

Klinefelter 症候群における睾丸間細胞の電子顕微鏡的観察

倉敷中央病院泌尿器科
高山秀則ELECTRON MICROSCOPIC OBSERVATIONS OF
TESTICULAR INTERSTITIAL CELLS IN
KLINEFELTER'S SYNDROME

Hidenori TAKAYAMA

From the Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

Testicular biopsy was performed in two cases of XXY and one case of XX/XXY Klinefelter's syndrome, and electron microscopic observation was made in regard to the interstitial cells.

Smooth surfaced endoplasmic reticula were abundantly seen in cytoplasm, while rough surfaced endoplasmic reticula were sparsely seen.

Intensely osmiophilic lipochrome pigments were more abundantly found scattered in the cytoplasm than in that of normal interstitial cell.

Fibrillar materials consisting of 3 to 8 filaments with a regular cross striation were frequently seen and a hypothesis linking these structures with the formation of the crystalloid of Reinke is discussed.

緒 言

Klinefelter 症候群は1942年 Klinefelter ら⁹⁾ によって記載された原発性睾丸障害を伴う先天性異常であるが、その睾丸組織像はきわめて特徴的で、光学顕微鏡的に精細管の萎縮と完全なる硝子化を示すとされている。間細胞に関しては正常か、むしろ増殖の傾向を示すことが多いとされている。

間細胞が男性ホルモン、つまりアンドロジェンの分泌をおこなっていることは一般に認められた事実であり、Klinefelter 症候群においてアンドロジェン不足症状の著しいという点を考えるに、間細胞に形態的変化を生ずるであろうことは容易に想像されるところである。

ヒトの睾丸間細胞に関する電顕的観察は今までに Fawcett & Burgos⁷⁾, 近藤¹⁰⁾, 山田¹⁹⁾, 島山⁸⁾, 永野¹³⁾, de Krester⁶⁾, 吉田ら²⁰⁾ などの報告があり、間細胞腫に関しては Cervós-Navarro ら³⁾, 村上ら¹²⁾, Beals ら¹⁾, 間細胞過形成に関して高山¹⁷⁾ の報告があるが、Klinefelter 症候群における間細胞の電子顕微

鏡による記載は著者の知る限り、Smithら¹⁶⁾の報告よりほかにはないように思われる。著者は3例のKlinefelter 症候群における間細胞を電顕的に観察したので報告する。

材料および方法

男性不妊患者のなかから見いだした33歳2例、34歳1例の計3例が対象であり、性染色体構成はXXY 2例、XX/XXY 1例で、尿中ゴナドトロピンは全症例ともに48単位以上であった。

Hotchkiss によって考案された方法に準じて睾丸生検をおこない、採取した組織片は2分し、一方を光顕用組織とし、他方は電顕用に Caulfield 法²⁾に準じて、ペロナール酢酸バッファーにて pH 7.4 に緩衝した1%オスミウム酸液に蔗糖を加えた固定液に入れ、氷室内で 0~4°C で1.5~2時間固定、エタノール系列にて脱水を経て、Luft 法¹¹⁾により Epon 812 にて包埋をおこなった。超薄切片の作製には Porter-Blum 超ミクロトームを使用し、飽和酢酸ウラニウムおよび Reynolds 法¹⁴⁾による鉛染色の二重染色をおこない、

日立 Hu-11 A および Hu-11 D 型電子顕微鏡にて観察した。

観 察 結 果

光学顕微鏡の所見

3 例ともにほぼ同様の所見が認められ、精細管は萎縮、硝子化し ghost tubule の状態を呈している。間質は一般に疎に配列した間細胞が認められ、部位的に間細胞が密集して増生しているところもみられる。間細胞には胞体が明調で空胞化した細胞と好酸性の胞体でほぼ円形の核を有する細胞が大部分を占め、ことに後者の好酸性細胞は密集して存在する傾向にある。

電子顕微鏡の所見

光顕的に間細胞の状態は 3 例ともにほぼ同様であったが、その微細構造においてもほぼ同様の所見を呈しており、染色体構成による相違を認めなかった。

間細胞の胞体は一般に不規則なる多角形を呈し、細胞間にはところどころに interspace を認めることが多く、この部位では偽足様あるいは絨毛様の細胞質突出がみられる。

核は円形あるいは楕円形であることが多く、平滑な輪郭を示すが、なかには浅い不規則な陥入を有するものもある。核小体はよく発達しており、核質は繊細な顆粒状の chromatin 物質が均等に分布している。

Golgi 装置はあまりよく発達していないが、核の近くに存在し、Golgi 膜、Golgi 空胞およびそれらを取り巻く Golgi 小胞から成っている。小胞の内腔には分泌物の貯留すると思われる像は認められない。

間細胞で最も特徴的といえるのは小胞体が著明に発達していることであるが、これらの症例においても小胞体が著明に発達しており、細胞質の大部分を占めている。小胞体のなかでもほとんどすべてが滑面小胞体で、しかも小胞状のものが大部分であるが、管状のもの、嚢状のものも認められる。小胞体の分布は全く不規則であるが、細胞により形態的に小胞状のものは小胞状のものばかりで細胞質が占められ、管状のものは管状のものばかりで占められる傾向が多い。もちろん、小胞状、管状、嚢状の混在を認めるが、この場合は前述したごとく小胞状のものが大部分を占めている。また、小胞状小胞体の分布する細胞はその分布が密であるものと疎であるものとが認められる。小胞体の内容は一般に空虚であるが、電子密度の低い均等な物質で満たされたものも少なからず存在する。

粗面小胞体を認めることは少ないが、存在する場合には拡張した嚢状のものを認めることが多い。

糸粒体の形態は円形、楕円形、長桿形が多いが、不

定形のものも認められる。

クリステは一般に数が少なく、内膜に対して垂直にヒダ状に突出している場合が多く、しかも短小で辺縁部に認められることが多い。また、クリステの数多くのものが接触して存在する傾向が非常に強い。ことに小胞状小胞体が疎に分布する細胞では糸粒体の大きさの不同が目立ち、しかもそのクリステが相接してみられることがほとんどである (Photo 2)。以上のほか内膜に平行に並んだクリステや、方向不定のもの、管状のものなども認められる。しかしながら間細胞過形成の間細胞で高山¹⁷⁾が記載したとき loop を形成するもの、同心円状にうずを巻いた状態のものはみられない。

糸粒体基質は明調で広く拡大しており、基質内に電子密度の高い intramitochondrial granule を少数認め、若干の糸粒体には lipid droplet と思われる顆粒を含んでいるものがある。

そのほか、この症例の間細胞に特徴的であるともいえるが、種々の大きさの μ 単位の封入体が多数認められることである。その形態は多くは円形や楕円形を呈しているが、複雑な形を呈するものもある。構造は一般に 2 成分から成っている。つまり、強オスミウム好性の微細顆粒状の物質とこの物質の中に囲まれて円形の均等物質が 2~4 コ含まれた状態になっている。もちろん、微細顆粒状物質からのみ成るものもあり、またほとんどが円形の均等物質で占められた封入体も認められる。この均等物質はおそらく lipoid と思われ、かかる封入体は構造から判断して lipochrome 顆粒と考えられる (Photo 1)。

以上のほかにさらに特徴的といえるのは糸状構造物が胞体内に著明に増加して存在することである。この構造物はすべての間細胞に認められるのではないが、ほとんどの間細胞にみられ、不規則な配列にて細胞質内に分散している。しかしながら細胞によってはこの糸状構造が広い領域にわたり密集して存在することがあり、このような糸状構造の密集領域内には他の細胞内形成成分は全く認められず、細胞質辺縁部に圧迫された状態で、糸粒体や小胞体などが存在している (Photo 6)。これらの糸状構造は長さが 1μ までのもので、幅は $0.1 \sim 0.2 \mu$ で、長軸にたがいに平行に走る 3~8 本の filaments から成り、この filament 間の間隔は約 $200 \text{ \AA}$ で、この糸状構造の長軸に対して垂直に約 $150 \text{ \AA}$ の間隔で横縞が認められる。また、この構造物の横断面と思われる像では内容が中空な microtubule 様構造の集束として認められる (Photo 3~5)。

このような糸状構造が異常に増加しているのに反し、間細胞の特徴といえる Reinke の crystalloid を認め

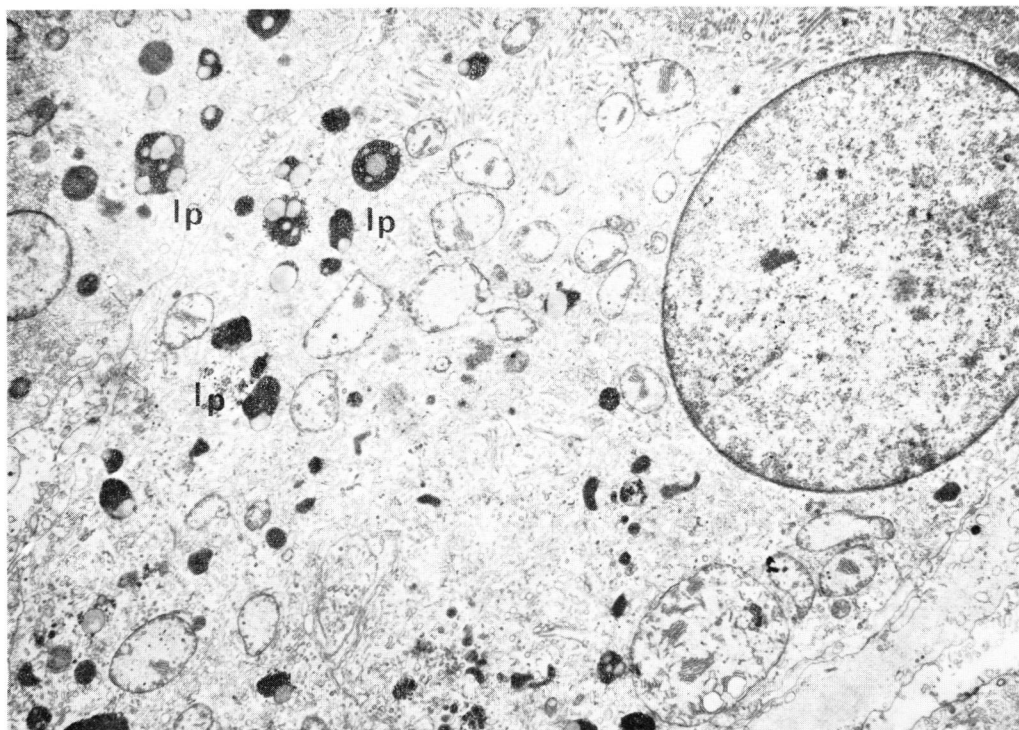


Photo 1. 間細胞の一断面、核は円形で、胞体中には小胞状滑面小胞体がよく発達し、明調で拡大した糸粒体を認める。強オスミウム好性の lipochrome pigment (lp) が散在している。×7,500

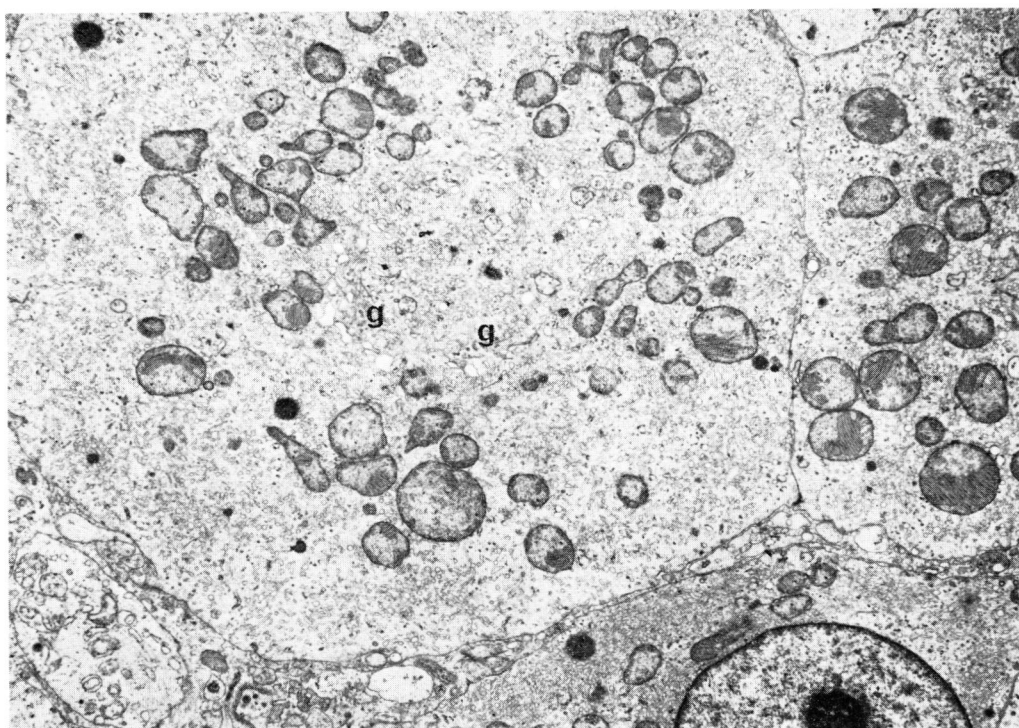


Photo 2. 小胞体分布の疎な間細胞。細胞の中央部に Golgi 野(g)がよく発達し、その周囲に大小異なる糸粒体が豊富に分布している。このような糸粒体のクリステはたがいには接して存在する傾向にある。×6,000

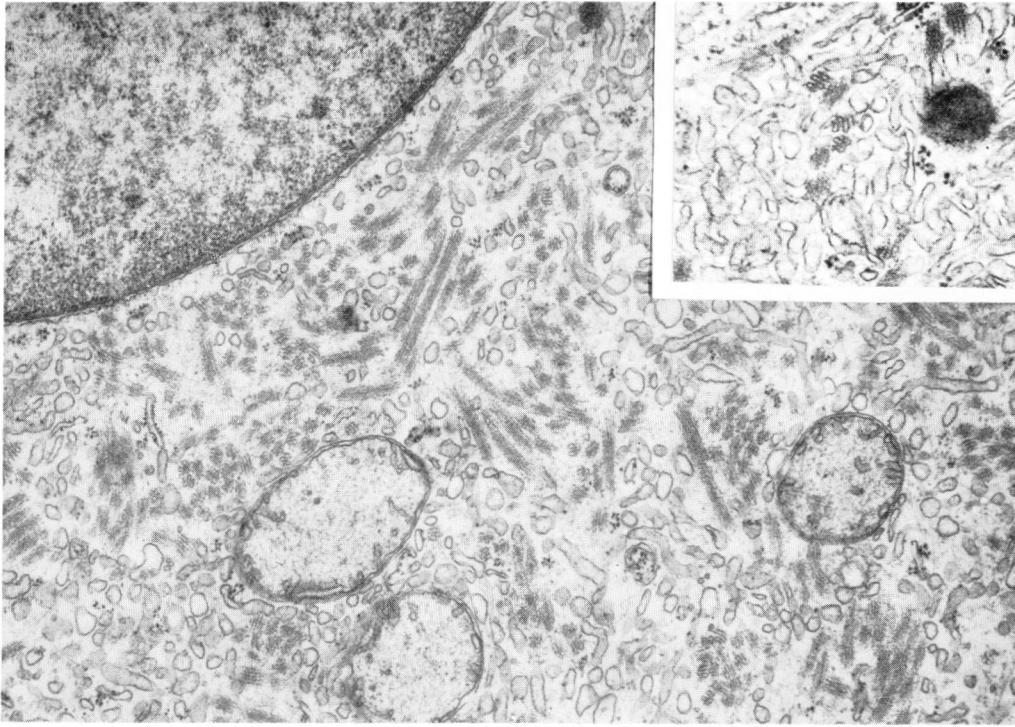


Photo 3. 糸状構造の分布状態。胞体中に糸状構造が全く不規則に分散している。×25,000

Photo 4. (挿図) 糸状構造の横断面拡大像, microtubule 様構造の集束より成っているように思われる。×45,000

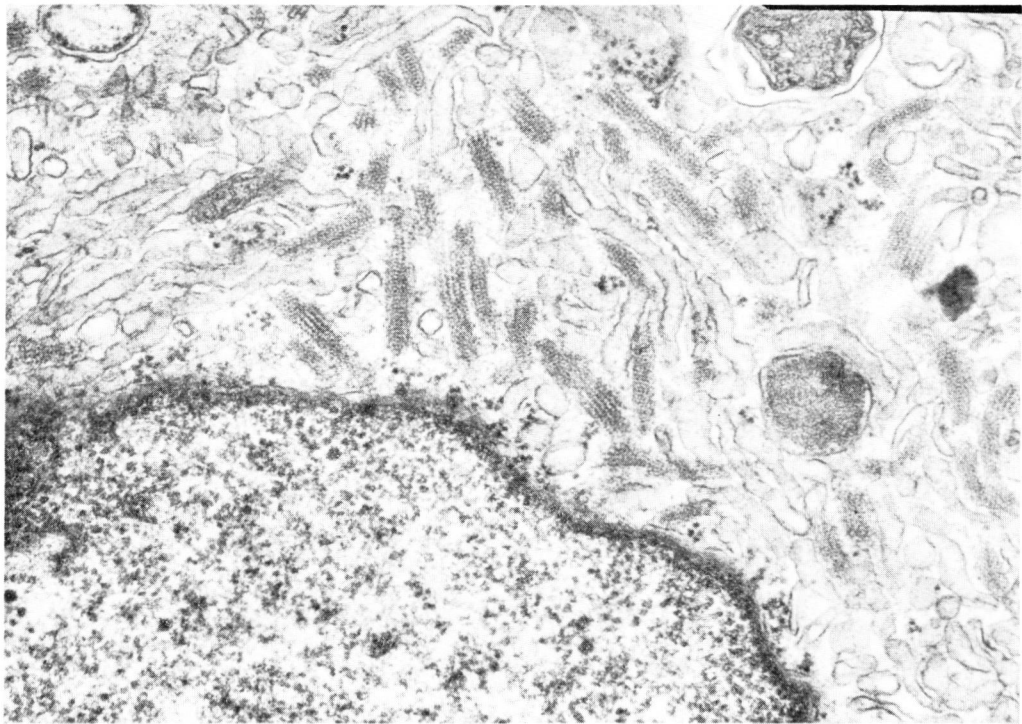


Photo 5. 糸状構造の縦断面強拡大像, 約 200 Å 間隔で平行に走る filaments から成り, 横には約 150 Å 間隔にて縞を認める。×50,000

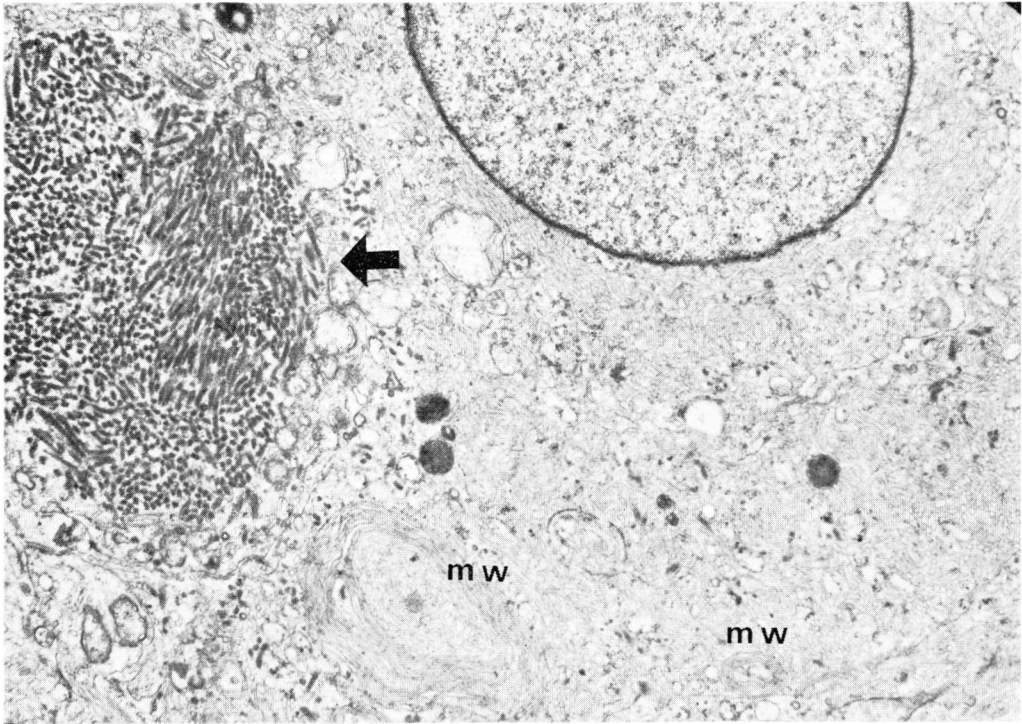


Photo 6. 間細胞の断面。胞体中に小胞状、管状、嚢状の滑面小胞体が混在して著明に発達している。小胞体と密接な関係のある membranous whorl (mw) が2コみられる。左側には糸状構造が密集して、広範囲に胞体内を占めている間細胞（矢印）がみられる。×12,500

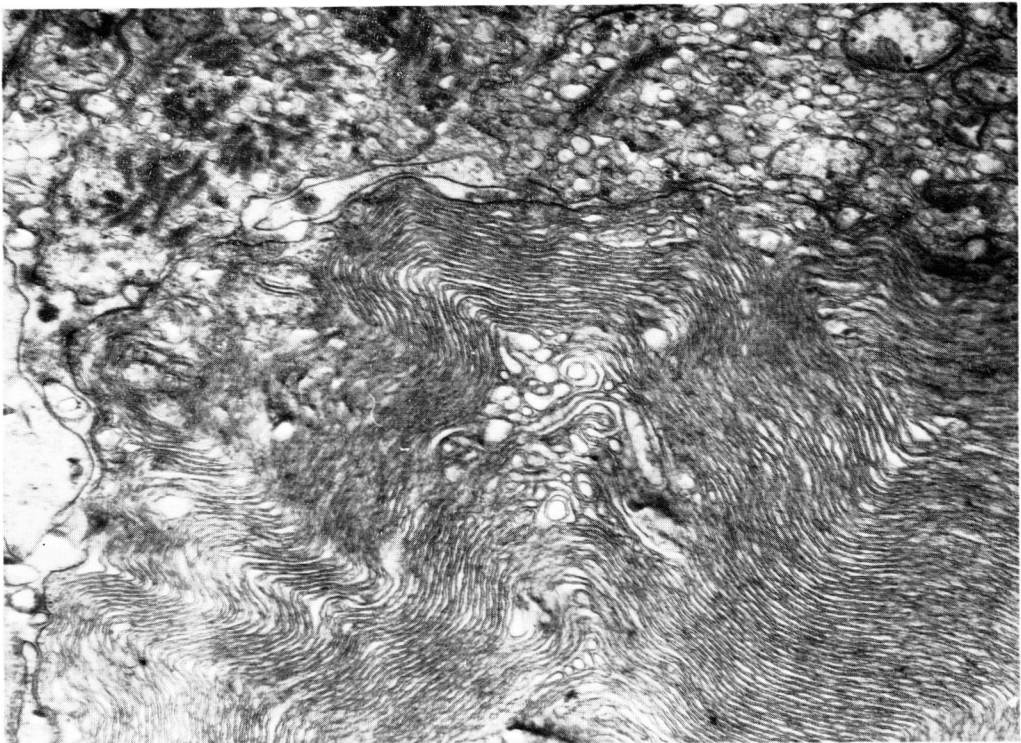


Photo 7. Membranous whorl の一断面。2枚の平行な膜が何10層にもうずを巻いて形成された異常に大きなもので 10μ にも達する。×20,000

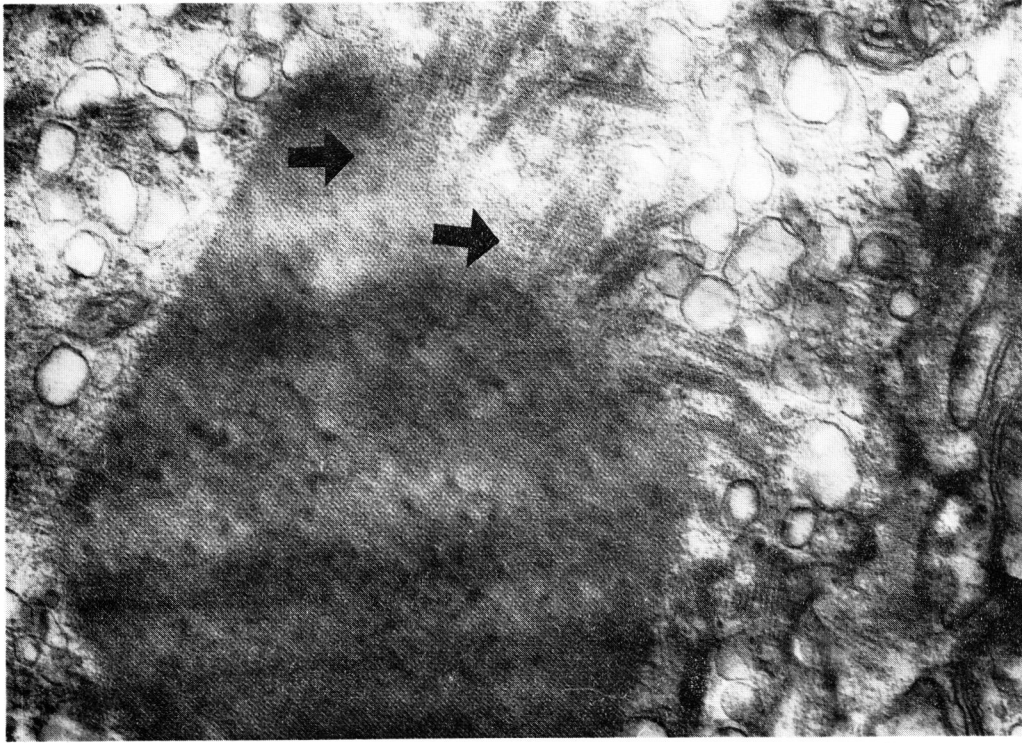


Photo 8. Reinke の crystalloid の一断面. ただ1つ認められた crystalloid で, 非常に興味あることは断端部で糸状構造と連続している像を認めることである (矢印). $\times 46,000$

ることはつぎに述べる例外を除いて皆無であった。つまり, XXY の1例において観察しえた範囲ではただ1つの Reinke の crystalloid を証明し, しかもこの crystalloid と前述した糸状構造が連続している像が認められた (Photo 8)。このことから Reinke の crystalloid と糸状構造は密接な関係があるものと推察される。

最後に興味ある構造として membranous whorl が細胞によってはみられることで, これは胞体の周辺部に存在し, しかもいくつかの細胞が集合している状態のものに認められる傾向がある (Photo 6)。この構造は2枚の並行した膜が同心円状にうずを巻いて形成され, ところどころで膜同志が融合している個所も認められ, 中心部および周辺部は拡大して嚢状となることが多く, また, 外周辺部では小胞体に連絡している像が認められる。大きさは一般に $2\sim 3\mu$ で, うずの数も少ないが, 大きいものでは何10層にもうずを巻いて 10μ にも達するものがある (Photo 7)。

考 察

光学顕微鏡的には間細胞は正常か軽度増生した部位が認められる程度の変化であったが, 電子顕微鏡的に

は記載したような種々の微細構造の変化を認めた。

ステロイドを産生する細胞には滑面小胞体がよく発達していることは共通の特徴であるといわれ, Leydig 間細胞では androgen 生合成の主要場所であることは諸家により報告されている。しかしその形態が小胞体なのか, 管状なのかは明確にされておらず, Christensen⁴⁾, Christensen & Fawcett⁵⁾ は小胞体の滑面小胞体は固定時の人工産物であろうと推論しており, Schwarz & Merker¹⁵⁾ は小胞状と管状の滑面小胞体の形態的变化は細胞における生理学的変化であろうと述べている。著者の症例の間細胞では小胞体のものが多いが, 管状のものもけっして少なくなく, また同一細胞においても小胞状と管状のものが混在して認められることなどから, やはり小胞状, 管状の形態は細胞における機能的変化による順応性変形と考えられる。

糸粒体は一般に容積が大きく, 基質は明調で拡大しており, クリステは辺縁部に疎に存在している。このような膨大した形の糸粒体は Fawcett & Burgos⁷⁾ や永野¹³⁾ は標本作成時の人工産物であろうと推論しているが, Wilke & Schuchardt¹⁸⁾ のラットにおける下垂体切除の実験, つまり下垂体切除ラットでは糸粒体は縮小し, 基質が濃縮して, 内膜は crista 型が支配的

となり、このラットに choriogonadotropin を注射すると糸粒体は容積が拡大し、基質は明調となり、内膜は tubulus 型に移行するという。この実験から推察するに本症例の明調拡大した糸粒体は必ずしも人工産物によるものではなく、間細胞の活動性を意味するものと考えられる。

小胞状小胞体が疎なる分布の細胞において大小不同の糸粒体が存在し、しかもクリステが密集密着してみられる状態のものがあるが、このような状態がいかなる細胞活動のものであるかはわからない。ただこのような細胞は間細胞過形成において高山¹⁷⁾が報告したものに類似している。このことから間細胞増生による糸粒体変化と考えられる。以上のほか、若干の糸粒体にはその基質内に lipid droplet と思われる顆粒がみられたが、同様の顆粒は山田¹⁹⁾が若年者の、吉田²⁰⁾が老人の、Cervós-Navarro³⁾ が間細胞腫の間細胞で報告しており、また、高山¹⁷⁾は間細胞過形成の間細胞で高頻度に見いだされることを報告し、糸粒体の lipid への転換を意味するものではないかと推論した。

平行に走る filaments から成る糸状構造が多くの間細胞において存在し、ある細胞では散在性に、ときには広範な胞体に密集して占領しているのが認められる。同様の構造物は山田¹⁹⁾、畠山⁸⁾、de Krester⁶⁾ が成人の間細胞に、村上¹²⁾が睾丸間細胞腫の間細胞に、高山¹⁷⁾ が間細胞過形成の間細胞に、Smith ら¹⁶⁾ が Klinefelter 症候群での間細胞に観察している。しかし、この名称に関しては cross-striated fibrous structure (山田¹⁹⁾)、fasciculate structure (畠山⁸⁾)、crystalline tubular inclusion (de Krester⁶⁾)、fibrillar material (Smith ら¹⁶⁾)、带状構造物 (村上¹²⁾)、糸状構造 (高山¹⁷⁾) などがあり、統一しておらず、またその微細構造も明確にされていないが、いく本かの filaments 様構造から成り、これらに横に走る縞を有するというのが共通の所見である。この構造物の機能に関しては全く不明であるが、山田¹⁹⁾は Reinke の crystalloid の形成になんらかの役割をなすものではないかと述べている。本観察において1例にのみ Reinke の crystalloid と連続および密接している糸状構造を認めたが、この一枚の写真のみから断定を下すことはできないとしても、山田のいうように Reinke の crystalloid の形成に密接な関係があるものと推察される。また、本症例において観察しえた範囲では1本の Reinke の crystalloid を認めたのみで、他に全く見いだせなかったことは糸状構造が高頻度に存在することと考えあわせ、やはり糸状構造と crystalloid とが密接な関係を有していると考えたい。

Smith ら¹⁶⁾ は Klinefelter 症候群において、左除睾術をおこない、左睾丸間細胞には Reinke の crystalloid が存在したが、この除睾術後に androgen 療法をおこなった右睾丸間細胞には crystalloid は認められなかったと述べ、この crystalloid の存在は、ある gonadotropin level に依存するのではないかと推論している。しかし著者の観察では前述したごとく Reinke の crystalloid はただ1例の、しかも1コしか認められなかった。

結 語

性染色体構成 XXY 2例、XX/XXY 1例、計3例の Klinefelter 症候群の患者に対して睾丸生検をおこない、間細胞の電子顕微鏡的観察をおこなった。間細胞の微細構造は染色体構成が異なった症例も含めて3例ともに共通の所見であった。

間細胞の細胞質には小胞状の滑面小胞体が著明に発達しており、小胞体と密接な関係があると思われる membranous whorl も認められた。糸粒体はその基質は明調で、広く、クリステは一般に数が少なく短小で、辺縁部に認められることが多い。このような形態はかならずしも人工産物でなく、間細胞の活動性を意味するものと思われる。

正常間細胞に比べ、細胞質内には強オスミウム好性微細顆粒と lipid と思われる物質とから成る lipochrome 顆粒の存在が目立った。

特異な構造として糸状構造が著増し、ときには胞体内の大部分を占める像を認めたが、Reinke の crystalloid は1つを除きほかに見いだすことができなかった。また、この crystalloid と糸状構造とが密接な関係にあると思われる像を観察した。

稿を終るにあたりご指導を賜った元京都大学医学部泌尿器科加藤篤二教授ならびにご校閲を賜った京都大学医学部吉田修教授に深謝いたします。またご協力いただいた京都大学病理学電子顕微鏡室藤岡満喜夫技師に感謝いたします。

文 献

- 1) Beals, T. F., Pierce, G. T. and Schroeder, C. F.: J. Urol., **93**: 64, 1965.
- 2) Caulfield, J. B.: J. Biophys. Biochem. Cytol., **3**: 827, 1957.
- 3) Cervós-Navarro, J., Tonutti, E. and Bayer, J. M.: Endokrinologie, **47**: 23, 1964.
- 4) Christensen, A. K.: J. Cell Biol., **26**: 911, 1965.
- 5) Christensen, A. K. and Fawcett, D. W.: Am. J. Anat., **118**: 551, 1966.

- 6) De Crester, D. M. : Z. Zellforsch., **80** : 594, 1967.
- 7) Fawcett, D. W. and Burgos, M. H. : Am. J. Anat., **107** : 245, 1960.
- 8) Hatakeyama, S. : Acta Path. Jap., **15** : 155, 1965.
- 9) Klinefelter, Jr. : J. Clin. Endocr., **2** : 615, 1942.
- 10) Kondo, I. : Jap. J. Urol., **53** : 869, 1962.
- 11) Luft, J. H. : J. Biophys. Biochem. Cytol., **9** : 407, 1961.
- 12) 村上正浩・ほか : 久留米医会誌, **30** : 309, 1967.
- 13) Nagano, T. : Gunma Sympos. Endocr., **2** : 19, 1965.
- 14) Reynolds, E. S. : J. Cell Biol., **26** : 911, 1965.
- 15) Schwarz, W. und Merker, H. J. : Z. Zellforsch., **65** : 272, 1965.
- 16) Smith, B. D., Leeson, C. R. and Bunge, R. G. : Invest. Urol., **5** : 58, 1967.
- 17) 高山秀則 : 泌尿紀要, **14** : 89, 1967.
- 18) Wilke, G. und Schuchardt, E. : IV. Int. Kongr. f. Elektronmikroskopie Berlin (1958) : 388. Berlin, Springer, 1960.
- 19) Yamada, E. : Gunma Sympos. Endocr., **2** : 1, 1965.
- 20) 吉田豊茂・ほか : 久留米医会誌, **33** : 1584, 1970.

(1973年12月25日受付)