

コラーゲン線維形成・成熟と内分泌

京都大学結核胸部疾患研究所 病理学部

竹 田 俊 男

私達は DDD, A/Jax, C57 BL/6J, C3H/He, DW/J マウスおよび Wistar ラットを用い、各種臓器組織にみられる生理的なコラーゲン線維形成、線維成熟過程およびこれらにおよぼす各種内分泌環境の影響等について実験的に研究し、若干の興味ある所見を得たので報告する。

1. 各種臓器コラーゲン量の年令的变化および性差について。皮膚コラーゲン量は生後3～4週まで漸次増量するが性差なく生後4～5週で有意の性差（♂＞♀）を生じ以後急速な増加を示し、雄は12週雌は8週で最大値に達し、その後は若干の減量をみる。雄成熟マウス皮膚は雌の約2倍のコラーゲンを含有する。腸間膜、肝、肺ではコラーゲン量に性差はない。

2. 各種臓器膠原線維の成長、成熟について。真皮膠原線維巾、膠原原線維巾ともに生後漸次増加し5週では有意な性差（♂＞♀）を生じてくる。以後雄で両巾ともに急速に増大し、とくに線維巾は13週から30週にかけて著明に増え、30週では5週に比し約4倍の線維巾に成長する。原線維巾は生後13週で最大巾に達し以後若干細くなる傾向を示す。腸間膜では生後より13週にかけて両線維巾のごく軽度の増大を示すが性差は全くない。角膜線維巾は著明な年令的变化、性差なく子宮では両線維巾ともに殆んど年令的变化をみない。

3. 内分泌臓器剔出および各種ホルモン投与による諸臓器コラーゲン量、膠原線維巾におよぼす影響。生後3週で性腺、副腎剔出を行い、testosterone, estradiol, cortisone を投与したところ、a) 睪丸剔出により皮膚、精囊腺コラー

ゲンは減少し、testosterone 投与で回復する。皮膚では膠原線維のサイズも平行的に変化する。腸間膜、肺、肝、ではこのような変化はない。b) 卵巣剔出により皮膚コラーゲン量は軽度の増加を示し、estrogen 投与で軽度の減少をみる。線維の太さには著変をみない。子宮コラーゲン量は著明に減少するが線維巾に著変をみない。estradiol, testosterone 投与でコラーゲン量は増加する。腸間膜、肺、肝コラーゲン量には変化をみない。c) 副腎剔出により雌皮膚および腸間膜コラーゲンの軽度の増量をみ、肺、子宮、肝等では殆んど変化をみない。cortisone 投与により雌皮膚および腸間膜コラーゲンは軽度減量する。

つぎに Wistar rat の下垂体を生後9週で剔出し牛成長ホルモンを投与したところ、下垂体剔出により皮膚コラーゲン量は減少し、牛成長ホルモン投与で回復する。また先天的に成長ホルモンを缺如する DW/J マウスでも、雌雄ともに生後3週ですでに皮膚コラーゲン量が減量していることが確認された。

4. 各種内分泌環境下における線維芽細胞の酵素組織化学的所見。マウス皮膚線維芽細胞には NAD tetrazolium reductase(1), thiamine pyrophosphatase (2), G-6-Pase (3), 5'-nucleotidase (4), ATP ase 活性がみられ alkaline phosphatase 活性はない。生後3週まで性差はないが5週以後雄で(1)(2)(3)(4)の活性が強くなる。睪丸剔出で活性は低下し androgen 投与で回復する。腸間膜線維芽細胞の上記酵素活性は皮膚に比し低いが性差なく性腺剔出により活性の著変

をみない。下垂体剔出および DW/J マウスで皮膚および腸間膜線維芽細胞ともに上記諸酵素活性の低下をみる。

5. 真皮線維芽細胞の電顕的所見および ^3H -proline の皮膚コラーゲンへの取り込み。生後5週の真皮線維芽細胞は雄において、扁平囊状を呈する粗面小胞体の密な平行配列が雌に比しより顕著となる。睾丸剔出により雌にみられる像に類似するようになる。また L-proline-3,4- ^3H を投与して皮膚コラーゲンへの取り込みを測定したところ、生後4週ですでに雄は雌より活発な取り込みを示し、コラーゲン合成亢進を示した。

6. 各種臓器コラーゲンの溶解度および aldehyde 含量。正常マウス皮膚では、同一年令でみると雄は雌よりも NSC, ASC の含める割合が多く、両性ともに加齢とともに易溶性の NSC, ASC が減少し、反対に難溶性の ISC₄₀, ISCR が増加する。また卵巣剔出により NSC, ASC は増加し、睾丸剔出により減少する。卵巣剔出動物に estrogen を投与すると NSC, ASC は減少し、睾丸剔出動物に androgen あるいは progesterone 投与で NSC, ASC は増加する。一方肺、腸間膜コラーゲン溶解度は雌雄差なく、皮膚に比し、加齢に伴い急速に不溶成分が増加する。単位コラーゲン中の aldehyde 量は、NSC, ASC の減少する状態すなわち正

常雌、睾丸剔出、estrogen 投与で増加し、NSC, ASC の増加する状態、すなわち正常雄、卵巣剔出、androgen あるいは progesterone 投与で減少する。

以上の実験結果を総括すると (1) 各種臓器結合組織は性腺、副腎、下垂体等内分泌臓器の specific な支配下にあり、しかもこの支配は該組織に存在する specific に分化した fibroblast を介して行われていると思われる。このような結合組織のホルモン反応性からみて fibroblast には少なくとも次の4つの type, 1, Skin type... sex steroid に sensitive で corticoid により抑圧, 2. Mesentery type...sex steroid に insensitive で corticoid により抑圧, 3. Accessory sex organ type...sex steroid により促進的で corticoid に insensitive, 4. Parenchyme (肝, 肺など) type...sex steroid と corticoid 双方に insensitive が存在することが示唆される。(2) コラーゲン成熟—cross-link 形成の過程は臓器によってその進行速度に遅速の差があり、また皮膚のように性差のみられるものもある。性差のみられた皮膚において、sex steroid がコラーゲン成熟—cross-link の過程に強い影響…estrogen による cross-link の促進, progesterone, testosterone による遅延…をおよぼしていることが示唆された。