

# 原 著

## 肝細胞の無糸核分裂に関する実験的研究

### 第Ⅱ報 利胆剤注射マウス肝細胞の無糸核分裂数の変動

沢 柳 精 倅

信州大学医学部第1解剖学教室(主任:尾持昌次教授)

#### EXPERIMENTAL STUDIES ON THE AMITOSIS IN THE HEPATIC CELLS

#### II. VARIATION OF THE FREQUENCY OF AMITOTIC CELLS IN THE HEPATIC CELLS OF THE MICE INJECTED WITH A CHOLAGOGOUS

Kiyotaka SAWAYANAGI

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. Sh. Omochi)

Key words: 肝細胞 (hepatic cells), 無糸分裂 (amitosis), 二核細胞 (binucleate cells),  
利胆剤 (cholagogous)

哺乳類の肝臓に2核細胞の多いことは以前からよく知られている事実である。すなわち, Wilson and Leduc (1948)<sup>1)</sup>は2核細胞について多くの文献を引用して種々の考察を試みていて, その出現率には各種属間に差があり, また同一種属でもその環境, 薬物等により差があると述べている。また薬物による実験も多数行なわれている。平野(利胆剤)<sup>2)</sup>, 百瀬(ベンジルイミダゾリン)<sup>3)</sup>, 寺尾(ビタミンE)<sup>4)</sup>, Geschwind<sup>5)</sup>, Litmann<sup>6)</sup>, Hoffmann(内分泌ホルモン)<sup>7)</sup>等の報告がそれである。特に平野はラツテに利胆剤を注射して, 胆汁分泌増加と2核細胞増加との間に密接な関係のあるという興味ある報告をしているが, 著者はこの研究をさらに押し進めて, 利胆剤を注射した場合における肝臓の部位による差, すなわち薬間差についての実験を試みたのでその結果を報告する。

#### 材料および研究方法

生後約1ヶ月の各5匹ずつの同腹の正常マウスを3群に分け, 第1群は無処置対照群, 第2群および第3群は5%デヒドロコロール酸ナトリウム(DHC)注射15分後および45分のものである。それぞれ断頭により

屠殺し, 第Ⅰ報<sup>8)</sup>と同様の方法で肝臓の各葉を取り出し, 細胞分離永久標本を作製し, ヘマトキシリンエオジンによって染色した。

得られた分離標本について, 肝細胞1000個中の無糸核分裂および2核細胞数を算定した。

#### 成 績

各個体の各葉における2核細胞および無糸核分裂の出現率を対照群(表1), DHC注射15分後の第2群(表2), 同45分後の第3群(表3)に分けて表に示した。これらの成績から, 各個体, 各葉における2核細胞および無糸核分裂の出現率の変動をArcsine変換を行ない, 個体(A), 肝葉(B), 分裂時期(C), 実験群(D)の4要因による4元配置法で要因分析した成績は, 表4に示したごとくである。この結果は無糸核分裂の各時期の変動(C)のみが有意であることを示していた。

#### 考 察

著者が今回の実験により得た結果は, 利胆剤(DHC)注射後の2核細胞および無糸核分裂の変動は, 分

表 1 2核細胞および無糸核分裂出現率 (対照群)

動物番号	1					2					3					4					5									
	葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期	
	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C
140	156	135	126	120	114	70	81	84	50	71	96	79	115	127	15	25	24	45	25	38	24	44	60	40						
184	221	196	175	216	361	450	349	353	349	436	437	374	365	337	260	201	171	186	243	195	257	128	193	231						
0	2	4	5	5	4	11	3	1	10	4	10	7	3	2	4	2	0	2	0	4	3	2	3	2						
3	0	1	2	2	0	0	1	1	0	1	2	1	1	0	2	1	2	1	4	0	0	0	1	2						
0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0						
0	2	1	0	1	0	0	2	3	3	0	1	0	3	4	1	0	2	0	0	2	0	2	1	0						

表 2 2核細胞および無糸核分裂出現率 (DHC注射15分後)

動物番号	1					2					3					4					5									
	葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期	
	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C
122	94	79	128	91	30	43	19	40	10	80	61	80	60	40	13	6	8	3	11	47	27	35	50	34						
280	349	285	306	223	187	122	144	220	142	329	300	343	360	352	215	155	180	163	130	295	406	400	379	242						
2	3	7	6	6	5	1	1	4	2	5	0	1	4	8	6	8	5	12	10	5	5	6	4	5						
0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0						
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
1	2	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0						

表 3 2核細胞および無糸核分裂出現率 (DHC注射45分後)

動物番号	1					2					3					4					5									
	葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期		葉		接 触 期		分 離 期	
	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C	RL	RM	LM	LL	C
17	19	15	34	33	83	122	121	71	80	128	128	115	104	84	8	10	15	7	15	25	16	16	32	27						
253	371	334	372	336	254	243	236	340	301	113	299	340	396	390	103	125	115	138	116	220	139	230	259	242						
10	4	4	1	3	2	0	0	5	4	2	3	2	2	9	7	5	5	9	4	3	2	3	0	4						
1	1	0	0	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0	1	0	3	1	1	2	1	1	2	3	1						
0	0	1	0	1	2	2	2	1	2	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
1	0	1	3	0	2	8	4	3	4	4	3	3	8	3	1	1	1	3	0	1	1	1	3	1						

表 4 2核細胞および無糸核分裂出現率(表1-3)の変動の要因分析表

要 因	S S	F D	M S
A	131624.9	5 - 1 = 4	32906.2
B	3820	5 - 1 = 4	955
C	3396241.9	4 - 1 = 3	1132080.6**
D	7728.2	3 - 1 = 2	3864.1
A × B	5282.3	(5 - 1)(5 - 1) = 16	330.1
A × C	175799.1	(5 - 1)(4 - 1) = 12	14649.9
A × D	68205.5	(5 - 1)(3 - 1) = 8	8525.7
B × C	9002.2	(5 - 1)(4 - 1) = 12	750.2
B × D	19436.8	(5 - 1)(3 - 1) = 8	2429.6
C × D	9932.1	(4 - 1)(3 - 1) = 6	1655.4
A × B × C × D	355282.9	(5-1)(5-1)(4-1)(3-1) = 96	3700.9
T	4182355.9	5 × 5 × 4 × 3 - 1 = 299	14322.3

要 因 A : 個体差 B : 葉間差 C : 分裂期差 D : 群間差

\*\* 1%の危険率で有意

裂時期に関する要因(C)のみが有意であった。

要因の内容を検討すると、分離期Ⅰ期すなわち2核細胞でありながら核相互の距離が1核の直径よりも小であるものゝ数が著明に多く、次いで2個の核の相接する接触期、次に分離期Ⅱ期(核と核との距離が核の直径より大なるもの)、最後に無糸核分裂各期の順であった。これらの成績はいずれの場合にも言えるように、それらの状態に細胞が止まっている時間の差を示すものと思われる。

要因D、すなわちDHC注射群と対照群による変動が有意でないことは、前記胆汁分泌量に関する時間的推移についての諸実験、さらに平野、百瀬、和田等の実験成績とも一致しないが、その理由については明らかでない、しかしこれは実験動物の相違、環境の差異にも関係があることは確かであるが、考え得る原因の一つとして、今回の実験が注射後15分および45分に限られていたことを挙げるができると思う。それ故にさらに長時間後の影響を調べたならばあるいは有意となったかもしれないと思っている。

要因B、すなわち葉間差にも有意性は認められなかったが、このことはマウスの肝臓の各葉が少なくとも注射後15分ないしは45分間の範囲内では利胆剤の注射に対して同じような態度を示すものと言えよう。

利胆剤の催胆作用については、内村をはじめ種々の研究があり<sup>9)10)11)12)</sup>その作用機序については神経支配、内分泌の影響、肝細胞に対する賦活作用、肝血流量の増大があげられている。清水<sup>9)</sup>は、胆汁分泌には植物神経、内分泌ホルモンとも密接な関係があるといふ、交感神経を麻痺し、副交感神経を刺激するものは胆汁分泌を増加させるといふ。内村<sup>10)</sup>は家兎を用い、各種利胆剤について実験を試み、胆汁量は利胆剤静注後1時間で最高であったと報告している。福井<sup>11)</sup>は家兎を用い、ウルソデスオキシコール酸を注射し、胆汁量には殆ど変化ないが、注射後15分でモイレングラトが著増したと報告している。古川<sup>12)</sup>は四塩化炭素およびコーチゾンによつて出現した肝脂肪が、利胆剤により減少することを認め、さらに久保木<sup>13)</sup>も利胆剤の硝酸ストリキニーネの解毒効果を報告している。

利胆剤の肝臓に対するこのような作用と、肝細胞の2核細胞との関係については平野<sup>2)</sup>の実験がある。平野はラツテにDHCを注射し、1時間後に肝臓の2核細胞は対照に比較して有意な増加を認めた、これはDHCの催胆作用による胆汁量の増加と時間的に一致していると述べ、2核細胞増加は肝細胞の機能亢進による反応性無糸核分裂に由来すると報告している。百瀬もラツテにベンジルイミダゾリン注射を行ない、1

時間後に肝細胞における2核細胞の増加と胆汁分泌増加の一致したことを認めている。和田<sup>10)</sup>は平野と同様の実験を行ない、2核細胞は注射後3時間に有意に多かつたと報告している。

Wilson and Leduc<sup>1)</sup>の論文にもあるように、2核細胞の出現はその動物の生理的状态と密接な関係があり、上記の利胆剤に関する多数の報告と併せ考察すると、肝細胞の機能亢進と2核細胞増加との間に深い関連のあることが推定される。

### 結 論

(1) 正常マウスを3群に分け、DHCを注射後15分、45分に肝臓の各葉を取り出し、無糸核分裂、2核細胞の出現率を調べた。

(2) DHC注射後15分、45分では無糸核分裂、2核細胞出現率は対照に比し有意な変動を認めなかった。

(3) 出現率の葉間差は有意でなかった。

(4) 2核細胞の時期の変動は有意であり、分離期Ⅰ期が最も多く、次いで接触期、分離期Ⅱ期、無糸核分裂の順であった。

### 文 献

- 1) Wilson, J. W. and Leduc, E. H.: The occurrence and formation of binucleate and multinucleate cells and polyploid nuclei in the mouse liver, *Amer. J. Anat.* 82: 353-391, 1948.
- 2) 平野 格: 利胆剤の肝細胞分裂におよぼす影響, *信州医誌*, 13: 96-102, 1964.
- 3) 百瀬節生: 肝細胞の無糸核分裂に関する研究, *解剖誌*, 34: 205-210, 1959.
- 4) 寺尾 清ほか: ビタミンEのマウス肝に対する影響, *老年病*, 7: 587-594, 1963.
- 5) Geschwind, H.: The effects of thyroxin and growth hormone on liver polyploidy; *Biol. Bull.* 118: 66-69, 1960.
- 6) Limann, Th.: Pituitary growth hormone and mitosis in immature mouse liver; *Endocrinol.* 62: 361-365, 1958.
- 7) Hoffmann, J. H.: Effects of sex hormone on liver polyploidy in castrated pre-weanling and hypophysectomized post-weanling rats; *Growth*, 26: 273-282, 1962.
- 8) 沢柳精俸: 肝細胞の無糸核分裂に関する実験的研

究, 第I報: 正常マウス肝臓の葉および小葉内における無糸核分裂の出現率, *信州医誌*, 19: 278-283, 1971.

- 9) 清水多榮: 胆汁酸の化学および生理, 日本学術協会報告, 学士院賞受賞講演録抜萃, 昭13年.
- 10) 内村富士子: 胆汁酸の溶血作用および利胆作用, *日医大誌*, 28, 1956.
- 11) 福井 興: ウルソデスオキシコール酸の利胆作用に関する実験的研究, *日本消化会誌*, 55: 644, 1958.
- 12) 古川達雄: ウルソデスオキシコール酸の循環器作用ならびにその肝脂肪におよぼす影響について, *医学研究*, 28: 7, 1958.
- 13) 久保木憲人: ウルソデスオキシコール酸の解毒的効果に関する一考察とその増強方法, *薬学研究*, 31: 6, 1959.
- 14) 和田 寛: 2核細胞についての実験的研究, *和歌山医学*, 10: 501-510, 1959.

(1972. 4. 24 受稿)