

LIPOFUSCIN に関する研究

第3編 Lipofuscin の電子顕微鏡的研究

昭和34年8月27日 受付

信州大学医学部病理学教室 (指導: 那須毅教授)

大 和 哲 郎

STUDIES ON LIPOFUSCIN

III. Electronmicroscopic Studies on Lipofuscin

Tetsuro OHWA

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. T. NASU)

I 緒 言

Lipofuscin の発現機序, 出現の意義 あるいはその基質核の化学的性状等に関しては未だ不明な点が多い。著者はさきに第1編および第2編において, 当教室で剖検された人体材料, 実験的に飢餓消耗の状態を惹起した家兎材料 および人体心筋細胞内より純粋に分離した Lipofuscin 等を用い, Lipofuscin の組織化学的, 形態的 および統計的研究を行つた結果, 大要次のような成績を得た。即ち, Lipofuscin の基質物質は中性粘質多糖体 あるいは Glycoprotein, Muco-protein 等に近い性状をもつており, これに lipid 成分が複雑な分布状態をなして混在し, 完成した Lipofuscin を形成するものである。その発現消長は特殊な疾患との関連は少なく, むしろ消耗状態や加齢現象 (Aging) と密接に関係する。これらの組織化学的性状および発現条件は糖蛋白変性特に類晶変性 (那須) と頗る類似した傾向を示し, しかも両者間には形態的に移行像が多く, また両者が混在して一塊をなしたと思われるものもあり, Lipofuscin と類晶変性従つて広く糖蛋白変性 (那須) とは同一の発生原因に基き発現形式を異にした一連の変性系列を示しているものである。

今回, 第3編においては人体材料, 実験的飢餓状態においた家兎材料の心筋 および人体心筋細胞内より純粋に分離した Lipofuscin 等について電子顕微鏡的に検索を行い, Lipofuscin の微細構造や lipid 分布の状態について考究した。

II 研究材料および方法

i 人体材料: 当教室において剖検された人体材料より年齢および剖検時の肉眼的変化を考慮し, その左心室乳頭筋を採取して検索を行つた。

ii 実験的飢餓家兎材料: 全く飼料を与えず完全飢餓の状態においた成熟家兎を自然に死亡するまで待ち, その心筋を採取して検索を行つた。また対照としては成熟家兎を ether 屠殺して検索に供した。

以上の組織材料を大きさ2mm³の小組織片とし, これを pH7.40 に調製した1% OsO₄ 液 (使用直前に2% OsO₄ と acetate-veronal 緩衝液とを等量に混和) に投入し氷室内で2時間固定。水洗後漸次 ethanol の濃度を高めて脱水し, methacryl 樹脂 (n-butyl-methacrylate: methyl methacrylate = 7:3) にて包埋した。

iii 分離 Lipofuscin: 当教室で行つた剖検例のうち Lipofuscin を多量に含有する心筋を4%蔗糖液と共に homogenizer で均質化し, この均質液を20%蔗糖液に4%蔗糖液を重ねさせた直立円筒に滴下し暗冷所にて48時間自然沈澱を行い, その上層液 (4%蔗糖液層) を遠心沈澱して Lipofuscin を分離収穫した。

分離 Lipofuscin は濯水洗後直ちに pH7.40 に調製した1% OsO₄ 液にて固定し, 前述の方法と同様に methacryl 樹脂にて包埋した。

薄切には JUM-4型 ultra-microtome (glass knife 使用) にて30μ厚の切片とし, 日立 H・U9型電子顕微鏡で観察すると共に, 加速電圧75kv で写真撮影を行つた。

III 研究成績

[A] 分離 Lipofuscin の電顕像

分離 Lipofuscin の光学顕微鏡的特性については第2編に述べた如く, 物理的には安定であり, 大小不同で円形あるいは不整円形の黄褐色顆粒として認められ, SCHMORL反応, Sudan II 染色, Nile blue 染色, Aldehyde fuchsin 染色, Mucicarmine 染色等によつては良好に染出され, toluidine blue 液による Meta-

chromasia 法では大部分が陽性化した。しかし PAS 染色には難染性で僅かに着染するにすぎなかつた。脱脂処置を施して後各種染色を行うと、SCHMORL 反応、Nile blue 染色は殆んど着染しないが、PAS 染色によつては極めて良好に染出された。

分離 Lipofuscin を電顕的に観察すると図1および2に示す如く、楕円形あるいは不整円形を呈する大きさ $0.17\mu \times 0.25\mu \sim 1.18\mu \times 1.54\mu$ (平均 $0.67\mu \times 0.98\mu$) の電子濃度の高い顆粒として認めることが出来る。その内部構造は均質でなく、中心部の基質は一般に電子濃度が低くその内部には電子濃度の高い不規則な小顆粒が散在して斑状構造を呈している。また一部の中心部基質における電子濃度の高い構造物は mitochondria の crista に似た構造を示している。中心部の基質を厚く取り囲む外側の部分は、電子濃度が極めて高くしかもその内部にはさらに電子濃度の高い小顆粒が斑状に散在しており、従つて Lipofuscin の外側部の構造もまた均質であるとは限らない。また電子濃度の高い小顆粒が集合して中心部の基質を取り囲んでいるような像を呈するものもある。しかし、外観的には特に明瞭な外膜を認めない。

[B] 人体心筋細胞内における

Lipofuscin の電顕像

人体の心筋細胞には myofibril の間あるいは電顕的にさらに微細な単位となる myofilament の間に電子濃度の高い顆粒を多数認める (図3~8)。その大きさは $0.25\mu \times 0.33\mu \sim 0.98\mu \times 1.18\mu$ (平均 $0.6\mu \times 0.94\mu$) で楕円形あるいは不整円形を呈している。その内部構造は均質でなく、中心部は電子濃度が低くその内部には電子濃度の高い不規則な小顆粒が散在して斑状構造を呈している。また一部では中心部の電子濃度の高い構造物は mitochondria の crista に似た構造を示している。その外側の部分は電子濃度が極めて高く、その内部にはさらに電子濃度の高い不規則な小顆粒が斑状に散在し、あるいは電子濃度のさらに高い小顆粒のみが集合して、電子濃度の低い中心部を厚く取り囲んでいる。これらの myofibril あるいは myofilament の間に認められる電子濃度の高い楕円形顆粒は、その形状、電子濃度 および内部構造等よりして前項で述べた分離 Lipofuscin の電顕像と全く同一であり、心筋細胞内の Lipofuscin と断定することが出来る。

また図5に示す如く myofibril の間には粗大な ($1.93\mu \times 6.05\mu$) Lipofuscin の塊状顆粒も認められる。この塊状顆粒の内部構造は均質でなく、一見電子

濃度の高い部分と低い部分が入り乱れて斑状構造を示しているようであるが、Lipofuscin の微細顆粒が集合して形成されている。その微細顆粒の大きさは大小種々であり、微細顆粒の間の物質は電子濃度が低く、一部には mitochondria を混じている。また塊状顆粒の周囲の myofibril あるいは myofilament の間には多数の Lipofuscin 微細顆粒と mitochondria を認めることが出来る。

また myofibril の間に認められる Lipofuscin のなかには、電子濃度が比較的強く周縁が不鮮明でしかもその内部に電子濃度の高い小顆粒を混じりあるいは crista 様の線状構造を示しているものも認める。その大きさは完成した Lipofuscin と略々同大であるが、電子濃度および内部構造よりして類晶変性より Lipofuscin が形成される過程の初期像と思われる (図7および8)。

mitochondria の大きさは平均 $0.56\mu \times 0.84\mu$ で myofibril あるいは myofilament の間に密に配列しており、その内部には mitochondria の縦軸に直角で且つ互に平行する多数の cristae mitochondriale が存在する。crista の間に存する mitochondria 基質は比較的電子濃度が高くしかもさらに電子濃度の高い不規則な小顆粒が散在している。また一部の mitochondria には軽度の膨化と基質の淡明化を認めた。一般的には Lipofuscin の多数存在する部分には mitochondria が極めて多く、しかもその crista の増加が著明である (図3~8)。mitochondria と Lipofuscin との関係は密接であり、Lipofuscin の中心部基質は mitochondria 基質と同様に斑状構造を示しておりまた crista 様の構造を示すものもあり、さらに未完成的な Lipofuscin のなかには mitochondria の外膜と Lipofuscin の外殻とが連続して移行する像が認められる (図6~8)。この場合 Lipofuscin の mitochondria 側縁は電子濃度が低くしかも不鮮明である。

[C] 家兎心筋細胞内における

Lipofuscin の電顕像

家兎心筋細胞の myofibril あるいは myofilament の間には電子濃度の高い円形あるいは楕円形を呈する大小不同の均質な超微細顆粒を多数認めることが出来る (図9~11)。また一部では嚢胞状に膨化した小胞体内にも少数認める。一般にこの電子濃度の高い超微細顆粒は mitochondria の多数認められる部分に多いようである。一部ではこれらの顆粒が集合して粗大な電子濃度の高い顆粒 ($1.8\mu \times 3.2\mu$) を形成している (図10)。その内部構造は均質でなく中心部は比較的電

子濃度が低く、その内部には電子濃度の高い不規則な小顆粒が散在して斑状構造を示している。外側の部分は電子濃度の高い微細顆粒が集合し不規則に配列して電子濃度の低い中心部を取り囲んでいる。以上の電顕像は前述の分離したあるいは人体心筋細胞内の Lipofuscin の電顕像と一致しており、家兎心筋細胞内の Lipofuscin と断定することが出来る。

これらの家兎心筋細胞内の Lipofuscin は従来述べられている所謂 lipid droplet と区別することが出来る。図 11 および 12 に示すように所謂 lipid droplet は Lipofuscin に比べて不整四角形あるいは不整三角形を呈し周縁が極めて鮮明で電子濃度が高く、屢々電子濃度の高い部分と低い部分とが交互に縞状をなして見える。この顆粒の存在部位は Lipofuscin と同様、mitochondria の多い部分に多数認められるが、Lipofuscin との間には直接的移行あるいは関連は認められなかつた。

核周囲には mitochondria が多くしかも cristae mitochondriale の増加が著明である。mitochondria に混在して円形、橢円形あるいは不整四角形の脂肪球が多数認められるが(図 11 および 12)、mitochondria との間には直接的に移行する像は認められなかつた。

IV 総括ならびに考按

1949年 SCHMIDTMANN は Melanin の生理的意義について研究し、そのさい Melanin を電顕的に観察して極めて電子濃度の高い均質な六角形あるいは氷花状の結晶体として認めた。また同時に全く同様の形状、電子濃度をもつた結晶体として得た Lipofuscin の電顕像を掲載しているが、その説明がなく詳細は不明である。しかし、著者は SCHMIDTMANN とは全く異つた Lipofuscin の電顕像を得た。即ち、分離 Lipofuscin (図 1 および 2) は大きさ $0.17\mu \times 0.25\mu \sim 1.18\mu \times 1.54\mu$ (平均 $0.67\mu \times 0.98\mu$) の電子濃度の高い楕円形顆粒でその内部構造は極めて特徴的である。その内部構造は均質でなく電子濃度の低い中心部の基質とこれを厚く取り囲む電子濃度の高い外側の部分からなっている。中心部基質の内部には電子濃度の高い不規則な小顆粒が散在して斑状構造を呈しており、また一部では crista 様構造を呈するものも多く mitochondria の電顕像と類似している。外側の部分は電子濃度が高く中心部を厚く取り囲んでいるが、一部ではさらに電子濃度の高い小顆粒が混在しあるいはまたこの小顆粒が集合し不規則に配列して中心部を取り囲んでいるものもあり、この部の構造も均質であるとは限らない。同様の電顕像を呈する Lipofuscin を人体心

筋細胞内の myofibril あるいは myofilament の間に多数認めることが出来、また家兎心筋細胞内にも僅か認められた。人体心筋細胞の myofibril の間に存する粗大な Lipofuscin の塊状顆粒は電顕的に微細な Lipofuscin が集合して形成されている(図 5 および 10)。一見電子濃度の高い部分と低い部分とが入り乱れて斑状構造を示しているようであるが、Lipofuscin の微細顆粒が不規則に配列し電子濃度の低い物質がその間を充填している。また顆粒全体の電子濃度が完成した Lipofuscin よりも低く周縁が不鮮明で、しかもその内部に電子濃度の高い脂肪球を混在した、類晶変性より Lipofuscin が形成される過程の初期像と思われるものも多数認めた(図 7 および 8)。mitochondria は楕円形を呈し Lipofuscin と殆んど同形で、その大きさは $0.5\mu \times 0.84\mu$ で Lipofuscin と略々同大あるいはやや小さい。著者の検索では軽度の膨化と基質の淡明化を認めたものもあるが、Lipofuscin の多数存する部分では mitochondria が著明に増加しており、しかもその cristae mitochondriale の増加も著しい。Lipofuscin と mitochondria との関係は密接で、Lipofuscin の中心部は mitochondria 基質と同様の斑状構造を呈しており、またその crista に似た構造を呈するものもあり、さらに Lipofuscin の外殻と mitochondria の外膜とが連続している像を多数認めた(図 7 ~ 8)。

従来述べられている所謂 lipid droplet と Lipofuscin とはその形態、電子濃度 および内部構造よりして区別することが出来る。図 11 および 12 に示す如く、所謂 lipid droplet として観察されている顆粒は不整四角形あるいは不整三角形を呈し、電子濃度が高く周縁が鮮明で屢々電子濃度の高い部分と低い部分とが交互に縞状をなして見える。しかもその電子濃度の高い部分は Lipofuscin のようにさらに電子濃度の高い小顆粒が混在する像も認めず均質で両者間に移行像も追及し得ない。然しながら所謂 lipid droplet の存在する部位は mitochondria の存在と関係があり、Lipofuscin の形成にあたり所謂 lipid droplet が全く無関係なものとも考えられない。

以上の観察よりして、Lipofuscin の lipid 形成には電顕的に二型の像を認めることが出来た。その一つは myofibril あるいは myofilament の間に散在する脂肪球が次第に集合し増大していくものであり、他は mitochondria の周辺帯が徐々に電子濃度を増して lipid 塊に発展するものである。現在 mitochondria には沢山の酵素が含まれていることが知られている。即ち、mitochondria は細胞の enzym center として

知られている。mitochondria によつて合成された小脂肪滴は再び mitochondria 表面に吸着されて次第にその大きさを増し、この合成・吸着を繰返して徐々に粗大な脂肪球となり、遂には mitochondria を中心とした Lipofuscin の微細顆粒を形成する。その際、同様に mitochondria によつてその周辺に形成された粘質多糖体が Kittsubstanz としての役目をなし、漸次粗大な Lipofuscin 顆粒に集合し発育していくものと考えられる。

V 全編の総括

著者は那須教授指導のもとに、Lipofuscin を含有する人体諸臓器、Lipofuscin を実験的に生成させた家兎材料 および人体の心筋細胞内より純粋に分離した Lipofuscin 等を用いて Lipofuscin に関するあらゆる知見、即ちその化学的性状の究明、発生機序および分布状態等に関する組織形態的研究、各種疾患、年齢等との関係に関する統計的研究 および電子顕微鏡によるその微細構造や lipid 分布の状態等に関する検索を行い、Lipofuscin の本態を追究した。

HUECK の所謂 Lipofuscin は SCHMIDTMANN がその脂肪含有量の不定なことの故に脂肪は本質的のものではないと考えて以来、KUTSCHERA-AICHBERGENN, KÖNIG, 新井等によつて好塩基性および好銀性の性状を有する蛋白緑色素核とこれを取囲む lipid 被殻とより成るものであると考えられて来た。著者は各種の組織化学的染色法を用いて Lipofuscin の染色化学的性状を追究した結果、その最も著しい特徴は PAS 染色によつて Lipofuscin の全顆粒が大きさ、形状、集簇の度合等の如何に拘らず悉く陽性に反応するという事実である。その染色像は美麗な帯褐輝赤色を呈し、Lipofuscin を組織内に発見証明し且つ形態的に観察追究するとき最も優れた方法であると思われる。本染色法によるときは無染色標本は勿論、好塩基性染色あるいは脂肪染色を行ったさいよりも Lipofuscin 顆粒数が増加して認められるものであり、これは Lipofuscin として識別の困難なもの即ち、固有の色調、好塩基性あるいは脂肪反応を欠除するような顆粒も PAS 染色によつて染出されたためと思われる。また予め切片に有機溶媒を作用させた脱脂処置前後の PAS 染色標本における Lipofuscin 顆粒数を比較すると、脱脂後において遙かに増加して認められた。即ち、Lipofuscin の lipid 成分がある程度除去されたためその基質があらわれたものと思われ、さらに分離 Lipofuscin の PAS 陽性度が細胞内のものより減弱するのに反し、脱脂後において PAS 陽性度が著明に増強されることなどよ

りして、Lipofuscin の前段階としての PAS 陽性物質の存在が推定される。

LISON は PAS 染色が陽性に現われる化学物質として (1) chondroitin 硫酸、硫化 heparin を除く大部分の多糖体、(2) 活性基が hydroxyamide であらわれられるような蛋白質 および (3) 1-hydroxyketone 基を含む脂肪体の或る誘導体等を挙げており、また ENDICOTT は ceroid 色素および chromolipoid と不飽和脂肪酸との間に密接な関係があり、二重結合で相対している不飽和脂肪酸を酸化すると hydroxyketone 体を生じ、PAS 陽性の結果となると述べている。かくの如く Lipofuscin の PAS 陽性が多糖体の存在を意味するものかあるいはまた不飽和脂肪酸によるものであるかは Lipofuscin の本態を究明する上に重要な論拠となるものであるが、Lipofuscin が lipid を含有していることは古くから知られておりまた著者の検索によつても同様の結果を得たことよりして、不飽和脂肪酸による PAS 陽性と言うことも十分考慮しなくてはならない。しかし、分離 Lipofuscin についての検索においてその PAS 陽性度が細胞内のものより常に弱く難染性であり、しかも脱脂後 PAS 染色を施したものでは再び美麗な輝赤色を呈して着染し細胞内のものと同様あるいはやや増強された色調で観察される事実よりして、Lipofuscin の PAS 陽性が假りに lipid のみに由来するものとすれば理解し難い現象であると言わざるを得ない。また電子顕微鏡的に観察した場合にも、心筋細胞の myofibril 間に存する Lipofuscin の粗大な塊状顆粒はその微細顆粒が集合して形成された像を示し、しかも微細顆粒間の均質性物質は電子濃度が低く、osmiophilic でもなく、前述の組織化学的所見を参照すればむしろ Kittsubstanz としての粘質多糖体の存在を裏付ける像を示す。

Lipofuscin の発現が慢性消耗性疾患にさいして多いことは古くから記載されている。心筋 Lipofuscin の発現と各種疾患との関係について考察すると、その発現は特殊疾患との関係が薄弱でむしろ加齢現象 (Aging) 等にも至大な関連をもつており、悪性腫瘍例に比較的多く認められるのはこの疾患の背景に存する年令的条件や消耗状態に関係しているものと考えられる。BACKMANN は肝の Lipofuscin を Leberpunktat によつて検索し、その発現は脂肪肝、肝炎 および肝硬変症等の肝細胞障害の強い肝疾患にさいしては極めて少ないかあるいは全く認め得なかつたと述べている。著者は心固有疾患と心筋 Lipofuscin の発現との関係について検索したが、心固有疾患にその発現が却つて少なかつたことは注目すべきである。即ち、心筋に変性

あるいは壊死が起るような強い障害が加つた場合には Lipofuscin は発生し難いことを物語っている。これに反し心筋に萎縮が起るような長期間に亘る緩徐な心筋自身の内生的物質代謝的障害によつて始めて Lipofuscin が発生し得るものである。要するに Lipofuscin の発現は細胞形態および機能の強い障害が起るような負荷(代謝障害)が加わつたさいには認められず、緩やかな長期間に亘る負荷が加つたさいには内生性物質代謝異常として発現し易いものである。また KNY は骨格筋の作用と Lipofuscin の分布状態との関係について調べ、運動筋(M. sartorius M. gracilis)および活動的な筋(青年、労働者の筋)では、支持筋(M. sternocleidomastoideus, M. subscapularis)および静止的な筋(老人、麻痺した筋)よりも Lipofuscin の沈着が多かつたと述べているが如く、Lipofuscin の発現は心筋においても部位的に差があり、仕事の激しい活動旺盛な部位により多く発現するものようである。

那須・塩沢は HAUMEDER, LIEBEGOTT 等の所謂心筋の好塩基性変性と呼ばれた心筋細胞内の特有な病変を形態的、組織化学的あるいは発生病理学的に研究し、その変性物質の示す組織化学的な性状からみて糖蛋白体変性(那須)と呼び、粘質多糖体変性(MPS 変性)と類晶変性(Crystalloid 変性)との2型に分けて観察した。両変性巣は心筋細胞内で互に密接な関連性を示すものであり、心筋の封入体変性として糖蛋白体系列の異常代謝像と看做した。細胞内 Lipofuscin を追究すると、その PAS 染色像が糖蛋白体変性特に類晶変性と極めて類似しており鑑別困難なものが多い。PAS 染色においても Lipofuscin は微細顆粒が集合して一塊をなした感じがあり色調も褐色調を帯びているのに反し、類晶変性巣は紅色ゼリー様の均質やや透明で辺縁に微細凹凸を欠くことによつても区別される。両者間には形態的に移行像と思われるものも多数認め、また両者が混在して一塊をなしていると思われるものも認められる。さらに 0.05% toluidine blue 液による Metachromasia 法は陰性であるが、10% chrome 酸処理後の成績では pH 7.0 とともに陽性化するものを認め、aldehyde fuchsin によつて好染し、colloid-鉄、carmin にはともに殆んど陰性である。なお分離 Lipofuscin の染色化学的性状を加味して考察すると、Lipofuscin の PAS 陽性物質は中性粘質多糖体、あるいは多糖体に蛋白が固く結合した Glycoprotein, Mucoprotein 等の性状に近いものと思われる。

さらに Lipofuscin と糖蛋白体変性とが密接に関連

ししかも殆んど並行的に発現することは実験的に飢餓消耗の状態におき、Lipofuscin を生成させた家兎の心筋細胞においても認めることが出来た。Lipofuscin は実験的に生成困難なものであるが、腎・肝においては比較的多数認め、心筋・副腎においても僅かであるが認めることが出来た。その固有の色調は弱くしかも微細で発見し難いものであるが、PAS 染色によつては美麗に染出され、その上紅色ゼリー様の均質やや透明な糖蛋白体変性と混在するものが多く、また両者の移行像と思われるものも多数認めた。このように Lipofuscin は細胞代謝特に糖代謝異常に関連して発生した基質物質に lipid 成分が複雑な分布状態をなして結合したもので、生理的に存することから代謝残渣即ち“細胞垢”と考えられるものである。このさい細胞にある種の負荷(代謝異常)が加わり、基質物質が極めて急性且つ自由奔放に発育したものが MPS 変性であり、比較的緩慢に重慢性的な発育を遂げたものが類晶変性と看做される。このように Lipofuscin と糖蛋白体変性とは極めて密接な関係にあり、これらは同一の発生原因に基き発現形式を異にする一連の変性系列をなすものであり、本質的なことは糖蛋白体の形成にあると言える。

以上のように、Lipofuscin は糖蛋白体の性状を有する基質物質と lipid 成分とより成るものであるが、その発生が核に由来するものかあるいは胞体に由来するものかは種々議論されて来た。一般に Lipofuscin が endoplasm 特に核周辺に密集することよりして直ちに核に由来するという根拠はない。肝細胞においては核内に PAS 陽性の顆粒を認めることがあるが、Lipofuscin の由来を細胞核に求め得るとすれば、核内顆粒と胞体内の Lipofuscin とがある程度同一の性状を示しその消長も並行しなければならぬ。しかし Lipofuscin と肝細胞核内顆粒の発現・消長には全く関連が認められず、核内顆粒から Lipofuscin へ移行する像をも認められず、しかも大きさ・形状等に関しても両者が相異する点からして Lipofuscin が細胞核に発生するものとは思われぬ。また心筋細胞等においては核内に PAS 陽性顆粒は認められない。心筋細胞の核周辺に集簇した Lipofuscin は塊状をなしているが、核より遠隔な部にあるものは微細で myofibril に沿つて点線状あるいは珠数状に配列している。さらに心筋細胞は常時伸縮運動を行つているという生理学的機能より myofibril に沿つて発生した Lipofuscin が伸縮運動につれて、運動的に最も安静な endoplasm に集合し次第に粗大な顆粒になるものと思われる。また電子顕微鏡的にも、myofibril あるいは myofila-

ment間に生じた脂肪球が漸次集合して mitochondria を中心として、あるいはまた mitochondria の周辺帯が徐々に電子濃度を増して遂に lipid 塊になる像を認めたことよりしても、少くとも Lipofuscin が直接的に細胞核に由来するものとは思われない。

VI 結 論

(1) Lipofuscin は電顕的にも均質なものでなく、電子濃度の低い中心部基質とこれを厚く取り囲む電子濃度の極めて高い部分から成っている。

(2) Lipofuscin と mitochondria との関係は密接で、中心部基質は mitochondria の電顕像と類似した構造を示すものが多く、Lipofuscin の外殻と mitochondria の外膜とが連続している像を認めた。

(3) Lipofuscin 塊状顆粒はその微細顆粒が集合して形成されたものであり、この際均質な基質物質の存在が認められる。

(4) Lipofuscin の lipid 形成には二型の像を認めることが出来た。

(5) 無染色標本と PAS 染色標本、脱脂前後における PAS 染色標本 および分離 Lipofuscin 等についての検索より、Lipofuscin 前段階としての PAS 陽性物質の存在が推定される。

(6) Lipofuscin の PAS 陽性は主として多糖体特に糖蛋白質の存在を意味する。従つて、Lipofuscin は糖蛋白質の性状を有する基質物質に lipid が複雑な分布状態をなして結合したものである。

(7) Lipofuscin の基質物質は細胞の内生性代謝異常に関連して発生した糖蛋白質であり、この基質物質が急性且つ奔放に発現したものが MPS 変性であり、比較的緩慢に発生したものが類晶変性であると言える。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を蒙り、且つ御校閲を賜った恩師那須毅教授に対し、衷心より深甚なる謝意を捧げます。また種々な御援助、御便宜を賜った永原貞郎助教授、塩沢久要博士はじめ当教室諸兄、並びに電子顕微鏡室曾根原健生助手、沢島好之君に深く感謝します。

尚本論文の要旨は、昭和32年4月第46回日本病理学総会および昭和34年11月第4回老人医学会において発表した。

参 考 文 献

- ① KAKEUDA, T. & TERASAKI, T.: Pathological and Electron Microscopical Studies on Experimentally Induced Hypoxemia in the Heart Muscles. Tr. Soc. Path. Jap., 46: 901-911, 1957. ② KAKEUDA, T.: Morphological Fundation of Abnormal

- Electrocardiography. Tr. Soc. Path. Jap., 47: 771-797, 1958. ③ LEVER, J. D.: Physiological Induced Changes in Adrenocortical Mitochondria. J. Biophysic. & Biochem. Cytol., 2 (Suppl.): 313-318, 1956. ④ LINDER, E.: Über die Sarkosomen der Herz- und Skelettmuskelfaser. Beitr. path. Anat., 114: 244-258, 1954. ⑤ MOORE, D. H. et al: Electron Microscopic and Histochemical Observation of Muscle Degeneration after Tourniquet. J. Biophysic. & Biochem. Cytol., 2: 755-763, 1956. ⑥ MOORE, D. H. & RUSKA, H.: Electron Microscope Study of Mammalian Cardiac Muscle Cells. J. Biophysic. & Biochem. Cytol., 3: 261-268, 1957. ⑦ 日本細胞化学会編: 細胞(第2集), 丸善, 東京, 昭33. ⑧ ODA, T. et al: An Electron-microscopic Study on Lipogenesis. Acta Med. Okayama, 12: 29-41, 1958. ⑨ OGURA, M. et al: Studies on the Characteristic Staining Action of Osmium Tetroxide for Neutral Fat, Electron-Microscopy, 6: 167-171, 1958. ⑩ PALADE, G. E.: A Study of Fixation for Electron Microscope. J. Exp. Med., 95: 285-298, 1952. ⑪ SCHMIDTMANN, M.: Über die physiologische Bedeutung der Melanine. Verh. Deutsch. Path. Ges., 33: 212-217, 1949. ⑫ TAKAGI, F.: Electron-microscopic Cyto-histology (1). Studies on Autolytic Changes of Ultra-cellstructures. Jikei Med. J., 2: 27-59, 1955. ⑬ TAKAGI, F. et al: Electron-microscopic Studies on Experimental Myocardial Infarction in Dogs. Tr. Soc. Path. Jap., 45: 489-490, 1956. ⑭ 高木文一: 細胞組織病理への電子顕微鏡の応用 総合医学, 13: 1252-1263, 昭31. ⑮ 高木文一: 病理学への電子顕微鏡の応用に関する2・3の問題 総合医学, 14: 635-647, 昭32. ⑯ 高木文一: 病理学における電子顕微鏡 基礎医学最近の進歩(解剖・病理篇2), 医歯薬出版, P49, 東京, 昭33. ⑰ 渡辺陽之輔: 細胞の電子顕微鏡的基本構造. 総合医学, 14: 649-662, 昭32. ⑱ YAMAGUCHI, H.: Electronmicroscopic Studies on Experimental Myocardial Infarction in Dogs. Tr. Soc. Path. Jap., 47: 113-127, 1958.

写 真 説 明

図1および2: 分離 Lipofuscin の電顕像。基質は電子濃度が低く、その中に電子濃度の高い不規則な小顆粒が散在して斑状構造を呈する。基質を厚く取り囲む外側の部分は電子濃度が高く、さらに電子濃度の高

い小顆粒（脂肪球）が散在している。

図3および4：人体心筋の myofibril 間に認められる多数の Lipofuscin。その内部構造は図1および2に掲げた分離 Lipofuscin の電顕像と一致する。周囲には mitochondria が多数認められ、その cristae mitochondriale の増加に注意。

図5：人体心筋の myofibril 間に認められる Lipofuscin 塊状顆粒。微細顆粒が集合して形成されている。周囲の myofilament 間には Lipofuscin 微細顆粒と mitochondria を多数認める。

図6：人体心筋の myofibril 間の Lipofuscin。Lipofuscin の外殻と mitochondria の外膜とが連続している(→印の部)。

図7および8：人体心筋の myofibril 間の Lipo-

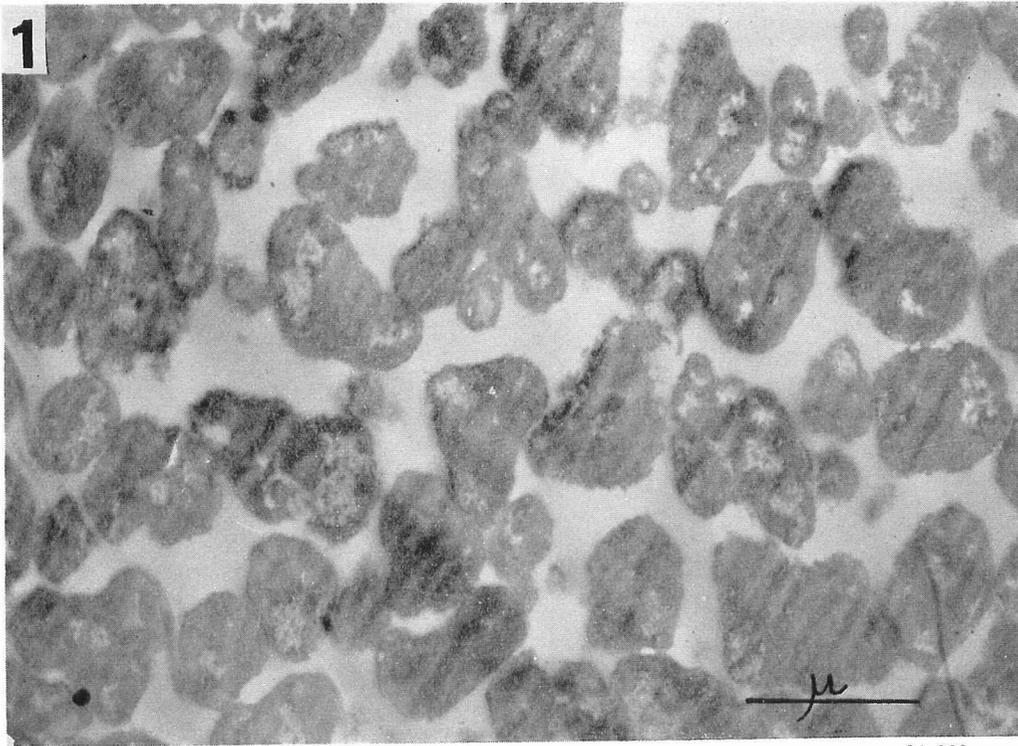
fuscin。Lipofuscin の外殻と mitochondria の外膜とは連続し(→印の部)、また数個の Lipofuscin 形成過程の初期像(→印の部)を認める。周囲に多数認められる mitochondria の基質はやや淡明化し膨化している。

図9：飢餓家兎心筋の電顕像。myofibril 間、小胞体内に電子濃度の高い脂肪球を多数認める。

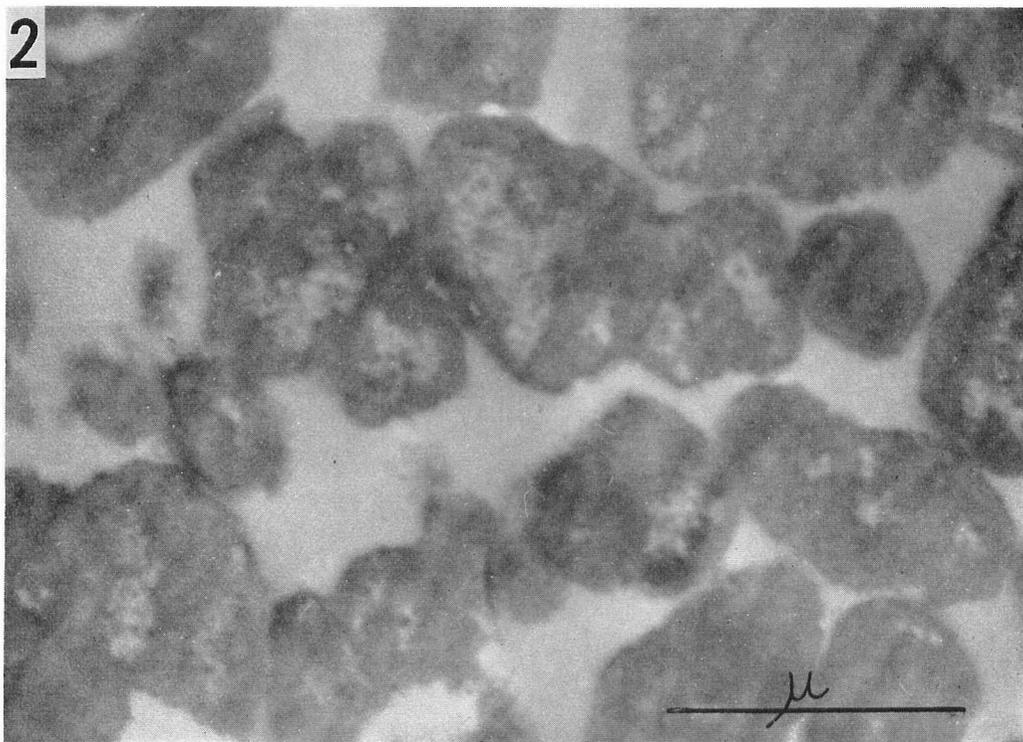
図10：飢餓家兎心筋の電顕像。中央やや右上方に Lipofuscin 微細顆粒(→にて囲む)を認める。基質は電子濃度が低く、外側の部分は電子濃度の高い脂肪球が不規則に配列して形成されている。

図11および12：飢餓家兎心筋の核周囲および myofibril 間に認められる電子濃度の高い脂肪球。mitochondria との関係に注意。

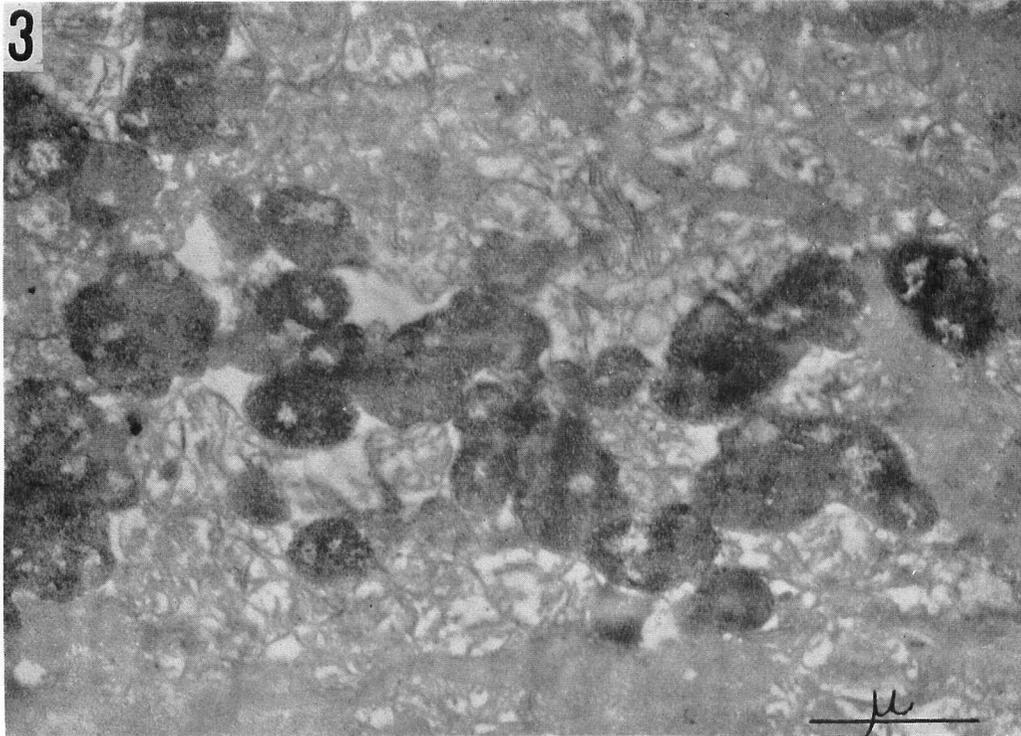
大和論文附圖 1



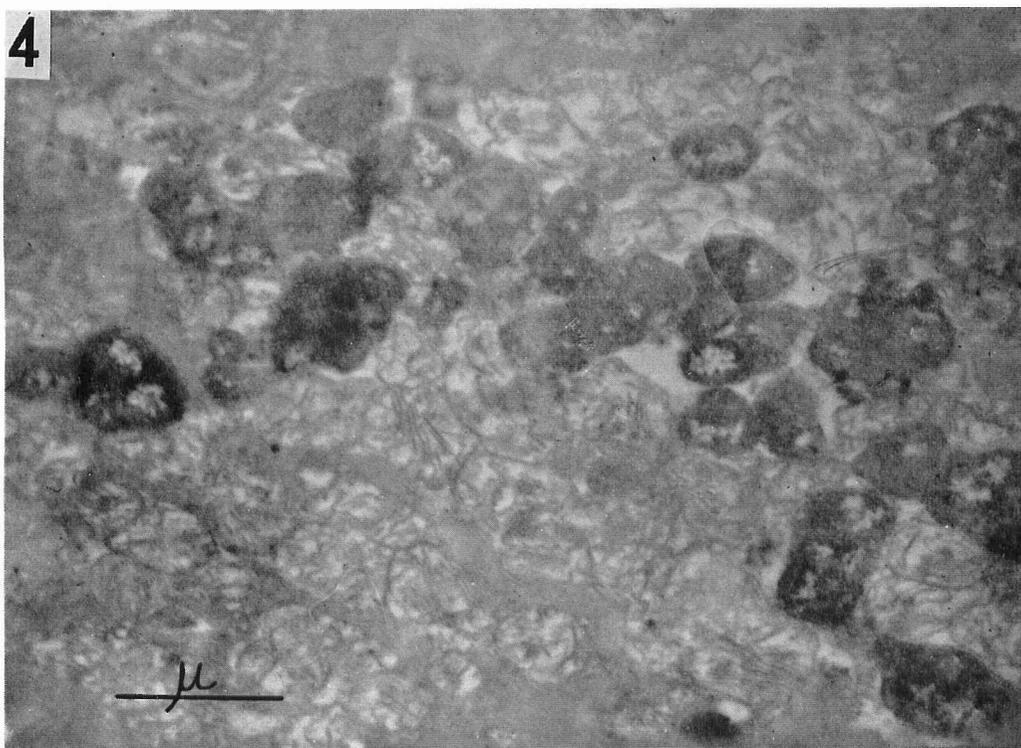
× 24.000



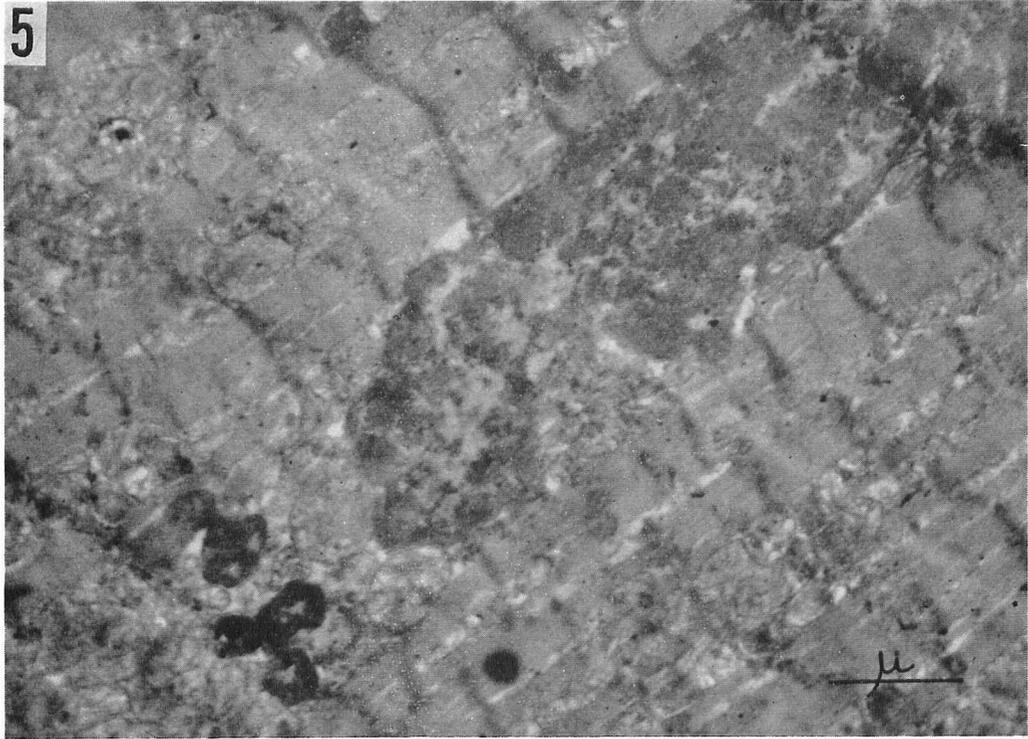
× 45.000



$\times 22,000$



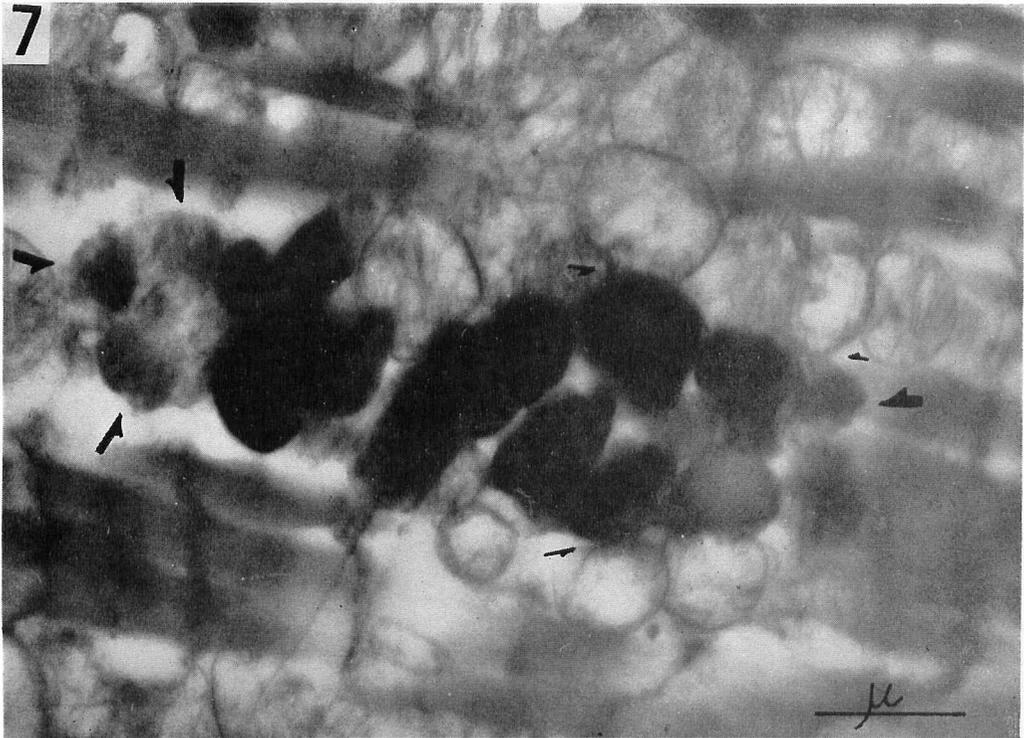
$\times 22,000$



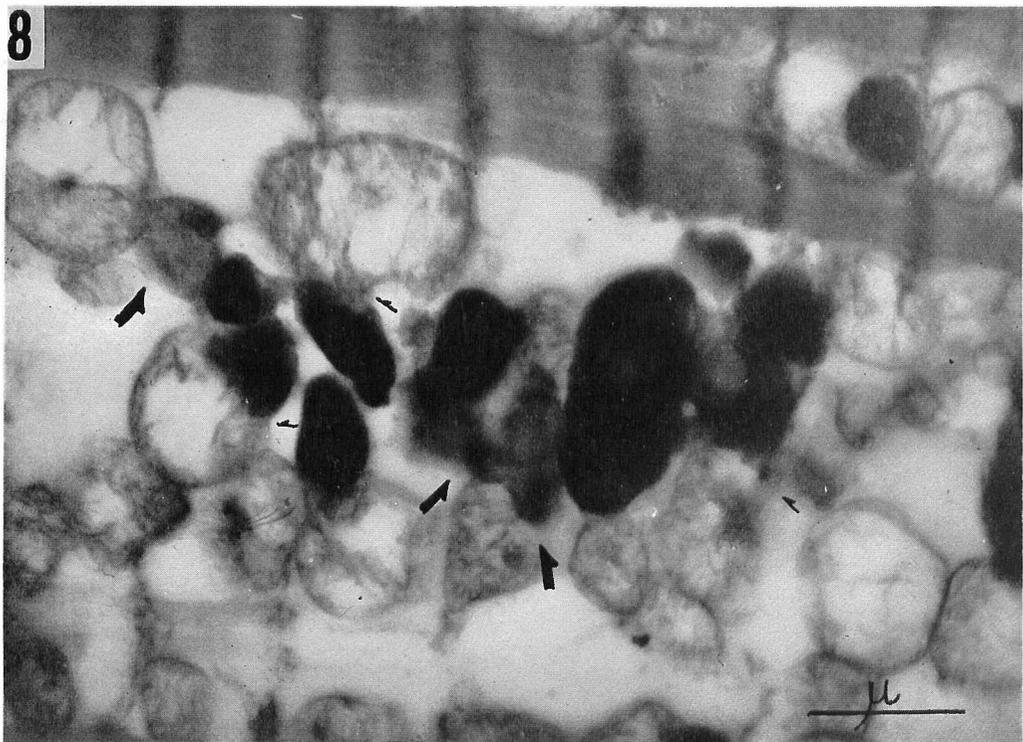
× 21,000



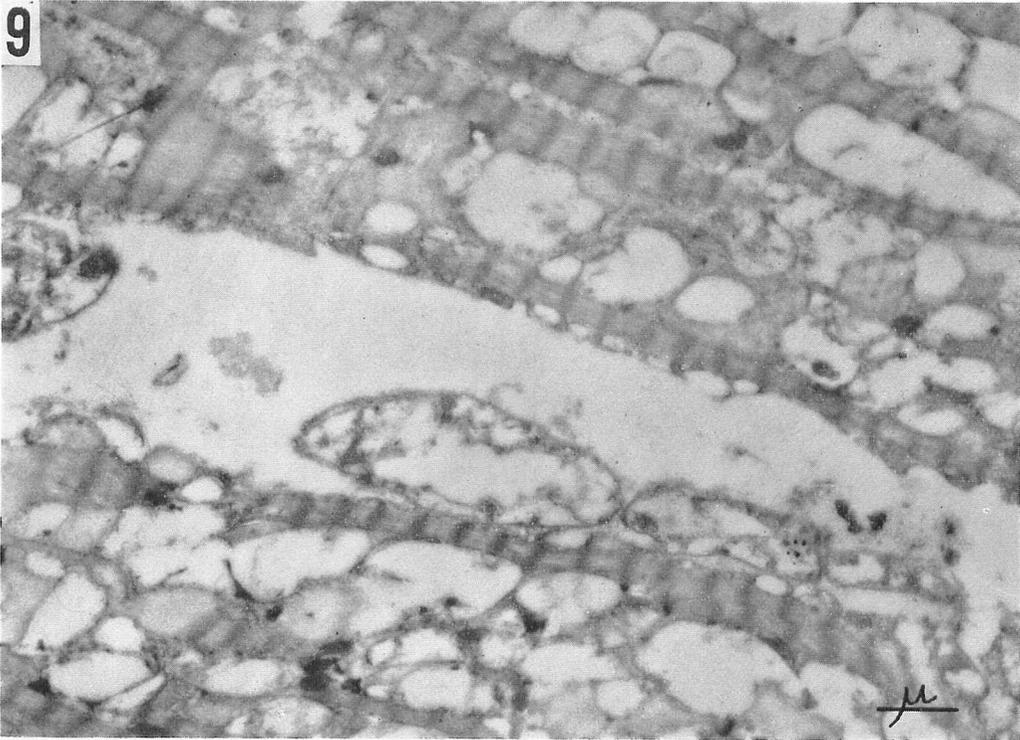
× 45,000



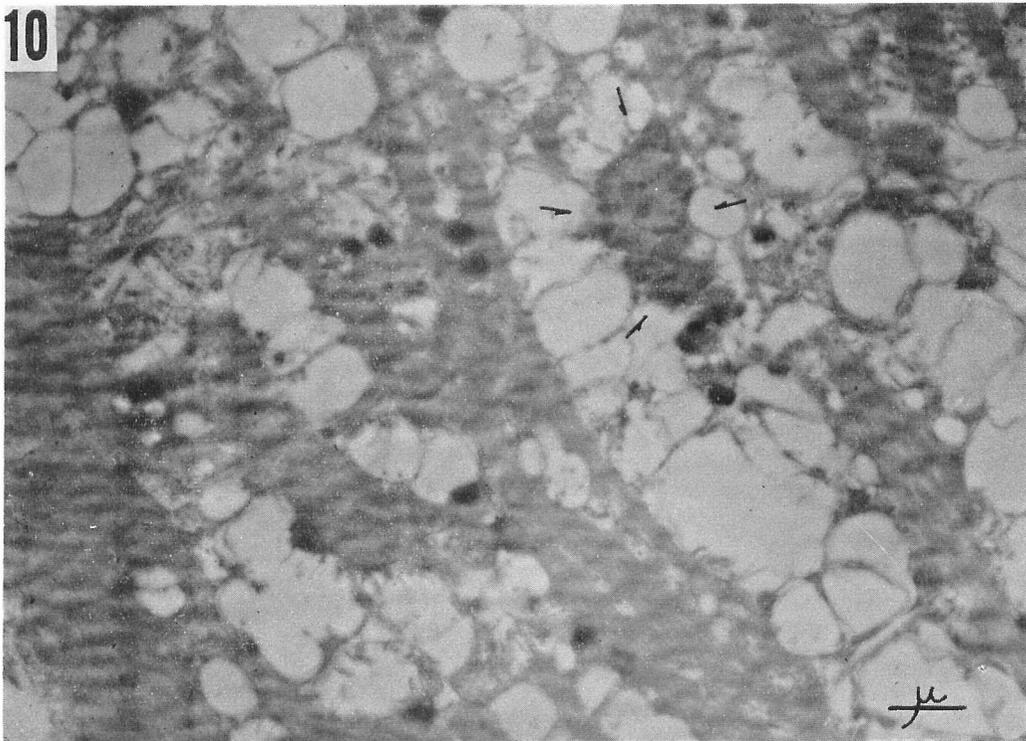
× 24.000



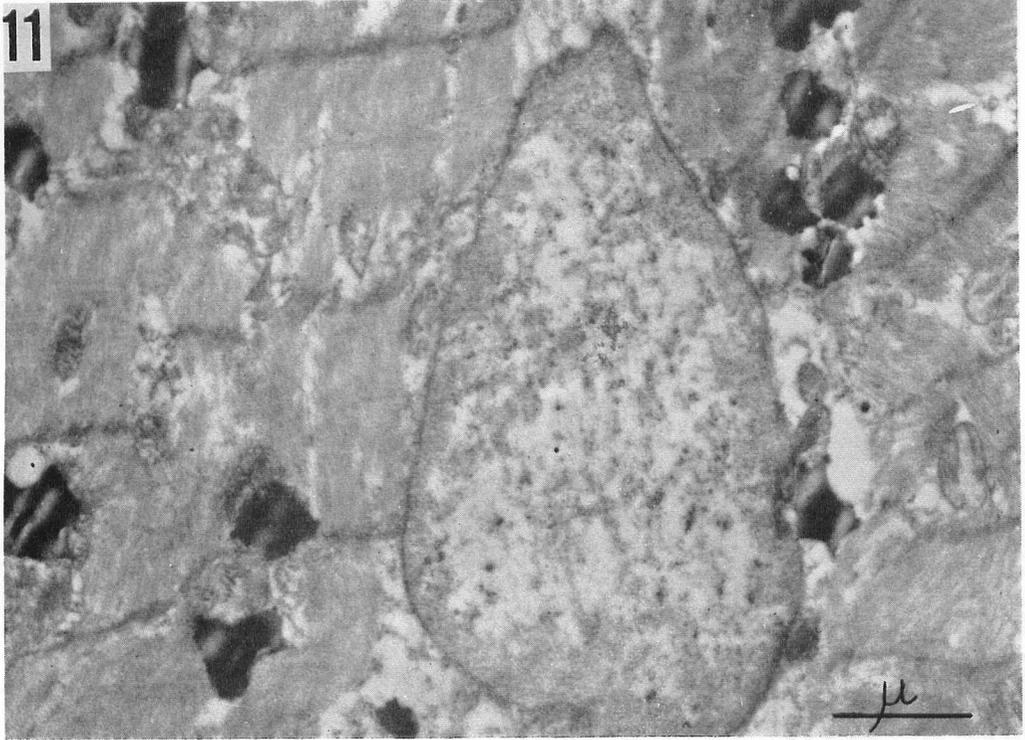
× 24.000



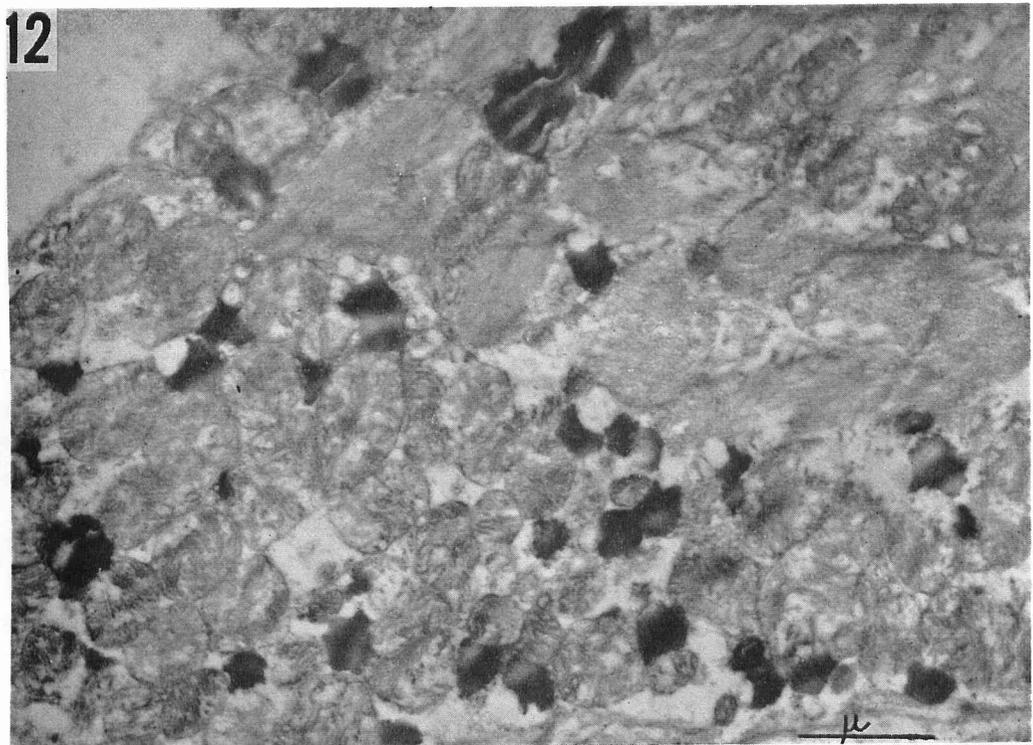
× 11.250



× 11.250



× 20,000



× 20,000