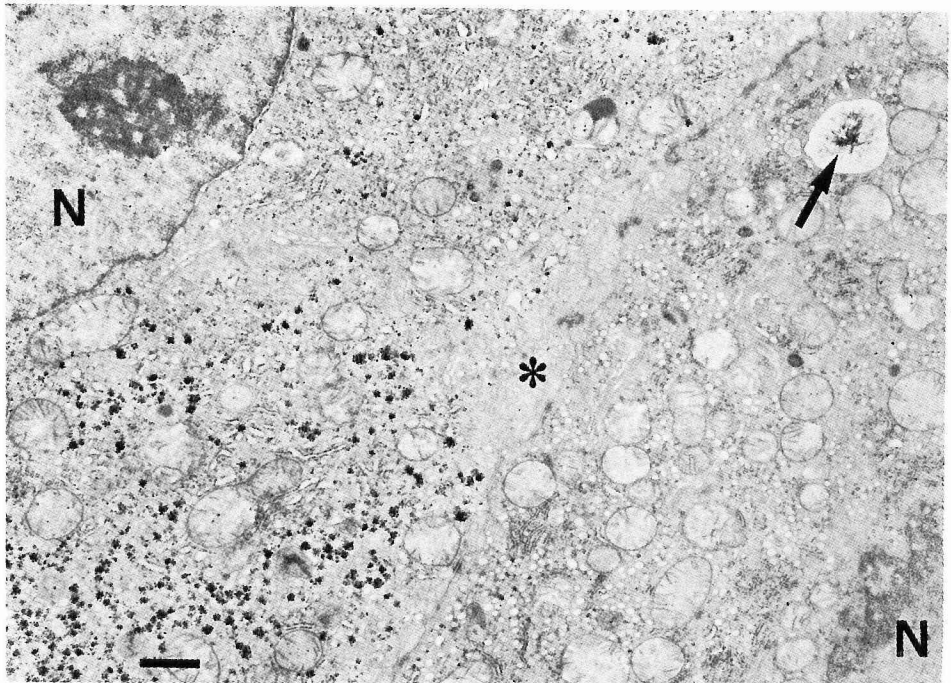
検出する。Diazotization-coupling 法では強陽性に、indole 基と反応し tryptophan を含む蛋白を検出する DMAB-nitrite 法では弱陽性であるが、sulphydryl 基と反応し cysteine を含む蛋白を検出する DDD 法では陰性であった。

(B) 電顕像

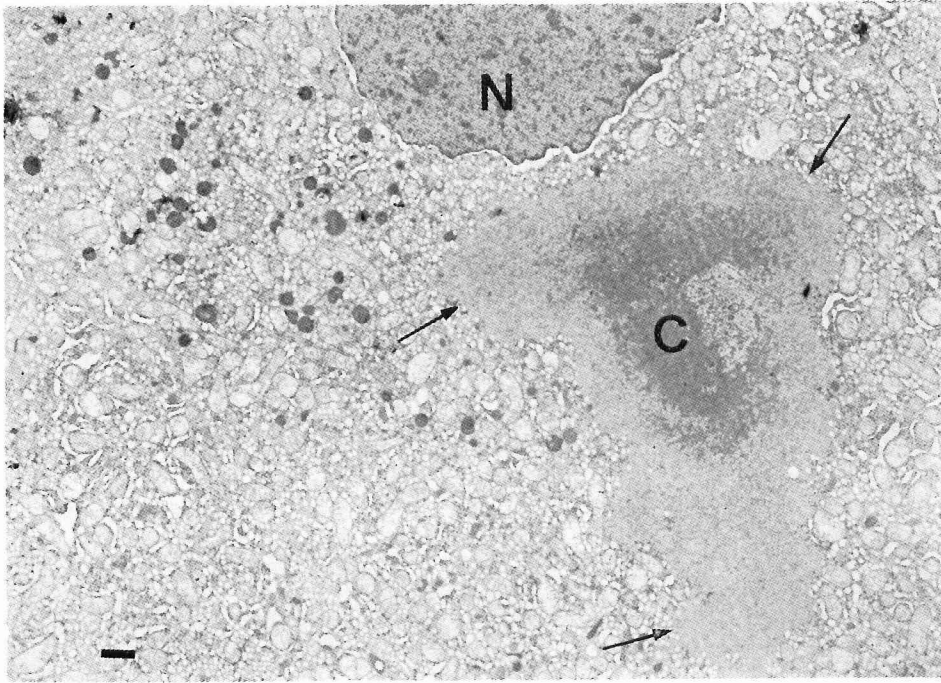
GF 長期投与による肝細胞の変化では、初期には滑面小胞体の増生が著明で、光顕像のすりガラス様変化と合致する。やがて、肝障害が高度になるに従い、滑面小胞体の増生に加えて拡張がみられ、粗面小胞体の拡張、リボゾームの離脱もおこり、ゴルジ装置の拡張もみられるようになるが、ミトコンドリアには著変がみられない。核は膨化や凝縮がみられ、核嚢も不整になってくる。一方、細胞質内にはミエリン様構造やプロトポルフィリンと思われる針状の結晶も出現してくる。また、胆毛細管の bleb 形成が著明になり、Disse 腔の微絨毛の扁平化も認められ、類洞には膠原線維の増生がみられてくる。Kupffer 細胞内には胆色素やプロトポルフィリンの貪食がみられる。[図 10]

MB はこのような経過中に出現し、多くは肝細胞の核近傍のゴルジ野にみられる。MB の大きさ、形、電子密度はそれぞれの肝細胞で異なり、小球状、滴状あるいはロープ状を示すが周囲の細胞質とは明らかに区別できる。また、中心部が特に電子密度が高く、細線維がみられない無構造の形態を示すものもみられる。[図11, 12]

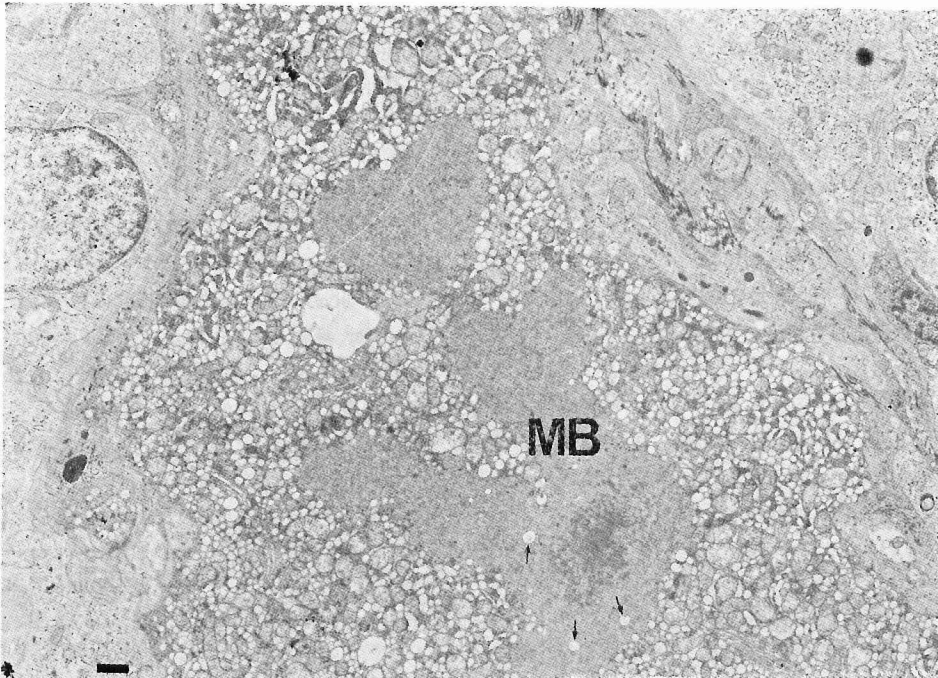
強拡大では MB の特徴的な構造をよく観察できる。MB は限界膜を持たない細線維の集合体で、その細線維の走行は一定の方向性を持たないものが多く、横断面は点状にみえる。MB と特定の細胞内小器官との関連は見当らず、むしろ、小胞体、ミトコンドリア、リボゾームなどをその中に巻き込んでおり、周囲の小器官や細胞質を圧排しながら大きさを増していくものと考えられる。[図13] 肝細胞内における MB の出現部位は、びまん性ではなく核近傍に多焦点性であり、また、核近傍には正常の肝細胞に存在する幅約 6~10 nm の intermediate filament (IF) があり、この IF に接するように MB がみられることもある。IF は形態学的にも MB 細線維と類似しており、GF 投与群



〔図10〕 滑面小胞体の増生および拡張、核嚢の不整がみられる。↑：プロトポルフィリンの結晶，\*：胆毛細管，N：核。 ×9,500

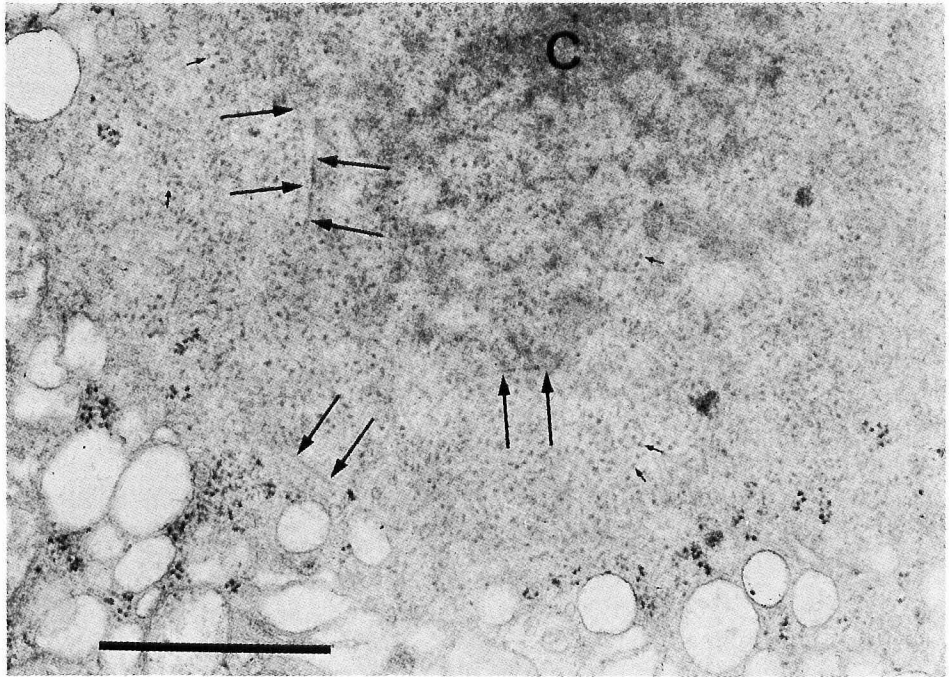


〔図11〕 核近傍のMB。↑：MBの境界を示す。N：核，C：central core。 ×5,000



〔図12〕 ロープ状のMB。滑面小胞体（↑）を巻き込んでいる。 ×5,000





〔図13〕 〔図12〕の拡大。小器官、細胞質を圧排している。MB 細線維(↑)には一定の方向性がない。↑：MB 細線維の横断面，C：central core。×37,500

では IF が対照群に比して観察される頻度が高いように思われる。〔図14〕

初期像を観察する為に、より小さな MB をみると、周囲の細胞質とは容易に識別できる中等度の電子密度を持つ物質集積像の中に僅かに MB 細線維の形成がみられることがあり、この中には少量ながらリボゾムをみることが出来る。図15はこのような MB を示したもので、上部にはまだ細線維の少ない MB が、下部には細線維の豊富なしかも大きさを増した MB が認められる。

MB の出現している肝細胞をグリセリン処置後電顕で観察すると、その構造を一層はっきり知ることが出来る。MB 細線維は管状構造を持つ幅約 15nm の分枝状細線維である。〔図16〕

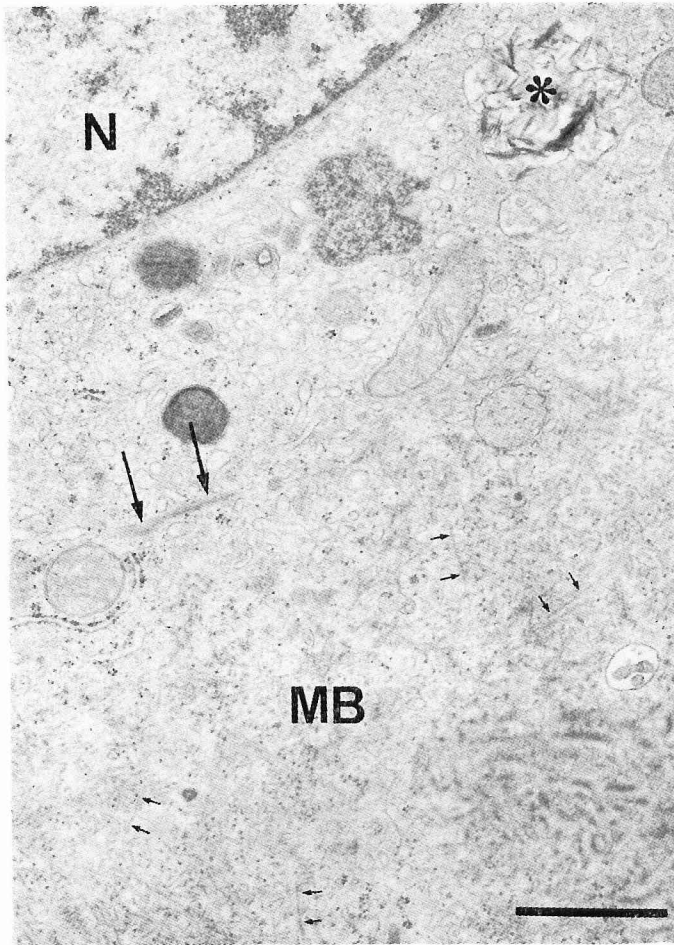
#### IV. 考 察

Griseofulvin は *Penicillium griseofulvum* から得られた抗糸状菌性抗生物質で、胆汁鬱滞型の肝細胞障害をおこすとされている<sup>18)</sup>。また、実験的プロトポルフィリア<sup>19)20)</sup>に用いられてきた薬剤であり、同時に

肝硬変<sup>19)</sup>、肝癌の形成<sup>17)19)</sup>が報告されている。

Mallory body を実験動物に再現させることは最近までなかなか難しいことだったので報告例<sup>16)17)21)-23)</sup>も少ない。本実験でマウス肝に形成された MB は光顕および電顕レベルでは、その染色性、細線維構造<sup>24)25)</sup>からアルコール性肝疾患をはじめ種々の肝疾患時の人体例にみられるものと同一であるといえる。GF 長期投与による肝障害の結果として肝細胞内や Kupffer 細胞内にみられるプロトポルフィリン結晶、胆管の破壊と増生、門脈域から進展する線維化、肝細胞の壊死と再生などがみられているが、このような状態から人体例における肝硬変、肝癌に MB が出現することを容易に類推できる。

MB は最初小葉中心部に出現し、肝障害が進むにつれ、小葉全体に不規則にその頻度を増しながら出現してくるのはアルコール性肝障害の場合と同様であり、MB の出現している肝細胞はいずれも腫大傾向にあり、やがて壊死に陥り類洞に脱落し、好中球や Kupffer 細胞によって処理される。しかし、アルコール性のものに比べて好中球の反応は軽いようである。



〔図14〕 MB に近接して IF (↑) がみられる。↑: MB 細線維, \*: プロトポルフィリン, N: 核。 ×25,000

(A) MB の組織化学的性質

MB の組織化学的な研究には Norkin 等<sup>26)</sup>, Lyon 等<sup>27)</sup>のものがある。今回の蛋白を中心とした検索では, Fast green FCF, Ninhydrin-Schiff, Diazotization-coupling, DMAB-nitrite の所見から MB は lysine, tyrosine, tryptophan を含む塩基性蛋白の可能性が強い。この結果は, 蛋白に関しては上の二人の報告とほぼ一致している。

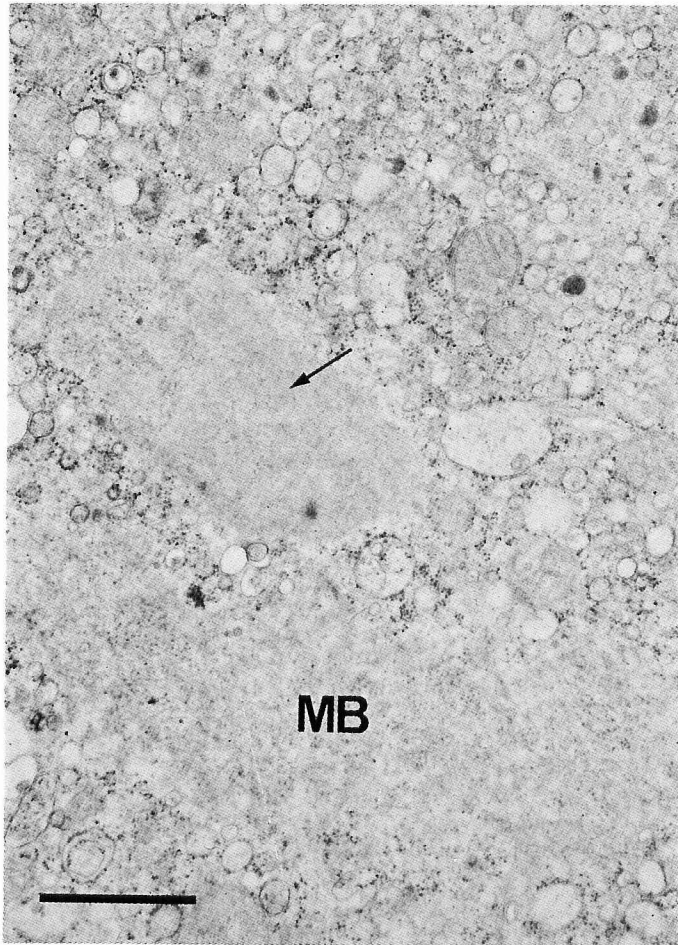
(B) MB 細線維について

MB 細線維の微細構造に関する研究には, Yokoo 等<sup>15)</sup>, Wiggers 等<sup>24)</sup>のものがあり詳細に述べられている。本実験の MB はほとんどが一定の方向性を持たない細線維からなる Type II [図13, 14, 15, 16]

に相当し, MB の中心部にみられる電子密度がより高く, 細線維構造を失った部分, つまり central core が Type III [図11, 12, 13] に相当している。細線維の幅は約 15nm で, これは Yokoo 等<sup>15)</sup>の報告に一致しているが Wiggers 等<sup>24)</sup>の報告とは大分異なる。また, 細線維が管状分枝状である点は Wiggers 等<sup>24)</sup>の報告と同様である。〔図16〕 一方, French 等<sup>25)</sup>は IF が管状構造を持つと記載しているが, この点に関しては MB 細線維と IF の類似性が認められる。

(C) MB の初期像について

MB の光顕像は先に述べた通りである。顆粒状を呈し, 小さくしかもヘマトキシリン・エオジン染色やアザン・マロリー染色で淡染されるものから, 大きさを



〔図15〕 MB 初期像 (↑)。細線維の形成が少ない。下方は完成された MB。 ×25,000

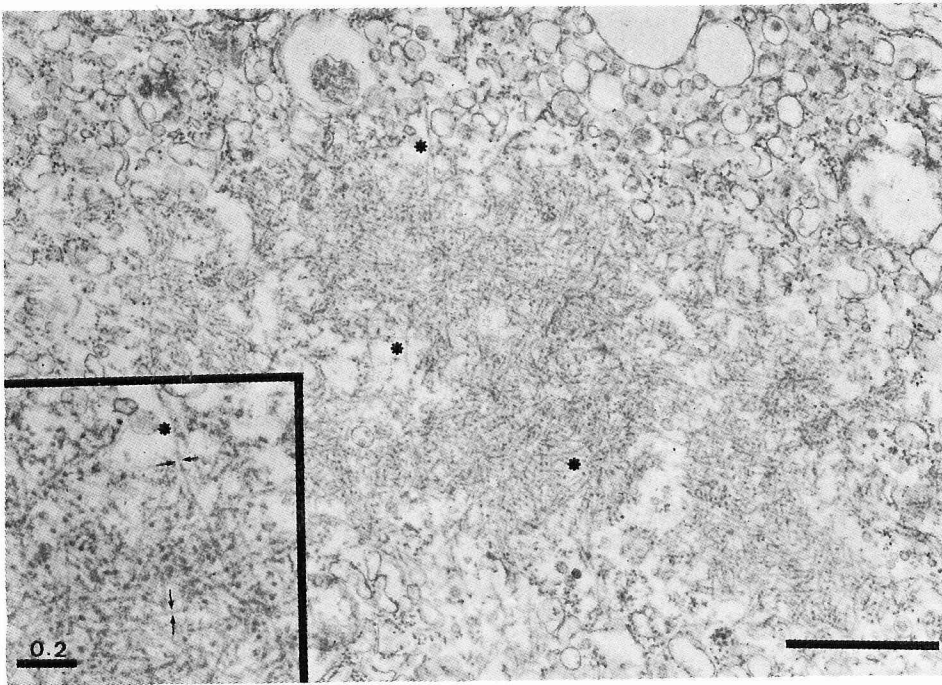
増し、形も様々となり、光輝性のある central core を持ちしかも濃染されるものが観察される点、前者は初期の MB で、後者は完成された MB と思われる。

この光顕で小顆粒状を呈する MB を電顕で観察すると、周囲の細胞質とははっきり区別できる中等度の電子密度を持つ物質集積像を見つることができる。このようなものの一部に MB 細線維の形成があることから、MB の初期像と考えられる。〔図15〕 これらの初期の MB は時間の経過とともに細線維の量が増え、完成された MB となる。やがて、中心部が変質してくると電顕的にも電子密度の高い細線維構造を失った無構造のものになっていくと思われる。これは光顕における central core と一致する所見であると考えられる。MB 自体にも一定の経過があるようであ

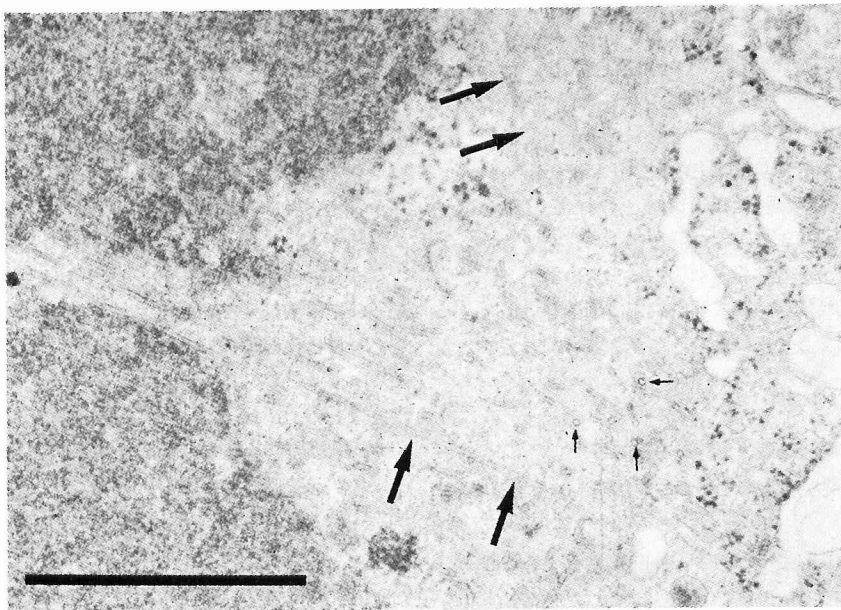
る。

#### (D) MB の成因について

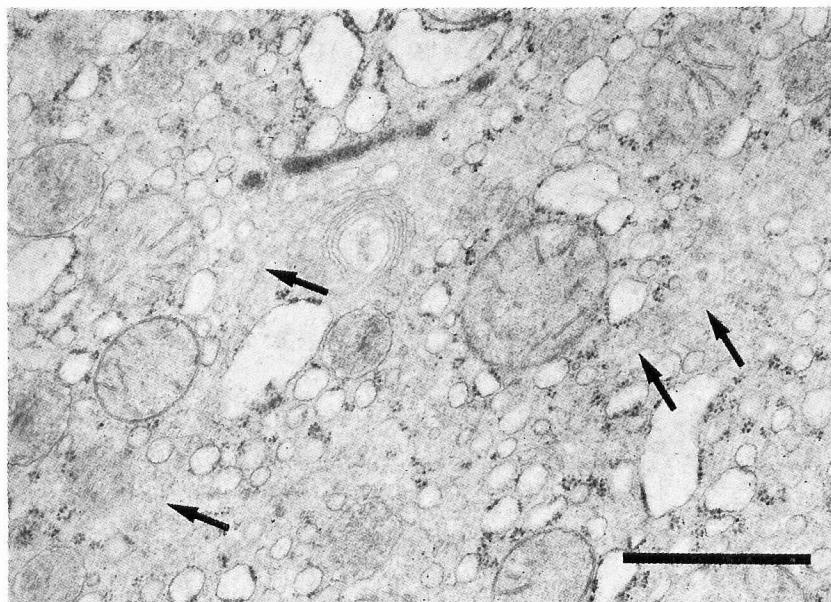
MB と細胞内小器官との関連については、本実験で形成された MB と細胞内小器官との関連はほとんどないと思われる。MB が細線維の量を増し大きくなるにつれ、小胞体、ミトコンドリア、リボゾームが巻き込まれて変性している像がしばしばみられる。初期像についても同様に小器官との関連はみられないが、細線維の横断面とは明らかに異なる遊離リボゾームが存在しているのがみられる。これらのリボゾームが単に巻き込まれたものなのか、あるいは直接 MB を栄養したり、合成しているのかは明らかにできなかった。しかし、著者は小胞体やミトコンドリアは MB 中に巻き込まれたものと考えているので、MB が小胞体<sup>20)</sup>



[図16] MB 細線維。\*:分枝, ↑:管状構造を示す。グリセリン処置。 ×25,000, 挿入図は ×50,000



[図17] 核分裂時の微小管 (↑)。↑:微小管の横断面。肝細胞。 ×37,500



〔図18〕 細胞質内の微小管（↑）。ミトコンドリアの長軸にほぼ平行にみられる。  
肝細胞。 ×25,000

やミトコンドリア由来<sup>21)</sup>という説には賛同しがたい。

MB の成因に関しては、GF が直接関与していると考えたい。Denk 等<sup>22)</sup>はコルヒチン投与で MB 形成を報告している。GF もコルヒチンも作用点は違うがどちらも微小管<sup>29)30)</sup>〔図17, 18〕を解重合するといわれており<sup>31)</sup>、微小管の一つの機能である細胞内の物質移動が障害されることになる。また、Okamura 等<sup>32)</sup>の報告には正常の肝細胞と MB 蛋白の electrophorogram にはかなり共通の部分があるとされている。以上のことから、MB は正常の肝細胞中に存在するいくつかの蛋白質が、GF 投与による微小管の解重合によってその移動が障害されて肝細胞内に細線維の集合として出現してくるのではなかろうかと著者は考えている。

## V. 結 論

1. GF 長期投与によってマウス全例に MB の形成がみられた。
2. 実験的 MB はアルコール性肝疾患をはじめ種々の肝疾患時の人体例にみられる MB と形態学的に同一である。
3. MB は小葉中心部に出現しはじめ、肝障害が進む

につれ、小葉全体に不規則にその数を増して出現する。

4. MB は核近傍のゴルジ野に多焦点性に出現する。
5. MB は lysine, tyrosine, tryptophan を含む塩基性蛋白質で構成される。
6. MB 細線維は幅約 15nm の管状構造を持つ分枝状細線維であり、通常の肝細胞内に存在する IF と形態学的に類似している。
7. 本実験の MB 細線維は Type II, Type III に相当する。Type III は Type II の変質像である。
8. MB の初期像は光顕では小顆粒状を呈し、電顕では細線維成分の少ない、大部分が中等度の電子密度を持つ集積像を示すものである。

以上のようにマウスに Griseofulvin を長期投与し、肝細胞に Mallory body を形成させ、その蛋白成分、一般形態ならびに初期像について報告した。

## 謝 辞

終始御指導、御校閲を賜りました河合博正教授、石井善一郎前教授に心から感謝の意を表するとともに、グリセオフルビンを御提供くださった三共株式会社の御厚意に感謝致します。

本論文の要旨は第67回日本病理学会総会（昭和53年4月）において発表した。

文 献

- 1) Mallory, F. B. : Cirrhosis of the liver : five different lesions from which it may arise. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 22 : 69-75, 1911
- 2) Flax, M. H., and Tisdale, W. A. : An electron microscopic study of alcoholic hyalin. *Am. J. Pathol.*, 44 : 441-453, 1964
- 3) Iseri, O. A., and Gottlieb, L. S. : Alcoholic hyalin and megamitochondria as separate and distinct entities in liver disease associated with alcoholism. *Gastroenterology*, 60 : 1027-1035, 1971
- 4) Gerber, M. A., Orr, W., Denk, H., Schaffner, F., and Popper, H. : Hepatocellular hyalin in cholestasis and cirrhosis : its diagnostic significance. *Gastroenterology*, 64 : 89-98, 1973
- 5) Monroe, S., French, S. W., and Zamboni, L. : Mallory bodies in a case of primary biliary cirrhosis : an ultrastructural and morphogenetic study. *Am. J. Clin. Pathol.*, 59 : 254-262, 1973
- 6) MacSween, R. N. M. : Mallory's ('alcoholic') hyaline in primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Pathol.*, 26 : 340-342, 1973
- 7) Nayak, N. C., Sagreiya, K., and Ramalingaswami, V. : Indian childhood cirrhosis : the nature and significance of cytoplasmic hyaline of hepatocytes. *Arch. Pathol.*, 88 : 613-637, 1969
- 8) Nayak, N. C., and Roy, S. : Morphological types of hepatocellular hyalin in indian childhood cirrhosis : an ultrastructural study. *Gut*, 17 : 791-796, 1976
- 9) Schaffner, F., Sternlieb, I., Barka, T., and Popper, H. : Hepatocellular changes in Wilson's disease : histochemical and electron microscopic studies. *Am. J. Pathol.*, 41 : 315-327, 1962
- 10) Baggenstoss, A. H., and Stauffer, M. H. : Posthepatic and alcoholic cirrhosis : clinicopathologic study of 43 cases of each. *Gastroenterology*, 22 : 157-180, 1952
- 11) Keeley, A. F., Iseri, O. A., and Gottlieb, L. S. : Ultrastructure of hyaline cytoplasmic inclusions in a human hepatoma : relationship to Mallory's alcoholic hyalin. *Gastroenterology*, 62 : 280-293, 1972
- 12) Mistilis, S. : Pericholangitis and ulcerative colitis : I. pathology, etiology, and pathogenesis. *Ann. Intern. Med.*, 63 : 1-16, 1965
- 13) Itoh, S., and Tsukada, Y. : Clinico-pathological and electron microscopical studies on a coronary dilating agent : 4,4'-diethylaminoethoxyhexestrol-induced liver injuries. *Acta Hepato-Gastroent.*, 20 : 204-215, 1973
- 14) Kuhn III, C., and Kuo, T-T. : Cytoplasmic hyalin in asbestosis : a reaction of injured alveolar epithelium. *Arch. Pathol.*, 95 : 190-194, 1973
- 15) Yokoo, H., Minick, O. T., Batti, F., and Kent, G. : Morphologic variants of alcoholic hyalin. *Am. J. Pathol.*, 69 : 25-40, 1972
- 16) Denk, H., Gschnait, F., and Wolff, K. : Hepatocellular hyalin (Mallory bodies) in long term griseofulvin-treated mice : a new experimental model for the study of hyalin formation. *Lab. Invest.*, 32 : 773-776, 1975
- 17) Denk, H., Eckerstorfer, R., Gschnait, F., Konrad, K., and Wolff, K. : Experimental induction of hepatocellular hyalin (Mallory bodies) in mice by griseofulvin treatment : 1. light microscopic observations. *Lab. Invest.*, 35 : 377-382, 1976
- 18) 市田文弘, 佐々木博 : 薬物と肝臓. 織田敏次, 市田文弘, 山中正己編, pp. 43-76. 中外医学社, 東京, 1975
- 19) Hurst, E. W., and Paget, G. E. : Protoporphyrin, cirrhosis and hepatomata in the livers of mice given griseofulvin. *Br. J. Dermatol.*, 75 : 105-112, 1963
- 20) Gschnait, F., Konrad, K., Höningmann, H., Denk, H., and Wolff, K. : Mouse model for protoporphyria : I. the liver and hepatic protoporphyrin crystals. *J. Invest. Dermatol.*, 65 : 290-299, 1975

- 21) Porta, E. A., Hartroft, W. S., and de la Iglesia, F. A. : Hepatic changes associated with chronic alcoholism in rats. *Lab. Invest.*, 14 : 1437-1455, 1965
- 22) Denk, H., and Eckerstorfer, R. : Colchicine-induced Mallory body formation in the mouse. *Lab. Invest.*, 36 : 563-565, 1977
- 23) Borenfreund, E., and Bendich, A. : In vitro demonstration of Mallory body formation in liver cells from rats fed diethylnitrosamine. *Lab. Invest.*, 38 : 295-303, 1978
- 24) Wiggers, K. D., French, S. W., French, B. A., and Car, B. N. : The ultrastructure of Mallory body filaments. *Lab. Invest.*, 29 : 652-658, 1973
- 25) French, S. W., and Davies, P. L. : In Alcoholic liver pathology, pp. 113-139, Eds. Khanna, J. M., Israel, Y., and Kalant, K., Addiction Research Foundation of Ontario, Toronto, 1975
- 26) Norkin, S. A., Weitzel, R., Campagna-Pinto, D., MacDonald, R. A., and Mallory, G. K. : "Alcoholic" hyalin in human cirrhosis: histochemical studies. *Am. J. Pathol.*, 37 : 49-61, 1960
- 27) Lyon, H., and Christoffersen, P. : Histochemical study of Mallory bodies. *Acta Path. Microbiol. Scand. Section A.*, 79 : 649-657, 1971
- 28) Biava, C. : Mallory alcoholic hyalin : a heretofore unique lesion of hepatocellular ergas-toplasm. *Lab. Invest.*, 13 : 301-320, 1964
- 29) 藤原敬己 : 細胞運動と微小管 - 細胞分裂を中心 に - . *生体の科学*, 28 : 242-257, 1977
- 30) 重中義信 : 細胞骨格としての微小管. *生体の科学*, 28 : 258-268, 1977
- 31) 新井孝夫, 上代淑人 : 微小管の生化学. *生体の科学*, 28 : 269-279, 1977
- 32) Okamura, K., Harwood, T. R., and Yokoo, H. : Isolation and electrophoretic study on Mallory bodies from the livers of alcoholic cirrhosis. *Lab. Invest.*, 33 : 193-199, 1975

(53. 8. 31 受稿)