

脳内貪喰細胞, 特にミクログリアの脂肪貪喰の態度について

京都大学医学部外科学教室第1講座 (主任 荒木千里教授)

井 戸 信 一

〔原稿受付 昭和33年12月16日〕

PHAGOCYTES OF THE BRAIN WITH SPECIAL REFERENCE TO THE ATTITUDE OF PHAGOCYTOSING FAT BY MICROGLIAS

by

NOBUICHI IDO

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Chief: Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

The fat granule cells which appear with injury of the brain are approved by many investigators to have originated from microglia and histiocytes of the perivascular sheath.

The author injected into the cerebral parenchyma of rabbit fat emulsion containing 20% sesame oil which was invented by Dr. HIGASA from the 2nd Surgical Division of our University Medical School for intravenous administration, and studied the intracerebral reactions at variable time intervals. The results obtained were as follows:

1. With oil-red-o staining after HORTEGA's stain, it was confirmed that microglia undoubtedly phagocytosed the fat emulsion injected (Figs. 1, 2 and 4).

2. This fat emulsion invented by Dr. HIGASA had little irritability against the intracerebral cells. The emulsion was partly phagocytosed, but largely and promptly absorbed; the fact which indicated the harmlessness of the emulsion.

3. The proliferation of microglia in the case of injection of the fat emulsion was just the same as in the case of simple puncture with heated needle (Figs. 2 and 3). In other words, the proliferation occurred as the result of a mechanical stimulus.

4. The degree of phagocytosing the fat was more pronounced in the 1st to 2nd day in the case of injection of the fat emulsion than that of cerebral combustion (Figs. 2 and 3). However, nearly the same degree in either case thereafter (Figs. 4 and 5).

5. The degree in which the fat was stained was the same both when fat staining was done after silver impregnation and vice versa.

第1章 緒 言

ミクログリアの貪喰能については教室の佐々木が墨

汁を, 次いで私はカルミンを家兎大脳実質内に直接注入して, 脳内に存する組織球性貪喰細胞が之等を貪喰するのみならず, ミクログリアに由来する貪喰細胞も

確実に墨粒子並びにカルミンを喰食する事実を示した。

一方脳損傷の際現われる脂肪顆粒細胞に関しては、多数の学者によりミクログリア及び血管周囲等の組織球より由来すると言われており、且つ細胞内に脂肪顆粒の存することが知られている。

上記の事実より、ミクログリアが脂肪を喰食することが想像されるので、私は実験的に微細脂肪顆粒を家兎大脳実質内に注入して、ミクログリア並びに他の脳内喰食細胞が脂肪を喰食する事を確かめようとし、併せて脂肪顆粒細胞と、之等喰食細胞との関係を追及した。

第2章 実験方法および材料

主として体重2kg以上の正常成熟家兎を使用し、下記脂肪製剤を大脳実質内に注入し、時間の経過を追つて、脳内喰食細胞の脂肪喰食の態度を追及した。尚脳損傷に際して脂肪顆粒細胞が出現するので、対照として熱針による穿孔損傷実験を行い、脂肪注入後同一時期のものと比較検討した。

実験に使用した脂肪製剤は京都大学外科学教室第2講座日笠頼則講師が静脈注射用として創製、実験中の脂肪乳剤を使用した。精製ゴマ油約20%を含有するものである。他に安定剤としてブドウ糖、レチン、ソルビトール誘導体等を含有する。又肝油乳剤をも使用した。

脂肪乳剤を注入する方法は私が先にカルミン注入を為したと同様で、上記乳剤約0.05ccを大脳実質内に注入した。又髄液中への注入は大槽穿刺によつた。切片の製作も又カルミンの場合と同様にした。

染色法は法の方法によつた。

1) Hortega 染色後 oil-red-o 脂肪染色。

2) oil-red-o 脂肪染色後ヘマトキシリン染色。

oil-red-o 染色法は微細な脂肪を強力に染色する為の下記の如く行つた。Hortega 染色を実施した後充分水洗し、40%イソプロピルアルコール液に短時間浸ける。oil-red-o 液(後述)にて15~30分染色後40%イソプロピルアルコールで短時間洗い、次に20%同液で洗つて水洗、アバチゴムシロップにて封入する。

oil-red-o 液調製法。

oil-red-o (National Anilin Division U. S. A.) 0.2~0.5g を 100cc のイソプロピルアルコールに溶解し飽和液を作る。染色直前に上記飽和液に水を加え60%にうすめる。5~10分放置後濾過する。濾液が30分以

内に濁濁したり、沈澱を生じた時は再度濾過して染に用いる。

3) Hortega-Sadan III 染色法

Sudan III 染色法は麻田の強力脂肪染色法を用いた。即ち Hortega 染色後切片を充分水洗し、40%アルコール中に数分間浸し、下記 Sudan III 染色液中に入密栓し、室温にて15~30分間染色する。次に20%アルコール中で洗つて水洗、アバチゴムシロップにて封入する。

染色液	55~60% alcohol	100.0cc
	α -Naphtol	1.0g
	Sudan III	過剰

以上を混じ Wasserbad 中にて5分間煮沸、密栓して室温に放置し、染色に際してはその都度濾過使用する。

染色の結果は oil-red-o による方が一定で秀れている。Sudan-III は製品により微細脂肪の検出が不安定となり易い。

第3章 組織学的所見

A) 髄液内脂肪乳剤注入例。

注入後5分で死亡した例では蜘蛛網膜下腔に脂肪を認め、その大部分は細胞外に遊離して存在するが、一部は細胞に喰食せられている。又一部は脳血管周囲腔の細胞に喰食せられている。之等喰食細胞は突起を有しない。組織球と考えられる。

注入後60分例に於ては蜘蛛網膜下腔並びに血管周囲腔の組織球に喰食せられている脂肪を証明し得るが、一部は細胞外に遊離している。

注入後4時間例に於ても蜘蛛網膜下腔並びに血管周囲腔に喰食せられた脂肪を認める。

24時間例に於ては、ごく一部の脂肪が、喰食せられて残存しているのみである。

更に48時間に達すると脂肪の痕跡を認め得るに過ぎず、72時間になれば全く脂肪を証明し得ない。

髄液内注入例に於ては脳内ミクログリアは正常型を呈し、脂肪を喰食しているものは証明出来なかつた。

B) 脳実質内脂肪乳剤注入例並びに熱針刺入の対照実験例。

1) 脂肪乳剤注入後8時間例。

注入局所の細胞外に脂肪は明かに存在している。穿孔刺中心部附近の細胞内には脂肪は見られない。蜘蛛網膜下腔の細胞が脂肪を喰食している。

2) 熱傷後8時間例。

損傷附近のミクログリアは破壊されている。脂肪は

標本中どこにも見られない。

3) 脂肪注入後24時間例。

脂肪の存する場所は細胞体内とは限らない。注入された脂肪が細胞外に遊離して存するものもある。又ミクログリアは既に脂肪顆粒細胞に変化しているのがあり、脂肪を食喰している。(第1図)

血管壁に存する組織球内に存する脂肪は極めて僅かである。尚組織球の銀の染色度はミクログリアに比し稍々淡い。

4) 熱傷後24時間例。

穿刺中心部及び近接部に於て淡赤色に染る変性脂肪を僅かに証明し得る。この脂肪は細胞体外に遊離して存在し、食喰されていない。

ミクログリアも変形はしているが、脂肪を食喰しているものはない。

5) 脂肪注入後48時間例。(第2図)

ミクログリアの肥大型、アメーバ型に大量に脂肪が食喰されている。血管壁及び蜘蛛網膜下腔の組織球も又大量に脂肪を食喰する。

6) 熱傷後48時間例。(第3図)

脂肪は中心部並びにその附近に熱傷後24時間例に比べては明瞭に存在するが、脂肪注入後48時間例に比すれば染色の度は遙かに淡い。

ミクログリア及び組織球も少量脂肪を食喰しているが、之も脂肪注入例に比すれば極めて僅かである。

ミクログリアの変形の程度は脂肪注入例と略々同程度である。

7) 脂肪注入後3日例及び熱傷後3日例。第4図、第5図)

48時間例に認められた脂肪食喰の程度の著しい差異は尚3日例に於ても若干認められるが、その差は48時間例に比べると少い。

8) 同4日例及びそれ以後の例。(第6図)

4日例7日例等に於ては上記の差異はほとんど無い。即ち脂肪注入例に於ても、単なる熱傷によるものでも、穿刺中心部及びその附近には脂肪を食喰しているミクログリア並びに組織球が共に多数認められる。

第4章 考 察

1) 銀染色と脂肪染色との重染色について。

Struwe (1925) は銀染色後脂肪染色を Scharlachrot に行えば、微細脂肪顆粒は銀によつて覆われてしまうので、脂肪染色後ヘマトキシリンによつて後染色を行つた。かくて3種のグリアの脂肪食喰の態度を論じ、3種のグリアの区別は Metz も述べたように、

核の形と位置的關係から区別出来るとした。

然しながら私の実験のように、脳損傷によつて変化したグリア特にミクログリアに就て論ずる場合には、ヘマトキシリン染色では確かでない。

私は Hortega 銀染色を行つた後、強力な脂肪染色法を行つて上記の缺点を除くことが出来た。

2) 髄液内脂肪乳剤注入について。

髄液中に注入された脂肪は、速かに蜘蛛網膜下腔並びに血管周囲腔に存在する組織球に食喰され1~2日にして証明されなくなつたが、これは麻田が同じ脂肪乳剤を家兎に静脈注射して肝臓の星細胞並びに脾臓内に存する脂肪に就て検査した成績とよく一致する。共に組織球に属する喰細胞なるが為であろう。

3) 実験的脂肪注入例と単なる熱傷との比較。

脳損傷に際して破壊された脳組織が脂肪変性におちいり、これらの脂肪を組織球並びにミクログリアが食喰する事は既に先人の研究に於て明かである。猪原は兎脳に外傷を加え、24時間にして軟脳膜の組織球内に脂肪を証明し、2~3日にしてミクログリアが脂肪を食喰していると述べている。私の単なる熱傷による対照実験の所見も之に略々一致する。

上記熱傷による脂肪食喰の程度と、実験的に注入された脂肪食喰の程度との差は、1日及び2日例では極めて著しい。後者の方が遙かに著明である。このことは注入された脂肪もミクログリアに食喰せられることを意味する。

第5章 結 論

1) 脳内食喰細胞には2種ある。一は強い食喰能力を持つ組織球であり、他は比較的弱い食喰能力を持つミクログリアである。

2) 私は Hortega 染色後強力な脂肪染色によつてミクログリアが確実に脂肪を食喰するのを確めた。

3) 日笠頼則講師創製の脂肪乳剤の脳内細胞に対する刺激性は弱い。急速に吸収せられてしまう。この点からもこの製剤の優秀性を確め得た。

4) 脂肪乳剤注入によつても、単なる熱傷によつてもミクログリアの増殖の程度は同じである。即ちミクログリアの増殖は主として機械的刺激によつておる。

5) 脳内に注入された脂肪もミクログリアによつて食喰される。脂肪の食喰程度は脂肪注入の場合の方が、脳熱傷の場合よりも始めの1~2日は高度であるが、其後は両者殆んど同程度となる。

6) 銀染色の後脂肪染色を行つても、脂肪染色の後銀染色を行つても脂肪の染色の程度は同一である。

文 献

- 1) Sasaki, S.: Experimental studies on phagocytes in the brain. *Folia Psychiat. et Neurol. Jap.*, **9**, 283-303, 1955.
- 2) 日笠頼則等：経静脈性脂肪輸入に関する研究。日外宝, **21**, 1~13, 1952.
- 3) 日笠頼則：脂質乳剤を以てする脂質代謝並にその栄養学的意義についての研究。最新医学, **13**, 82, 1958.
- 4) 麻田栄：静脈内脂肪輸入に関する組織学的研究。日外宝, **22**, 91, 1953.
- 5) 井戸信一：脳内貪食細胞，特にミクログリアのカルミン貪食の態度について。（本誌掲載）
- 6) Struwe, R.: Über die Fettspeicherung der drei Gliaarten. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, **100**, 450, 1926.
- 7) Metz, A.: Die drei Gliaarten und der Eisenstoffwechsel. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, **100**, 428, 1925.
- 8) 猪原清：家兎及犬の脳栓塞に因る臨床的所見並に神経組織変化の実験的研究。金大十全会雑誌, **37**, 618, 1932.

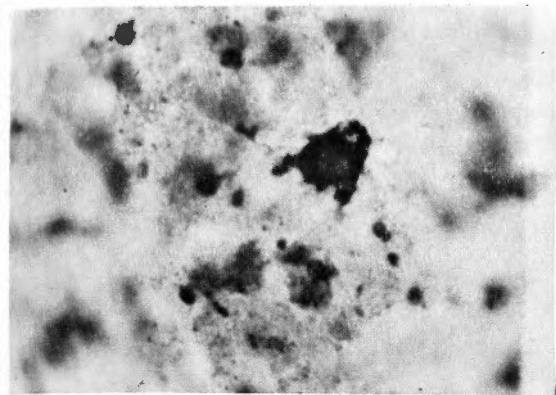


Fig. 1 脂肪乳剤注入後24時間，脂肪を食喰せるミクログリア。

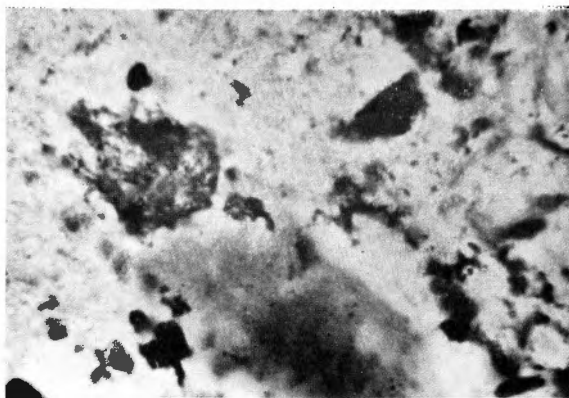


Fig. 2 脂肪乳剤注入後2日，脂肪を食喰し変化するミクログリア。Cは穿刺中心部。

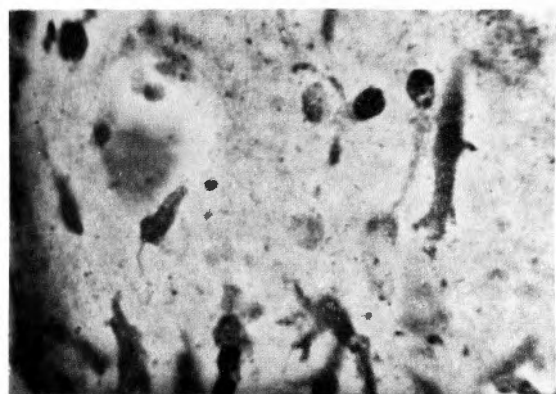


Fig. 3 熱刺傷後2日，脂肪を食喰せるミクログリア。

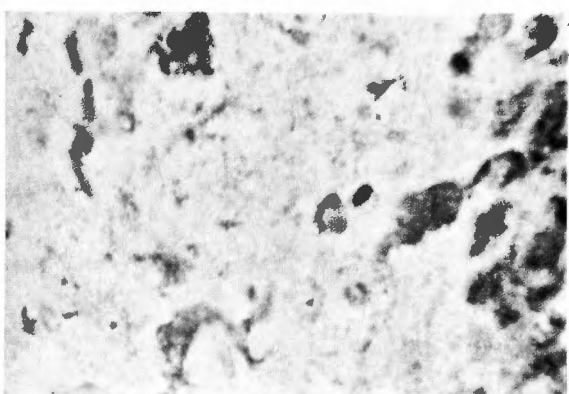


Fig. 4 脂肪乳剤注入後3日，脂肪を食喰せるミクログリア。

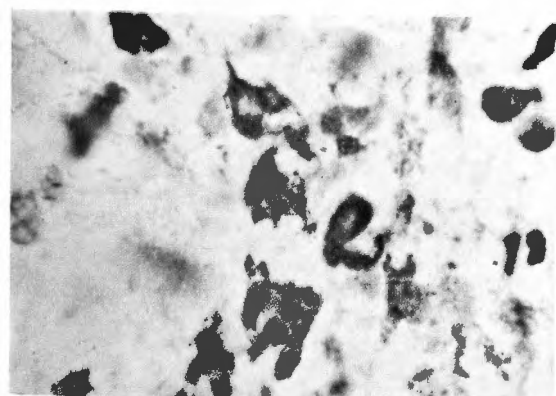


Fig. 5 熱刺傷後3日，脂肪を食喰せるミクログリア。

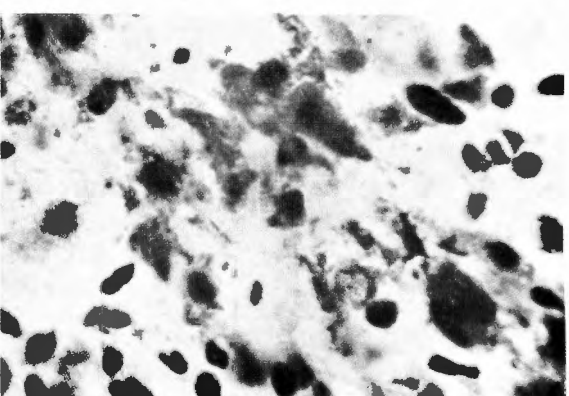


Fig. 6 熱刺傷後4日，穿刺中心部に出現せる強度に脂肪を食喰せる細胞群。