



単純性肥満児における好中球の超微形態学的研究

鄭, 源紀

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1982-12-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0784

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000784>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	てい 鄭 げん 源 き 紀 (韓 国)
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医博ろ第 685 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の日付	昭和 57 年 12 月 8 日
学位論文題目	単純性肥満児における好中球の超微形態学的研究

審 査 委 員	主査 教授 松 尾 保
	教授 杉 山 武 敏 教授 浦 野 順 文

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

近年、肥満児の増加が注目され、成人病の小児化という現象がみられ、小児をとりまく社会環境が重視されるようになった。

従来、単純性肥満児の研究は内分泌学的な考察、脂肪代謝とくに脂肪細胞についての考察が中心であったが、近年、肥満児における免疫能の面からリンパ球、単球を用いての血球細胞レベルでの報告が散見されるようになった。しかし、好中球についての報告は極めて少なく、平田、森鼻らの報告をみるに過ぎない。とくに森鼻は好中球内の脂肪顆粒の染色性、分布等について検索を行い、肥満児好中球においては細胞内への脂質のとり込みが有意に大なることを認め、好中球の貪食能、遊走能を低下せしめると述べている。そこで著者は肥満児好中球の超微形態学的な考察、即ち、透過型電子顕微鏡を用いて対照児および改善肥満児の好中球とについて対比、解析を試みた。

研究方法

1) 研究対象

肥満度 20～122% の単純性肥満児 88 人 (5～12 才)、および、肥満度 ±10% 内の 14 人 (6～11 才) を対照児とし、治療開始後 3～12 カ月の間に肥満度 30% 以上軽減した改善肥満児 8 人を対象とした。それぞれの症例については下記の如き方法により、好中球の超微形態学的解析を行った。

2) 研究方法

a) 透過型電子顕微鏡標本の作製

ヘパリン加末梢血 1.5 ml をシリコンチューブに採り、3%デキストラン生食液を等量加え室温で45分間放置し、上清を800回転で10分間遠沈、沈渣はペロナール緩衝1%オスミウム液で0℃45分固定し、50~100%アルコールで脱水、プロピレンオキシド液に15分間浸漬した後、エポン合成樹脂に包埋した。一部の標本はジギトニン染色としてジギトニンで飽和した各液を用い固定・脱水・浸漬した。超薄切片は酢酸ウラニウムならびに硝酸鉛による二重染色を行い鏡検した。

b) 透過型電子顕微鏡写真を用いた組織計測学的検索

対照児2例28枚、肥満児4例43枚、改善肥満児2例15枚の電子顕微鏡写真を4つ切大に引き伸ばし、核、細胞質、Ⅰ~Ⅲ型顆粒、ミトコンドリア、ゴルジ装置等に切り抜き、各々の重量を微量天秤で測定し面積に換算した。

なお、Ⅰ~Ⅲ型顆粒とは渡辺の分類によるもので、下記の基準による。

Ⅰ型顆粒：径0.5 μ 以上、類円形、高電子濃度

Ⅱ型顆粒：径0.3~0.4 μ 、類円形、低電子濃度

Ⅲ型顆粒：横径0.1 μ 以下、杆状ないしは垂鈴状、中等度電子濃度

成 績

1) 好中球の透過型電子顕微鏡像

対照児好中球は円形の胞体を示し、細胞小突起が豊富で、Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型顆粒の分布はやや粗である。1細胞当たりミトコンドリアの数は3~4ヶ以下にすぎず、ゴルジ装置はほぼ1個の割合でみられた。

肥満児好中球の胞体は大きく、類円形を呈し、細胞突起はほとんど認められない。Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型顆粒が充満し、その密度は高い。ミトコンドリア、ゴルジ装置は対照児のそれと大差ない。ときにⅠ型顆粒は脱顆粒のため空胞状を呈する。一方、肥満児好中球の中には壁構造が不明確で、内容物を含まない空胞を多数認めることがある。ジギトニン染色ではこの空胞内部に低電子濃度、不定型物質が少量認められた。

改善肥満児好中球は胞体突起の形成が認められ、胞体実質は疎で空胞形成は目立たない。Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型顆粒の分布はやや密で、内容物の電子濃度の低下が認められる。

2) 透過型電子顕微鏡写真を用いた組織計測学的検索

好中球1個当りの細胞質面積に対するⅠ・Ⅱ・Ⅲ型顆粒ならびに空胞の占める比率は対照児好中球では $12.4 \pm 3.2\%$ 、肥満児では $16.0 \pm 2.8\%$ 、改善肥満児では $14.5 \pm 3.4\%$ であった。

また、好中球1個当たりの平均小器管組成を対比検討すると、肥満児好中球ではⅢ型顆粒ならびに空胞構造の著増があり、Ⅰ・Ⅱ型顆粒はやや減少する。改善肥満児もⅠ・Ⅱ・Ⅲ型顆粒は同様であるが、空胞は減少する。しかし対照児よりは多い。

ミトコンドリア、ゴルジ装置は各々ほぼ同一の分布パターンを示した。

考 按

平田、森鼻らは単純性肥満児530例の末梢血Sudan Black B染色標本を観察し、肥満が高度に

なるにつれ好中球の脂質顆粒が増加し、好中球直径が増加すること、また、治療により改善した肥満児好中球の脂質顆粒は減少し、好中球直径も軽度減少することを報告している。好中球の顆粒は大別して2種類に分けられる。一つは一次顆粒に相当するアズール好性顆粒で、Peroxidase 反応陽性である。もう一つは二次顆粒あるいは特殊顆粒と呼ばれ、Peroxidase 反応陰性で、アズール好性顆粒に比べて小型である。電子顕微鏡から前者はⅠ型顆粒、後者はⅢ型顆粒に相当する。Ⅱ型顆粒は中央部に類結晶体を有し、その数は少なく、その作用も不明である。

好中球内の異物はまず二次顆粒、つまりⅢ型顆粒にさらされて殺菌作用を受け、ついで一次顆粒、つまりⅠ型顆粒によって消化作用を受けるとされる。見須は単純性肥満児好中球のNBT還元能を検査し、その亢進を報告しているが、これはⅢ型顆粒の増加によるものと考えられる。ところが、肥満児好中球の食食能は対照児のそれより低下すると報告しており、しかも、その低下はオプソニン等の血清因子に影響されるのではなく、好中球自体の機能低下に基くことを指摘している。

一方、肥満児好中球に顕著に増加する空胞は、コレステロール染色であるジギトニン染色で、空胞内に少量の低電子濃度の不定型物質を証明したことより、コレステロールを含有している可能性も考えられる。玉木は肥満児好中球 1×10^6 個の総脂質平均は 23.5 mg/dl であるのに対し、対照児のそれは 12.6 mg/dl で明らかな差を指摘している。また、同Aceton powder 1.2×10^7 個の蛋白 1 mg あたりのコレステロールは 1.5 mg/dl 、トリグリセライド 3.1 mg/dl であるのに対し、対照児のそれは 0.5 mg/dl 、 2.1 mg/dl と差があると報告している。Chesterton はコレステロールリングの消化や破壊は好中球では困難であるが、食食したコレステロールを空胞様構造に変えうることを報告している。また、Karnovsky は好中球内でlipid turnover が亢進することを報告している。

一方、見須は肥満児好中球の遊走能活性値が 19.9 ± 6.0 、対照児のそれが 32.8 ± 5 と有意の差が見られることを報告している。その際、肥満児好中球の偽足形成は不規則かつ不充分で短小で、対照児の偽足形成より明らかに劣っていた。この遊走能低下は、毛細血管から感染巣への移動が速やかに行われないことを示し、細菌などが食食され一旦とり込まれれば、殺菌能は高いものの、Ⅰ型顆粒減少のため食食消化能は発揮されないものと考えられる。

改善肥満児の胞体間質は疎かつ浮腫状で、その細胞膜表面は短く厚い小突起が疎に分布している。また、Ⅲ型顆粒の増加、Ⅰ型顆粒の減少等肥満児好中球のそれと類似所見を示すが、空胞構造は減少している。恐らく、3ヶ月～12ヶ月の治療期間では未だ充分でなく、さらに長期節制後の好中球の変化を検索すれば、興味ある所見が得られるのではないかと考えられる。

結 語

肥満児、改善肥満児、対照児の好中球の超微形態を観察し、各々対比検討して以下の結果を得た。

- (1) 肥満児好中球は1個当りの細胞質に対する平均顆粒分布比率が高い。とくにⅢ型顆粒の増加が顕著で、空胞形成が目立つが、Ⅰ型顆粒は減少している。
- (2) 改善肥満児好中球は細胞質に対する平均顆粒分布比率が肥満児のそれより低下している。Ⅲ型顆粒は増加しているが、空胞形成は減少している。

(3) 対照児好中球は平均顆粒分布比率が上記二群のそれより低く、空胞形成はとくに少ない。

以上の形態学的変化は、各々好中球の機能的変化とよく相関すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

近年、単純性肥満児の増加が目立ち、その易感染性や成人病の予防などと関連し、小児科学の分野として重要な位置を占めている。

従来、単純性肥満児の研究は内分泌学的な考察、脂質代謝とくに脂肪細胞についての研究が中心であった。一方、近年では免疫学的な観点として白血球とくにリンパ球の面からの研究報告が散見される様になった。

教室の森鼻は白血球のうち、好中球に焦点をあて好中球内の脂肪顆粒の染色性、分布等について検索を行い、肥満児では細胞内への脂質のとり込みが大きく、その結果、貪食能、遊走能を低下せしめるのであろうと述べている。申請者はこの点をより明確に考察するため単純性肥満児（肥満度 20～122%）88例、6～12ヶ月間治療により肥満度 30%以上軽快し得た 8例及び±10%内の健康小児 14例を対象に、好中球の形態を透過型電子顕微鏡を用いて超微形態学的検索を行い、対比解析を行った。なお、透過型電子顕微鏡写真を用いた組織の計測学的検索には電子顕微鏡写真を 4つ切大に引き伸ばし、核・細胞質・Ⅰ～Ⅲ型顆粒・ミトコンドリア・ゴルジ装置等に切り抜き、各々の重量を微量天秤で測定し面積に換算した。

研究結果

- 1) 健康小児、即ちコントロール児の好中球の胞体は円形で、細胞小突起に富みⅠ～Ⅲ型顆粒の分布は少々粗である。これに対し、肥満児の好中球の胞体は大きくⅠ～Ⅲ型顆粒が充満し、中に壁構造不明確な空胞が多数認められた。そこで、好中球 1コ当たりの細胞質面積に対するⅠⅡⅢ型顆粒ならびに空胞の占める比率は、対照児好中球では $12.4 \pm 3.2\%$ に対し肥満児好中球では $16.0 \pm 2.8\%$ と有意に高率を示し、改善肥満児ではその中間 $14.5 \pm 3.4\%$ を示した。
- 2) 次に、肥満児好中球内に多数認められる空胞をコレステロール染色であるジギトニン染色を行うと、空胞内に低電子濃度の不定型物質を認めた。また、肥満児好中球 1×10^6 コの総脂質量平均は 23.5 mg/dl であるのに対し、対照児のそれは 12.5 mg/dl と明らかに有意の差がみられ、空胞内にはコレステロールを含有している可能性が考えられた。
- 3) 改善肥満児の胞体間質は少々浮腫状を呈し、細胞膜表面は短かく厚い細胞小突起が粗に分布している。脂質顆粒は肥満児好中球と類似所見がみられるが空胞構造は著明に減少している。このことは 6～12ヶ月の治療期間では未だ十分でなく、なお長期の療法を要するものと考えられる。

以上の如く、本研究は肥満児の好中球においても脂質のとり込みが超微形態学的な検索においても明らかに立証され、ひいてはこれが好中球機能である貪食能、遊走能の低下をきたす一因をなすものと推測される。

この様に本研究は肥満児の病態を好中球の超微形態学的な面より集積し得た価値ある業績であり
本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認めた。