

性ホルモンに対するラット子宮内膜の超微構造的変化

〔Ⅱ〕 間質の変化

金沢大学医学部病理学第一講座 (主任: 梶川欽一郎教授)

上 島 半 治

(昭和50年1月29日受付)

性ホルモンの子宮内膜に及ぼす影響の超微形態学的研究の一環として、著者は第1報において上皮細胞の変化について報告した。本報は間質における変化について述べる。内分泌環境下における子宮内膜の変化のうち、上皮細胞の変化についてはこれまでかなり多数の報告があるが、間質の変化に関する研究は少なく^{1)~10)}、その知見は断片的である。estrogen は一般に結合組織細胞のコラゲン合成能を促進するといわれるが、細胞の構造的変化と細胞間マトリックスとの変化の対応は十分に吟味されていない。また、脱落膜細胞の起源についても意見が分れている^{8)~12)}。内分泌環境における結合組織の基礎的な応答を解明するため、estrogen および progesterone 投与による子宮内膜の間質の変化を経時的に観察した。

実験材料並に方法

実験材料および電顕試料の作製については、第1報におけるものと同一である。

実験成績

ラット子宮内膜の間質は腔上皮に近い部分では細胞成分が多くコラゲン線維は少ないが、筋層に近い部分ではコラゲン線維は密に配列する⁷⁾¹³⁾。性ホルモンの影響は腔上皮に近い部分においてより顕著に現われるので、本研究では主としてこの部分を観察の対象とした。

I. 去勢群

去勢ラット子宮内膜の間質には間質細胞とコラゲン線維が密集している (写真1)。間質細胞は小器官の発育が乏しく、コラゲン線維束の間に細長い突起をのばしている。この細胞はクロマチンの多い楕円形の核を有し、原形質には少数の遊離リボソームが散在す

る。糸粒体に接近して少数の粗面小胞体が存在し、処々限局性の拡大を示す。ゴルジ装置は小さく、主として小胞と層板から成る。時々dense body、やcytosomeがみられる。脂肪滴は少ない。細胞表面には処々形質膜の肥厚を伴って基底膜様物質が付着している。このような間質細胞を後述のホルモン刺激によって変形した間質細胞と区別するため、便宜上去勢型の間質細胞と呼ぶことにする。

毛細血管の腔は狭く内皮細胞の丈は高い。内皮細胞は基底膜で包まれ、処々周細胞を伴っている。血管外側を取り囲むように細長い間質細胞が配列する。

上皮細胞基底面は薄い基底膜で包まれ、その外縁には間質細胞の突起が基底面に平行に並んでいる。

細胞間は密なコラゲン線維束で占められ、線維束の間には微粒子と網状フィラメントから成る礎質がみとめられる。

II. Estrogen 1回注射

去勢ラットに estrogen 2 μ g を注射し、経時的に観察すると、子宮内膜には水腫につづいて間質細胞の増殖がおり、3日後から次第に元の状態に戻る。この変化は連続的に進行するが便宜上、水腫期、増殖期および回復期に分けて記載する。

1. 水腫期

estrogen 注射後4時間から間質の水腫が次第に増強し、注射後12時間で頂点に達する。間質の水腫は拡大した細胞間に絮状物質の沈着としてみとめられ、同時に礎質の構造は速やかに消失する。コラゲン線維は疎散し、次第に減少する (写真2, 3)。

毛細血管は注射後1時間で拡張し、小胞の増加と細胞表面や側面の凹凸がおこる。この変化は水腫と共に強くなり、6時間以後では内皮細胞は扁平となり細胞相互の接着がゆるみ、基底膜は菲薄になる (写真2)。

Ultrastructural changes of the rat endometrium in response to sex hormones
〔Ⅱ〕 Changes of the stroma. Hanji Ueshima, Department of Pathology (I), (Director : Prof. K. Kajikawa), School of Medicine, Kanazawa University.

間質細胞は注射後1時間で細長い原形質に dense body や cytosome の増加を示す。4~6時間以後、間質の水腫が増強するに従って、間質細胞は円形化する。水腫の比較的少ない内膜の深部では細胞は互いに接触して増殖し、原形質には滑面小胞体と dense body が豊富で、核の陥凹部に広いゴルジ装置がみとめられる。水腫の著しい部分では細胞はクロマチンの多い円形の核を有し、原形質は水腫状に腫大し、少数のリボソーム、小胞、糸粒体、粗面小胞体および dense body が散在している(写真3)。形質膜が処々電子密度を増し、その表面に基底膜様物質が付着している。12時間では時々自家食胞様の複雑な内容をもつ cytosome がみられることがある。このように、水腫期の間質細胞は組織球に類似した構造的特徴を示すので、便宜上組織球型の間質細胞と呼ぶことにする。

上皮細胞基底面は凹凸を示し、lamina lucida の拡大と、基底膜の外縁に増加する架状物質のため、基底膜はうすくなり、その輪郭が不明瞭となる(写真4)。

2. 増殖期

estrogen 注射後16時間を過ぎると、間質の水腫は次第に減少し始め、間質細胞の変形と共にコラーゲン線維と礎質が新生される。

注射後16時間では細胞間にまだ架状物質が残っており、水腫状に腫大した間質細胞には大型の cytosome の増加がみとめられることがある(写真5)。しかし、大部分の間質細胞は突起によって互いに連なる細胞としてみとめられる。これらの細胞はクロマチンの多い楕円形の核を有し、原形質には遊離ポリソームと小型の粗面小胞体の増加が目立つ(写真6)。糸粒体も増加し、広いゴルジ装置が形成され、時々中心小体と繊毛がみられる。ゴルジ装置の近くに多房体が見られることがある。dense body は少なく、脂肪滴はほとんどみとめられない。細胞相互の接触面は“tight junction”様の構造がみられ、また処々肥厚した形質膜に基底膜様物質が付着している。

このような間質細胞は組織球型の間質細胞と次に述べる線維芽細胞型の間質細胞との中間の形態を示すもので、中間型の間質細胞と呼ぶことにする。

上皮細胞に接近する間質細胞は上皮基底面に向かって突起を出し、増加した上皮基底膜との間に基底膜様の無定形物質の沈着がみられる(写真6)。

毛細血管の腔は狭く、内皮細胞は腫大し、リボソームと粗面小胞体の増加がみられ、細胞は互いに“tight junction”によって密に接着する。基底膜は不規

則な肥厚を示す。

24~36時間では間質の水腫の減退と共にコラーゲン線維と礎質を構成する網状フィラメントの増加がみとめられる。同時に中間型の間質細胞は次第に延長した紡錘型の細胞に変る(写真7, 10)。核はクロマチンに富み核小体は明瞭で、原形質には管状粗面小胞体とポリソームの増加が目立つ。小胞腔は中等度の電子密度の無定形物質で満たされる。核周囲には層板、小胞、空胞から成る広いゴルジ装置が発育し、時々中心小体や繊毛がみられる(写真8)。糸粒体は粗面小胞体に接近して増加する。dense body はほとんどみられない。少数の脂肪滴が存在する。

注目すべき所見は細胞表面にしばしば無定形物質と microfibril の集積がみとめられ、細いコラーゲン線維の新生が伴われることである(写真10)。このような細胞は形態学的に線維芽細胞に類似するので、線維芽細胞型の間質細胞と呼ぶことにする。線維芽細胞型の間質細胞の間に少数の組織球型、または中間型の間質細胞が存在し、原形質には様々な大きさの cytosome がみとめられる。

上皮細胞基底膜の外縁と線維芽細胞型の間質細胞との間には多量の基底膜様物質が沈着し、その周辺に多数の細線維が付着している(写真9)。

48~60時間では細胞間のコラーゲン線維と礎質の増加が目立ってくる。線維芽細胞型の間質細胞ではポリソームをつくることなく、リボソームが遊離状に原形質にびまん性に分布し、粗面小胞体の減少と拡大がみられ、次第に去勢型の間質細胞に類似した形態を示すようになる。時々自家食胞様の複雑な内容から成る大きな cytosome が含まれている。内膜の深部ではこの細胞は更に萎縮状を呈し、去勢型の間質細胞に変る(写真11)。

3. 回復期

注射3日以後には間質細胞は内膜深部ではほとんど去勢型の間質細胞に戻るが、腔上皮の側ではなお中間型を示すものがみられる(写真12)。これらの細胞も7日以後にはリボソームと粗面小胞体の減少と共に次第に去勢型の細胞に変る。しかし、一般に腔上皮側の間質細胞の回復は遅く、注射後10日目でも上皮細胞に接近した中間型の間質細胞に遭遇することがある。細胞間マトリックスは3日以後にはほとんど元の状態に回復し、多量のコラーゲン線維束とその間を占める網状フィラメントをみとめることができる(写真13)。

上皮細胞基底膜の回復はおくれる。注射後10日を過ぎても上皮細胞基底面の突起が多く、基底膜の層状化や、間質細胞と基底膜との間の無定形物質の集積が残

っている。

III. Estrogen 連続注射

estrsgen を連日3～5日注射した動物では、毛細血管内皮細胞の腫大と間質細胞の増加がみられる。間質細胞のうち優勢な細胞は組織球型の細胞で、細胞は互いに接触していることがまれではない。接触面は処々 "tight junction" 様の構造がみられる。原形質には滑面小胞体が多く、管状粗面小胞体、dense body または cytosome が散在し、広いゴルジ装置の中に時々中心小体や繊毛がみつめられる(写真14)。そのほか中間型および線維芽細胞型の間質細胞にも遭遇する。細胞間は密なコラーゲン線維束で占められる。

estrogen 連続注射10日目には細胞間に軽度の水腫とコラーゲン線維の疎散がみられる。間質細胞の反応は複雑で、線維芽細胞型、組織球型および中間型が様々な割合で混在してみられる(写真15)。毛細血管は拡大し、内皮細胞の表面には凹凸が多く、基底膜の肥厚がみられる。

IV. Progesterone 注射

progesterone 連続5日間注射では内膜深部では去勢群とほとんど同様であるが、腔上皮の側では、間質細胞の原形質は広くなり、幼若な組織球型の細胞の形態を示す。細胞表面に陥入がみられ、原形質にはポリゾームの増加と共に粗面小胞体が軽度に増加、拡張する。粗面小胞体に接して糸粒体が存在する。ゴルジ装置が肥大し、少数の多房体や dense body が散在性にみつめられる。

細胞間には礎質が軽度に増加する。上皮細胞基底膜と間質細胞との間には基底膜様物質の集積がみられる。

連続10日間注射では、細胞間には水腫状を呈し、コラーゲン線維が疎散する(写真16)。しかし、間質水腫は estrogen 注射の場合に比べて軽度である。間質細胞は内膜の深部では粗面小胞体の軽度の増加があるほかはほとんど去勢型の形態を保っている。これに対して腔上皮側では様々な分化の段階を示す組織球型の間質細胞がみつめられる。未分化な細胞は大型の円形核を有し、核小体が明瞭で、原形質は狭く、遊離リボソームに富み、小器官の発育は乏しい。やゝ成熟した細胞では核小体の明瞭な楕円形の核を有し、原形質は広くなり、糸粒体に接して細管状の粗面小胞体が発育する。核周辺には小胞と層板からなるゴルジ装置が存在し、時々中心小体が見られる。さらに分化した細胞では核は陥凹を示し、広い原形質に滑面小胞体の増加が目立ち、粗面小胞体や少数の dense body が散在

する。核周辺には空胞の多いゴルジ装置がみられる(写真16)。その他拡大した粗面小胞体をもった細長い間質細胞が様々な割合で混在している。この細胞は去勢型の細胞に類似するが、未熟型の細胞に比べて原形質が広く、多少とも小器官の発育が良好で、拡大した粗面小胞体が目立つ(写真16)。細胞表面には処々 microfibril を含む無定形物質の集積が伴われる。

連続20日間注射では腔上皮に近い部分の間質細胞の肥大と増殖が顕著となり、前脱落膜細胞に変化する。細胞は広い原形質を有し、突起によって互いに接触し、網状配列を示す(写真17)。細胞の接触面にはしばしば "tight junction" 様の構造がみられる。核は楕円形でしばしば1～2個の著明な核小体が見られる。原形質は粗面小胞体の拡大、ポリゾームの減少、空胞状の滑面小胞体とゴルジ空胞の増加のため、全般に淡明な空胞状の構造を示す。dense body や cytosome は少ない。グリコゲンは見とめられない。細胞表面には処々基底膜様の無定形物質が沈着し、形質膜の肥厚が伴われる。細胞間は狭く、礎質が増加し、コラーゲン線維は相対的に減少する。毛細血管は拡張し、腫大した内皮細胞には、滑面小胞体とゴルジ装置の発育が目立つ(写真17)。

上皮細胞の基底面は突起に沿って基底膜で被われ、間質細胞との間に基底膜様の無定形物質の集積がみつめられる。

内膜の深部では間質細胞の変化は乏しく、去勢型細胞に類似する。これらの細胞は紡錘形または細長い細胞としてみつめられ、細胞はコラーゲン線維を含む水腫状の礎質で隔てられる。核は楕円形で狭い原形質には遊離リボソームが多く、拡大した粗面小胞体とそれに接して糸粒体が散在性に存在する。核周辺に小さなゴルジ装置が位置する。少数の dense body, cytosome および多房体が見とめられることがある。しかし、腔上皮側に近づくに従って、リボソームの減少およびゴルジ装置や小胞体の空胞化がおり、前脱落膜細胞との間に様々な中間型をみることができる。

連続35日間注射後には前脱落膜細胞の形成はみつめられない。腔上皮側の間質細胞は突起をもって互いに連るが、原形質には遊離リボソームがびまん性に分布し、糸粒体に近接して拡大した粗面小胞体が見られる(写真18)。時々少数の dense body が存在する。細胞表面にはしばしば基底膜様物質が付着し、細胞接触面には "tight junction" 様の構造がみつめられる。前脱落膜細胞のような空胞状の小胞体やゴルジ空胞の増加はみられず、細胞の構造は20日間注射の内膜深部の間質細胞に類似している。細胞間はコラーゲン線

維が少なく、水腫状の礎質で満たされる。

内臓深部では間質細胞は去勢型の細長い細胞としてみとめられ、細胞間はコラーゲン線維束で占められる。

考 察

1. 間質細胞の一般的性状

子宮内臓の間質細胞は胎生期の Müller 管に由来する間葉細胞であるとされる¹⁴⁾。種々のホルモン環境下では複雑な形態学的変化を示すが、去勢ラットでは小器官の発育の乏しい細長い細胞としてみとめられる。性ホルモンの刺激が少ないと思われる環境、例えば、estrogen 1 回注射の増殖期後期から回復期(写真11)、progesterone 注射の内臓深部の間質および progesterone 35日間注射(写真18)では間質細胞は細長い原形質にびまん性にリボソームが分布し、拡大した粗面小胞体が散在し、去勢型の間質細胞との間に様々な移行をみることができ、このような形態を示す細胞は非活動性の間質細胞と見なされる。このようなホルモン刺激の少ない状態の間質細胞は線維性結合組織の線維細胞と形態学的に類似し、estrogen によって線維芽細胞様の形態に変わり、コラーゲン産生能力が顕現するので(写真10)、間質細胞は線維(芽)細胞と同類の細胞であるとする意見がある¹⁵⁾。しかし、性ホルモンの標的細胞として極めて敏感な反応を示すことは内臓間質細胞の顕著な機能的性質である。また、細胞の接触面に "tight junction" 様の構造がみられ、細胞表面に形質膜の肥厚を伴って基底膜様物質が付着し、原形質に脂肪滴が含まれ、また纖毛がみとめられる。これらは線維芽細胞にも多少とも見出される所見ではあるが、estrogen 環境下の間質細胞でははるかに高頻度に遭遇する。以上のような機能的および形態学的特徴から、徳岡⁴⁾の指摘するように、内臓間質細胞は一般の線維芽細胞とは別個の細胞として取扱うべきであろう。

間質細胞は種々の性ホルモン刺激によって著しい形態学的変化を示すことは多くの研究によって確かめられている³⁾⁻⁶⁾。本研究においても性ホルモンによって、粗面小胞体の発育した線維芽細胞型の細胞、ライソソーム様小体に富む組織球型の細胞、さらに空胞状の構造を示す前脱落膜細胞と、極めて多彩な変化がみとめられた。そこで、このような多彩な形態学的差異が同一の間質細胞の機能的表現によるのか、或いは元来機能の異った別種の間質細胞がそれぞれ増殖した結果であるのかという問題がおこる。この問題を純形態学的立場だけから解決することは困難であるが、前者の見解を支持するいくつかの証拠がある。第1に去勢動物

の間質細胞はほとんど総て同一の形態学的特徴を示すことである。第2に性ホルモン刺激によって変化する間質細胞の間に様々な中間型をみることができることである。例えば、estrogen 注射によって増殖する組織球型と線維芽細胞型の細胞、progesterone 注射によって増殖する前脱落膜細胞と組織球型の細胞、さらに既述のように、estrogen や progesterone 注射の後期にみられる非活動性の間質細胞と去勢型の細胞との間に様々な中間型がみられるのである。第3に上皮細胞や毛細血管を取り囲む間質細胞が、その位置で上述の種々な型の細胞に変化することである。これらの所見から、同一の間質細胞が機能的要求によって、様々な形態を示す細胞に変化し得るものと考えられる。

2. Estrogen による変化

estrogen 注射によっておこる内臓間質の主要な変化は、間質の水腫と間質細胞による細胞間マトリックスの形成である。この効果は estrogen の1回注射の場合に最も明瞭にみとめることができる。

estrogen が間質の水腫を発生させることはすでに知られた事実である¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。本研究においてみとめられた毛細血管の拡張、内皮細胞の滑面小胞体の増加および細胞間接合の弛緩は血管透過性の亢進を示唆するものと解釈される。この変化は estrogen 注射後4時間で始まり、間質水腫が最高となる12時間後までの間に次第に増強する。

水腫によっておこる細胞間マトリックスの変化として、礎質の網状フィラメントに代る架状物質の沈着、コラーゲン線維の疎散と減少、および基底膜の菲薄化と lamina lucida の拡大をあげることができる。網状フィラメントは固定剤によって凝集した礎質の hyaluronate や proteoglycan を表わしているものと見なされている¹⁹⁾。水腫がおこるとこれらの酸性ムコ多糖、特に hyaluronate に水分が結合し、また血漿蛋白が浸潤するため、礎質の酸性ムコ多糖の構造が変化し、網状フィラメントの代りに架状物質として現われるものと考えられる。水腫によってコラーゲン線維が機械的に疎散することは言うまでもないが、水腫の亢進と共に線維の数が減少することはコラーゲンの分解がおこっていることを示唆する。Wienke ら²⁰⁾はヒトの増殖期内臓において、間質細胞内にコラーゲン線維を含む空胞の存在を報告している。このような像は本研究では観察されなかったが、分解されたコラーゲン線維の貪食を示唆するものとして興味ある所見である。基底膜にもコラーゲンが含まれているので²⁰⁾、その菲薄化はコラーゲンの分解と関係があるかも知れな

い、lamina lucida の拡大はここに水腫液が侵入するためであろう。高度な間質水腫の場合に lamina lucida が水腫液の貯溜のため、水泡状に拡大することが観察されている²¹⁾。

estrogen によって間質細胞にも一定の変化がみられた。すなわち、間質の水腫と共に組織球型の細胞が増加し、水腫が消退するにしたがって、線維芽細胞型の細胞が優位を占めるようになる。estrogen の連続注射の場合は水腫の発現は目立たないが、間質細胞には同様な傾向の変化がみられ、その所見はヒトの増殖期内膜の所見とよく一致している⁸⁾。

estrogen 注射の初期にみられる組織球型の細胞における dense body や cytosome の増加は、水腫による細胞間マトリックスの崩壊産物の食処理を表わしているものと解釈される。水腫が増強するにしたがって細胞は円形化し、水腫状の原形質にしばしば自家食胞様の cytosome がみとめられる。このような変化は細胞の水腫性変性を意味するものであろう。

水腫の消退と共に、間質細胞の核にはクロマチンの増加と核小体の形成がおこり、原形質にはポリゾームと粗面小胞体が増加し、線維芽細胞に類似した形態に変わる。estrogen は間葉細胞ばかりでなく内膜上皮細胞^{22)~26)} (第1報参照) や平滑筋細胞^{327)~29)} においても核小体の増大と粗面小胞体の増加を誘発することが報告されている。これらの所見は estrogen の RNA および蛋白の合成に対する促進作用^{30)~34)} を反映しているものであろう。上述の間質細胞における変化は蛋白、特にコラーゲン合成の亢進を意味するものと考えられる。徳岡⁴⁾ は estrogen 注射によって、間質細胞に H³-プロリンの取りこみが増加することを観察している。本研究において間質細胞の表面に、細いコラーゲン線維を伴った無定形物質と microfibril の集積がみとめられたが、この像は増殖中の結合組織における所見と一致し³⁵⁾³⁶⁾、コラーゲンの新生を表わしているものと解釈される。同様な所見はヒトの増殖期内膜の間質細胞においても観察されている¹⁾。コラーゲン線維の増加と同時に礎質の網状フィラメントが再び出現する。礎質もまた線維芽細胞型の間質細胞から産生されるものであろう。これらの所見から、線維芽細胞型の間質細胞は水腫によって破壊された細胞間マトリックスの修復的役割を果すものと考えられる。

estrogen 1 回注射後 7~10 日目には線維芽細胞型の細胞はポリゾームと粗面小胞体の減少と共に次第に去勢型の間質細胞に変るが、この経過のかなり後期まで細胞表面におけるコラーゲン線維の新生が残っている。

この所見は間質細胞が生理的に内膜の細胞間マトリックスの形成と維持に関係していることを示唆している。

上皮細胞基底膜は既述のように水腫によって菲薄となるが、まもなく上皮細胞基底面からの突起に沿って多量の基底膜様物質の集積がみられる。基底膜構成成分は上皮細胞から分泌されるものと考えられるので²⁰⁾、この所見は estrogen による上皮細胞の基底膜を構成する蛋白合成の亢進に基くものであろう。しかし、基底膜構成成分が正常の構築を取るためには間葉細胞から産生されるコラーゲン線維の存在が必要であると云われる³⁷⁾。本研究においても線維芽細胞型の間質細胞は上皮細胞に向かって突起をのぼし、その周囲に基底膜様物質の沈着や細線維の形成がみられた。同様な所見は再生表皮細胞の基底膜の新生においても報告されている³⁵⁾。estrogen 注射によって増殖した線維芽細胞型の間質細胞は水腫によって傷害された上皮細胞基底膜の再生に対してもある役割を演じているものと考えられる。

3. Progesterone による変化

progesterone に対する間質細胞の最も顕著な応答は前脱落膜細胞 (predecidual cell) の形成である。この変化は腔上皮の周辺に著明で、内膜深部では認められない。この細胞は広い原形質をもって互いに接触し、拡大した小胞やゴルジ空胞の増加が目立つ点では従来の報告⁸⁾³⁸⁾ と一致するが、前脱落膜細胞に特徴とされるグリコゲンの沈着はみとめられなかった。これは動物の差によるものかも知れない。

前脱落膜細胞や脱落膜細胞の機能については十分解明されていない。Finn³⁹⁾ は脱落膜細胞に 2 つの役割を想定している。1 つは blastocyst に対する栄養的作用で、脱落膜細胞で合成された物質の栄養細胞への取りこみが推定される。これに関して Kanno ら⁴⁰⁾ は脱落膜細胞相互の接触を通じてイオンや巨大分子が輸送されるものと考えている。脱落膜細胞の他の役割は細胞相互の接着によって blastocyst の深部への侵入を防止することである。前脱落膜細胞も着床の準備状態として、脱落膜細胞と同様の機能が備わっているものと推定される。

前脱落膜細胞は progesterone 注射 10 日以後、著明に増殖する幼若な組織球型の間質細胞から形成されるものと思われるが、estrogen 注射の場合と異なって、ライソゾーム様構造物は少なく、小胞体やゴルジ装置の空胞化が特徴的である。このような像は物質の取りこみより、分泌機能の亢進を反映しているものと想像される。

progesterone を連日35回注射した場合には、前脱落膜細胞の形成はなく、間質細胞の progesterone 刺激に対する反応が弱いように見受けられる。この理由について次の2つの可能性が考えられる。1つは前脱落膜細胞はラットの妊娠期間(20日間)を過ぎると退行変性に陥るためであるという可能性である。他は生理的限界を越える progesterone の大量投与により、progesterone に元来備わっている androgen 作用⁴⁾が優勢に出現し、増殖分化した子宮内膜を萎縮せしめる可能性である。いずれにしても、ホルモン投与による人為的(非生理的)な方法によって、子宮内膜を一定の状態に長期間維持することは困難であるように思われる。生理的状态では、卵巣およびそれ以外の内分泌腺によって複雑な内分泌環境がつくられ、内膜の状態はこれらの多種のホルモンの相互作用によって保持されているものと推定される。

結 論

去勢ラットに estrogen および progesterone を投与し、子宮内膜間質の経時的变化を電子顕微鏡的に観察した。estrogen (estradiol-17 β) 2 μ g 1回注射により、まず間質の水腫が発生し、次いで水腫の減退と共に間質細胞は組織球型から線維芽細胞型に変形し、同時に細胞間マトリックスの新生が伴われた。estrogen 2 μ gの連続注射の場合も同様に組織球型の間質細胞の増殖につづいて、線維芽細胞型の細胞が出現した。これらの細胞反応は水腫によって傷害された細胞間マトリックスの修復的過程を表わしているものと解釈される。

progesterone 2mgの連続注射によって、腔上皮側の間質細胞は幼若な組織球型の細胞に変形し、ついで前脱落膜細胞が形成された。しかし注射を繰り返すと、間質細胞の progesterone に対する反応は減退し、前脱落膜細胞の形成はみとめられなかった。これらの電子顕微鏡的観察から内膜間質細胞は性ホルモンによる機能的要求に応じて、様々な形態の細胞に変化するものと考えられる。

謝辞：御指導と御校閲を賜りました梶川欽一郎教授に深謝の意を表します。また、本研究遂行に際して御助言、御協力を頂きました教室員各位と電子顕微鏡室技術員の方々に厚く御礼申し上げます。また、種々御援助を頂きました産科婦人科学教室西田悦郎教授ならびに赤祖父一知助教授に心から感謝致します。(本研究の一部は文部省科学研究費の補助をうけた。)

文 献

- 1) Wetzstein, R. & Wagner, H. : Anat. Anz., 108, 362 (1960).
- 2) Dubrauszky, V. & Pohlmann, G. : Arch. Gynäkol., 196, 180 (1961).
- 3) Ross, R. & Klebanoff, S. J. : J. Cell Biol., 32, 155 (1967).
- 4) 徳岡昭治 : 広島医学誌, 15, 727 (1967).
- 5) Wienke, E. C., Cavazos, F., Hall, D. G. & Lucas, F. V. : Am. J. Obstet. Gynecol., 103, 102 (1969).
- 6) Diplock, J. & Robertson, W. B. : J. Path., 104, P i (1971).
- 7) Ljungkvist, I : Z. Anat. Entwickl.-Gesch., 141, 161 (1973).
- 8) Wienke, E. C., Cavazos, F., Hall, D. G. & Lucas, F. V. : Am. J. Obstet. Gynecol., 102, 65 (1968).
- 9) More, I. A. R., Armstrong, E. M., Carty, M. & McSeveney, D. : J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 81, 337 (1974).
- 10) 村上 昇・蜂屋祥一・塩塚幸彦・徳留省吾・相原 薫 : 日産婦誌, 26, 841 (1974).
- 11) Galassi, L. : Develop. Biol., 17, 75 (1968).
- 12) Vacek, Z. : Folia Morphol., 20, 66 (1972).
- 13) Martin, L., Finn, C. A. & Trinder, G. : J. Endocr., 56, 133 (1973).
- 14) Song, J. : The human uterus ; Morphogenesis and embryological basis for cancer, Springfield, Thomas, 1964. (徳岡⁴⁾より引用)
- 15) 彭 新明・高橋孝友・滝 一郎 : 日産婦誌, 25, 1161 (1973).
- 16) Martin, L., Hallows, R. C., Finn, C. A. & West, D. G. : J. Endocr., 56, 309 (1973).
- 17) Dallenbach-Hellweg, G. : Histopathology of the endometrium, P. 78, New York, Springer-Verlag, 1971.
- 18) Norris, H. J., Hertig, A. T. & Abell, M. R. : The Uterus, P. 227, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1973.
- 19) 北田博久・梶川欽一郎 : 日病会誌, 63, 132 (1974).
- 20) Kefalides, N. A. : Intern. Rev. Exp. Path., 10, 1 (1971).
- 21) 木田厚瑞 : 十全医会誌, 投稿中 (1975).

- 22) Ljungkvist, I. : Acta Endocr., 138, 37 (1969).
- 23) Ljungkvist, I. : Acta Soc. Med. Upsal., 76, 139 (1971).
- 24) 笹岡秀孝 : 三重医学, 7, 222 (1964).
- 25) 岡野順子 : 産婦進歩, 24, 399 (1972).
- 26) 佐藤俊昭 : 日産婦誌, 25, 407 (1973).
- 27) Tokuoka, S. : Acta Path. Jap., 18, 417 (1968).
- 28) Bo, W. J., Oder, D. L. & Rothrock, M. : Am. J. Anat., 123, 369 (1968).
- 29) Bo, W. J., Oder, D. L. & Rothrock, M. : Anat. Rec., 163, 121 (1969).
- 37) 須川 信・森山郁子・森口候祇・垣田守彦・芝茂樹 : 日産婦誌, 20, 1049 (1968).
- 31) 須川 信 : 第22回日産婦学会宿題報告 (1970).
- 32) 吉岡健治 : 奈良誌, 21, 209 (1970).
- 33) Mueller, G. C., Vonderhaar, B., Kim, U. H. & Mahieu, M. L. : Recent Prog. Horm. Res., 28, 1 (1972).
- 34) Lee, A. E. : J. Endocr., 55, 507 (1972).
- 35) 堀 功 : 十全医会誌, 83, 379 (1974).
- 36) Karrer, H. E. : J. Ultrastruct. Res., 2, 96 (1958).
- 37) 梶川欽一郎 : 結合組織, 3, 7 (1971).
- 38) Tachi, S., Tachi, C. & Lindner, H. R. : J. Reprod. Fert., 21, 37 (1970).
- 39) Finn, C. A. : Adv. Reprod. Physiol., 5, 1 (1971).
- 40) Kanno, Y. & Loewenstein, W. R. : Nature, Lond., 212, 629 (1966).
- 41) Green, R. R., Burrill, M. W. & Ivy, A. C. : Endocrinology, 24, 351 (1939).

写 真 説 明

写真1. 去勢ラット子宮内膜, 小器官の乏しい間質細胞(去勢型S)の間は密なコラーゲン線維束(Co)と礎質で占められる. Ly; ライソゾーム様小体, Cp; 毛細血管. $\times 8,000$.

写真2. estrogen $2\mu\text{g}$ 投与後6時間. 毛細血管(Cp)は拡張し, 内皮細胞(E)相互の接触面のうねりが多く, 基底膜は薄い. 間質には絮状物質がみられる. P; 周細胞. $\times 7,500$.

写真3. 同上, 8時間. 間質は絮状物質で満たされ, コラーゲン線維(Co)は疎散する. 間質細胞(S)は組織球型を示し, 原形質は水腫状, 形質膜の一部に基底

膜様物質が付着(矢印). $\times 10,000$.

写真4. 同上, 8時間. 腔上皮細胞基底部分. 細胞基底面は凹凸を示し, lamina lucida (La)の拡大, 基底膜の菲薄化がみられる. $\times 20,000$.

写真5. 同上, 16時間. 水腫状に腫大した間質細胞(組織球型)に大型のcytosome (Cy)がみとめられる. $\times 20,000$.

写真6. 同上, 16時間. 間質細胞(S)の原形質にポリゾームと粗面小胞体(Er)の増加がみられる(中間型). 腔上皮細胞(Ep)の基底膜(B)は肥厚を示す. $\times 9,000$.

写真7. 同上, 24時間. 間質細胞(S)の粗面小胞体(Er), ゴルジ装置(G)の発育が顕著となる(中間型). Db; dense body, L; 脂肪滴. $\times 10,000$.

写真8. 同上, 60時間. 間質細胞にみられた繊毛. $\times 30,000$.

写真9. 同上, 36時間. 上皮細胞(Ep)の基底膜(B)の外縁と間質細胞(線維芽細胞型S)との間に細線維(f)を伴う基底膜様物質(A)が沈着. $\times 20,000$.

写真10. 同上, 36時間. 間質細胞(S)は紡錘形を呈し, ポリゾーム, 粗面小胞体が豊富(線維芽細胞型). 細胞表面に無定形物質, microfibrilの集積(\uparrow)を伴って, コラーゲン線維(Co)が増加する. 上皮細胞(Ep)と間質細胞の間にも基底膜様の無定形物質(A)が沈着. $\times 9,000$.

写真11. 同上, 48時間. 間質細胞(S)の小器官が減少し, 去勢型の間質細胞に類似する. 間質ではコラーゲン線維と礎質が増加し始める. $\times 6,000$.

写真12. 同上, 5日. 上皮細胞(Ep)は基底膜(B)で包まれ, 接近する中間型間質細胞(S)との間に基底膜様物質が残存. $\times 6,000$.

写真13. 同上, 7日. 細胞間の豊富なコラーゲン線維束(Co)と網状フィラメント(F)の出現. ルテニウムレッド染色. $\times 30,000$.

写真14. estrogen $2\mu\text{g}/\text{day}$ 3日間投与. 間質細胞(S)は密集し, 組織球型または中間型を示す. 粗面小胞体(Er), ゴルジ装置(G)の近隣の繊毛(C), dense body (Db)がみられる. Ep; 腔上皮細胞. $\times 8,000$.

写真15. estrogen $2\mu\text{g}/\text{day}$ 10日間投与. 間質の軽度の水腫とコラーゲン線維(Co)の疎散. 間質細胞には組織球型(Sh)と線維芽細胞型(Sf)の様々な発育段階がみられる. L; 脂肪滴. $\times 7,500$.

写真16. progesterone $2\text{mg}/\text{day}$ 10日間投与. 間

質における軽度の水腫と広い原形質を有する間質細胞がみられる。拡大した粗面小胞体 (Er), 空胞状のゴルジ装置 (G), dense body (Db) が散在。
×8,000.

写真17. progesterone 2 mg/day 20日間投与。腔上皮 (Ep) 側での前脱落膜細胞 (Pd) の増殖。細胞

は互いに接触し、間質は狭くなる。Cp; 毛細血管。
×6,000.

写真18. progesterone 2 mg/day 35日間投与。間質細胞 (S) の小胞。粗面小胞体の拡大は消失し、細胞間には "tight junction" 様の接着がみられる (矢印)。Ep; 腔上皮細胞。×7,500.

Abstract

Ultrastructural changes of the endometrial stroma were studied in spayed rats following administration of estrogen and progesterone. In a single injection of estrogen (estradiol-17 β) the initial interstitial edema was followed by activation of the stromal cells. The stromal cells showed a histiocyte-like structure, and subsequently appeared to transform to fibroblast-like cells associated with the formation of extracellular matrices. Similar features were observed in multiple injections of estrogen. The cell reaction is interpreted as representing a repair process for extracellular matrices damaged by interstitial edema.

In multiple injections of progesterone the stromal cells near the luminal epithelium were transformed to the cells resembling to immature histiocytes and then to predecidual cells. Further injection, however, appeared to reduce the response of the stromal cells to progesterone, and eventually failed to form the predecidual cells. These findings suggest that the stromal cell may be transformed to various types of the cell for functional requirement to sex hormones.

















