

## 肝臓星細胞と肺胞中隔細胞

妹尾 春樹 佐藤 充 今井 克幸

**要 旨** 肝小葉の実質細胞と内皮細胞の間(類洞周囲腔, いわゆるディッセ腔)には, 星細胞があり, レチノール結合蛋白質に対する特異的受容体を介したエンドサイトーシスによって, ビタミン A を細胞内に取り込み, 脂質滴の形で生体のビタミン A 総量の約 80 % を貯蔵する。必要に応じてビタミン A を血漿中に分泌し, 生体のビタミン A 恒常性維持の中心的役割を果たしている。しかし, 肝硬変等の病理的条件下では, ビタミン A を失い, 形態は星型から線維芽細胞様に変化し, 活発に分裂し, 大量の細胞外マトリックスを合成・分泌する。また, この細胞の形態・増殖・機能は, 細胞外マトリックスの 3 次元構造によって可逆的に制御される。星細胞に似た細胞は肺にもあり, 肺胞中隔細胞とも呼ばれ, 肺胞中隔内の毛細血管周囲にあって, ビタミン A を取り込み貯蔵する。肺胞中隔にはほかに線維芽細胞と, 肺胞開口部に平滑筋細胞(肺胞筋線維芽細胞)が存在する。

妹尾 春樹 佐藤 充 今井 克幸: 肝臓星細胞と肺胞中隔細胞, 呼吸 16(4): 604-615, 1997

キーワード: 肝臓星細胞 肺胞中隔細胞 コラーゲン 細胞外マトリックス ビタミン A

## I. 肝臓の星細胞

肝臓は, 上皮細胞(内胚葉由来)である肝実質細胞および肝管上皮細胞と, 間葉系細胞である肝臓星細胞(hepatic stellate cells, かつては脂肪摂取細胞, 伊東細胞, 介在細胞とも呼ばれた), およびグリソン鞘にある線維芽細胞を基本構成要素とし, それに血管, リンパ管, 神経系が分布して, 複雑な構造を示す<sup>1)2)</sup>。

肝実質の単位をなすのが肝小葉で, これはほぼ六角形の円柱で, 中心に静脈(中心静脈)があり, 6つの角にグリソン鞘がある。ここに門脈の枝(小葉間静脈)や肝動脈の枝(小葉間動脈), 胆管の枝(小葉間胆管), リンパ管が存在し, その間を結合組織が満たしている。

肝小葉はアルブミンや胆汁などを合成・分泌する実質細胞

Hepatic stellate cells and alveolar septal cells

秋田大学医学部解剖学第2講座

Haruki Senoo, Mitsuru Sato and Katsuyuki Imai

Department of Anatomy, Akita University School of Medicine, Akita 010, Japan

胞と, 非実質細胞から構成されている(図1)。星細胞は非実質細胞の一種である。非実質細胞には類洞を形成する内皮細胞や, 全身の単球-マクロファージ系に属し, 貪食能を持つクッパー細胞, ナチュラルキラー活性を有するピット細胞などがある。

## 1. ビタミン A の恒常性を制御する星細胞

ビタミン A は視物質として網膜で機能するだけでなく, 細胞の増殖, 分化, 形態形成, 癌細胞の増殖抑制, 分化誘導などに広範な生物学的活性を持つことが明らかになってきた<sup>3)</sup>。

ヒトはビタミン A を生合成出来ないで, 食物として, 動物からはレチニルエステルを, 植物からはプロビタミンである  $\beta$ -カロテンを摂取している。

日によって摂取するビタミン A の量には変動があるにもかかわらず, 血漿中のビタミン A (ほとんどがレチノールとして存在する)濃度は厳密に制御されている(レチノールとして  $0.5 \mu\text{g/ml}$  ( $2 \mu\text{M}$ ))。このビタミン A の恒常性を維持する系の中心的役割を果たしているのが, 星細胞である(図2)。

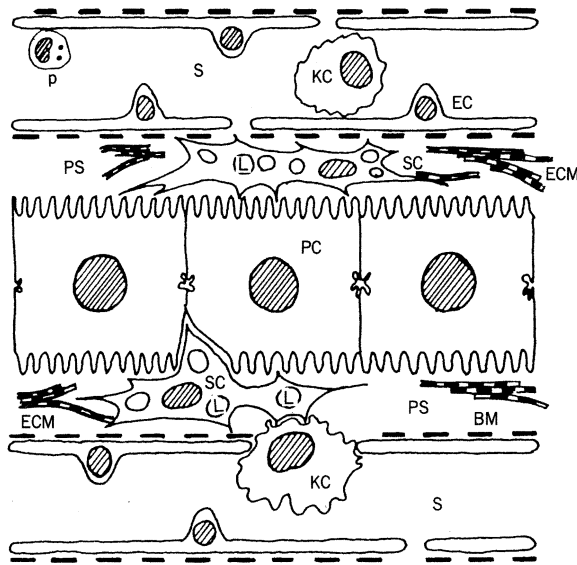


図1 肝臓実質の構造

肝実質細胞(PC)は一層の細胞列(肝細胞索)をなしている。類洞(S)は内皮細胞(EC)で囲まれた特殊な毛細血管で、ここには貪食能を持ち、単球-マクロファージ系に属するクッパー細胞(KC)やナチュラルキラー活性を持つピット細胞(p)が存在する。内皮細胞下には基底膜成分(BM)がある。内皮細胞と実質細胞の間は類洞周囲腔(PS)で、ディッセ腔とも呼ばれ、コラーゲン等の細胞外マトリックス(ECM)が3次元的に分布している。この類洞周囲腔に星細胞(SC)が位置していて、細胞質の脂質滴(L)の中に主としてレチニルパルミテートの形で、生体のビタミンA総量の80%を貯蔵している。

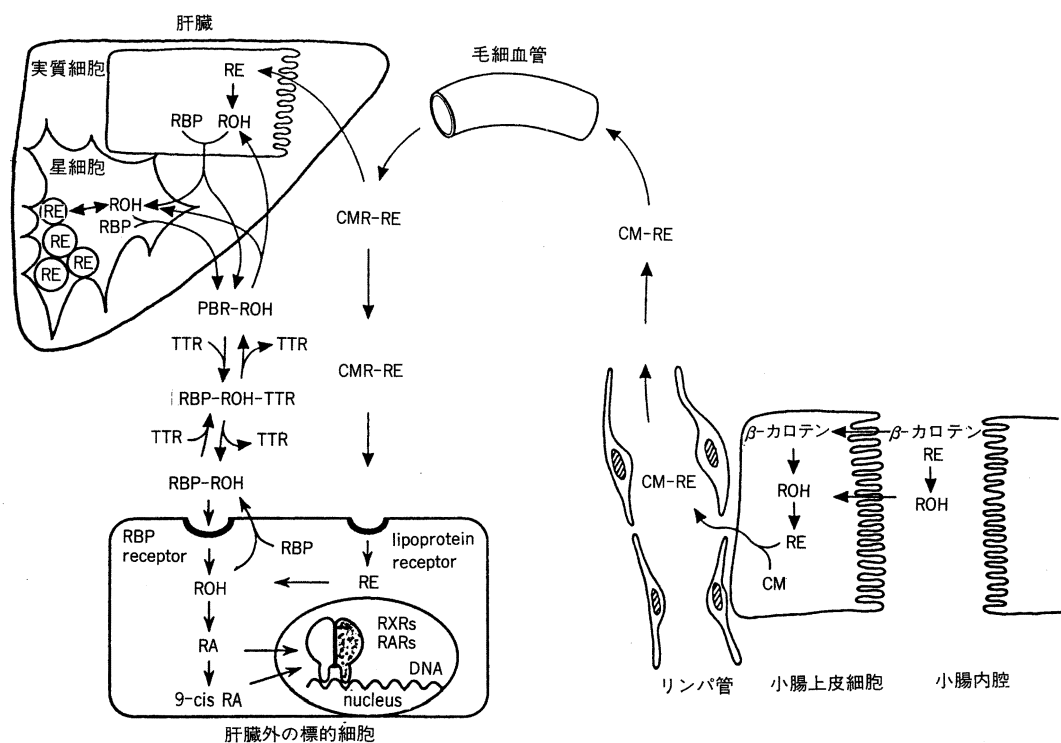


図2 生体におけるビタミンAの吸収・輸送・貯蔵・利用

ヒトをはじめ、多くの動物はビタミンAを $\beta$ -カロテン、またはレチニルエステル(RE)として摂取している。レチノール(ROH)は小腸上皮細胞内で長鎖脂肪酸とエステルを作り、キロミクロン(CM)中に組み込まれる。キロミクロンはレチニルエステルを組み込んだままリンパ管を通過して大循環に入り、毛細血管内でトリアシルグリセロールを失って小型化し、キロミクロンレムナント(CMR)になる。キロミクロンレムナント-レチニルエステル複合体(CMR-ER)は血流に乗って肝臓に達する。肝臓に達したキロミクロンレムナント-レチニルエステル複合体は、一たん肝実質細胞に取り込まれ、加水分解されてレチノールになる。このレチノールはレチノール結合蛋白質(RBP)と結合して細胞外に分泌される。肝実質細胞から分泌されたレチノール-RBP複合体(RBP-ROH)はパラクリン輸送機構によって星細胞に移り、ここで貯蔵される。貯蔵されたレチニルエステル(RE)は必要に応じて再びレチノール-RBP複合体(RBP-ROH)となって、直接血流中に分泌され、各標的細胞に取り込まれる。そこで、レチノイン酸になって、核内受容体と結合し、種々の遺伝子の発現を制御する。

TTR: トランスサイレチン

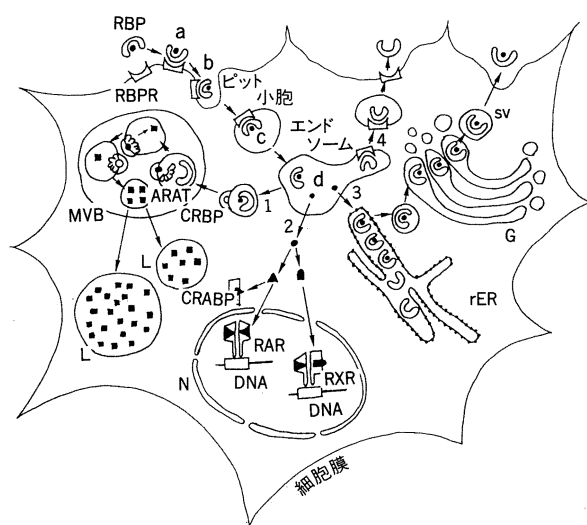


図3 星細胞におけるビタミンAの取り込み・貯蔵・分泌機構

血漿中では、レチノールはその特異的キャリアー蛋白質であるレチノール結合蛋白質(RBP; retinol-binding protein)と結合している。このレチノール-RBP複合体は細胞表面に存在するRBPに特異的な受容体(RBPR)に結合する(a)。次いで細胞表面のピット(b)と小胞(c)を経てエンドソーム(d)に達する。レチノールはここから3つの経路を取り得る。

第1の経路(1)では、レチノールは細胞内レチノール結合蛋白質(CRBP; cellular retinol-binding protein)と結合し、アシルCoA-レチノールアシルトランスフェラーゼ(ARAT; acyl CoA-retinol acyl transferase)によって多胞体(MVB; multivesicular body)の中でレチニルパルミテートとなり、脂質滴中に貯蔵される。

第2の経路(2)では、レチノールは酸化されてレチノイン酸になった後、核内にあるレチノイン酸受容体と〔all-trans-レチノイン酸はRAR(retinoic acid receptor)と、9-cis-レチノイン酸はRARおよびRXR(retinoid X receptor)と〕結合する。レチノイン酸は細胞内では、細胞内レチノイン酸結合蛋白質(CRABP; cellular retinoic acid-binding protein)と結合する。

第3の経路(3)では、エンドソームから粗面小胞体に運ばれたレチノールは、ここで生合成されるRBPと結合し、ゴルジ体を経て細胞外に分泌される。一方、RBPとその受容体はリサイクルされる(4)。

●: レチノール, ■: レチニルパルミテート, ▲: all-trans-レチノイン酸, ▲: 9-cis-レチノイン酸, ○: レチノール結合蛋白質(RBP), □: レチノール結合蛋白質受容体(RBPR), ◇: 細胞内レチノール結合蛋白質(CRBP), ▢: 細胞内レチノイン酸結合蛋白質(CRABP), ∞: アシルCoA-レチノールアシルトランスフェラーゼ(ARAT), ▮: 核内レチノイン酸受容体(RAR), ▮: 核内レチノイドX受容体(RXR), □: レチノイン酸応答エレメント

星細胞は、生体のビタミンA総量の約80%をレチニルパルミテートとして、脂質滴の形で細胞質に貯蔵している。上述のように、血漿中ではビタミンAはレチノールとして

存在していて、特異的キャリアー蛋白質であるレチノール結合蛋白質(retinol-binding protein; RBP)と複合体を形成している。星細胞は、このRBPに対する特異的受容体を細胞膜に発現していて、この受容体を介したエンドサイトーシスによって、血漿中からレチノール-RBP複合体を細胞内に取り込んでいる<sup>3)~8)</sup>(図3)。

レチニルパルミテートとして貯蔵されているビタミンAは、必要に応じて再びレチノールとして血漿中に分泌され、各標的器官に運ばれ、細胞内に取り込まれた後にレチノイン酸になり、核内にあるレチノイン酸受容体、あるいはレチノイドX受容体と結合して、種々の遺伝子の発現を制御している。

ところが、肝硬変などの病理的条件下では、星細胞は貯蔵しているビタミンA脂質滴を失い、活発に分裂し、細胞の形は星型から線維芽細胞様、あるいは筋線維芽細胞(myofibroblast)様に変化して、このとき、細胞周囲には多数のコラーゲン線維が観察される<sup>9)</sup>(図4)。

## 2. 星細胞によるコラーゲン産生

肝硬変などの肝線維化の際には、星細胞の周囲には多くのコラーゲン線維が認められる。そこで、星細胞はどのような分子種のコラーゲンを、どのような割合で産生するのか調べられた<sup>10)</sup>。

正常ラット肝臓から星細胞を単離して<sup>11)</sup>、培養し、精製したコラーゲナーゼを用いたコラーゲン合成活性測定法とSDS-ポリアクリルアミド電気泳動法で解析した。すると、初代培養2日目では、コラーゲン合成活性は低く、わずかなIV型コラーゲン(基底膜に存在するコラーゲン)を合成するだけであったが、初代培養8日目および継代培養すると、細胞が合成する蛋白質の約10%がコラーゲンであり、主としてI型(88.2%)を、それに加えてIII型(10.4%)と少量のIV型(1.4%)を合成・分泌していた<sup>10)</sup>。すなわち、星細胞は肝硬変時に肝臓に蓄積するのと同じ型のコラーゲンを合成・分泌していた。

その後、分離・培養した星細胞のコラーゲン合成を、免疫蛍光法とイムノアッセイ法で分析した報告がなされ<sup>12)</sup>、初代培養第1週(3~7日目)には、星細胞はやはりコラーゲンのI型(72.1~86.2%)、III型(2.6~7.2%)、IV型(11.2~27.7%)を合成・分泌することが確認された。

また、分離・培養した星細胞は、コラーゲン以外の細胞外マトリックスの重要な成分であるプロテオグリカンを合成・分泌することも判明した<sup>13)</sup>。

生理的条件下では、ビタミンAを脂質滴の形で貯蔵し、ほとんど細胞分裂せず、コラーゲン合成活性の低い星細胞がどのような分子メカニズムによって引き金が引かれ、形態が線維芽細胞様、あるいは筋線維芽細胞様に変化し、コ

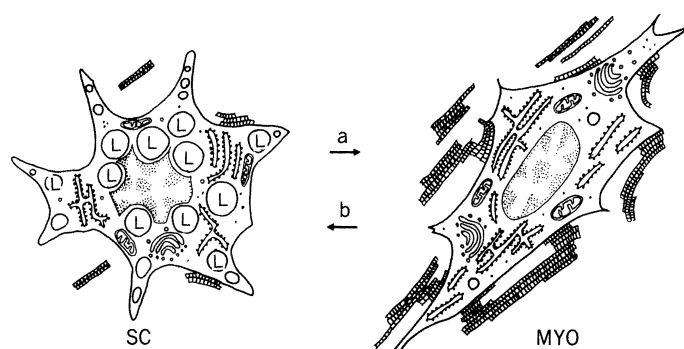


図4 肝臓星細胞の形態と機能の変化

星細胞(SC)は、生理的条件下では細胞質にビタミンAを脂質滴(L)の形で貯蔵し、生体におけるビタミンAの恒常性維持に中心的役割を果たしている。しかし、肝硬変などの病理的条件下ではビタミンAを失い、粗面小胞体やゴルジ体がよく発達し、線維芽細胞あるいは筋線維芽細胞(myofibroblast)によく似た形態(MYO)をとる(aの経路)。aの経路への引き金を引く分子機構は不明であり、この機構が解明されれば肝硬変の予防が可能となる。また、bの経路への誘導条件がみつければ、肝線維化の治療法への途が開かれる。

ラーゲン合成活性が高まるのかは依然不明のままである。

この引き金メカニズムや細胞外マトリックスの合成・分泌の分子制御機構が解明され、それらを制御出来るようになれば、肝硬変の予防・治療に途が開かれるものと思われる。

### 3. 細胞外マトリックスの3次元構造による星細胞の形態・増殖・機能の可逆的制御

組織は細胞のみで構成されているのではない。そのかなりの部分を占める細胞間空間は、コラーゲンやプロテオグリカン、粘着性糖蛋白質(ラミニンやフィブロネクチン等)などの細胞外マトリックス分子の複雑なネットワークによって満たされている。細胞外マトリックスは静的な分子で、組織を物理的に支える足場としてのみ考えられてきた。しかし、最近、細胞の形態、増殖、機能、移動、組織形成、更に発癌や癌転移などを制御する、極めて動的な分子であることが次第に明らかになってきた<sup>14)~18)</sup>。

そこで、細胞外マトリックスによる星細胞機能の制御を調べる目的で、星細胞を分離して、無血清培地(ASF 104, Ajinomoto),あるいは10%のウシ胎仔血清を含むダルベッコ変法イーグル培地で培養した。この際に、ポリスチレン培養皿上に直接か、あるいはI型コラーゲンで被覆した培養皿上に細胞を播種した<sup>19)20)</sup>。すると、いずれの条件でも細胞はよく伸展した。ところが、星細胞はポリスチレン上でよりもI型コラーゲンで被覆した培養皿上で、はるかによく増殖し、コラーゲン合成活性も高かった。更に詳細に調べるために、星細胞を基底膜成分ゲル(Matrigel)の上に播種すると、細胞は互いに集まって網細工様形態をとり、

ほとんど増殖せず、コラーゲン合成活性も極めて低かった<sup>21)</sup>。

実際、星細胞が存在する類洞周囲腔(いわゆるディッセ腔)には、IおよびIII, IV, V, VI型コラーゲンやラミニン、フィブロネクチン、プロテオグリカンが3次元的に分布している<sup>22)</sup>。また、これらの細胞外マトリックスを分解する酵素と、その活性制御分子もここには分泌される<sup>23)24)</sup>。すなわち、星細胞は動的な、変化し得る細胞外マトリックスの3次元構造に囲まれて、自身も3次元的に存在しているといえる。そこで、細胞外マトリックスの3次元構造が星細胞の形態・増殖・機能を制御するか否か調べられた<sup>25)</sup>。

星細胞を単離して、ポリスチレン培養皿上に直接か、I型コラーゲンで被覆した培養皿上か、I型コラーゲンのゲル上か、ゲル中に播種した。すると、細胞はポリスチレン培養皿上、あるいはI型コラーゲンで被覆した培養皿上ではよく伸展した。ところが、I型コラーゲンのゲル上では互いに凝集して、網細工様形態をとり、ゲル中では細長い突起を多数伸ばして星型となり、*in vivo*における形態によく似ていた(図5)。

すなわち、細胞外マトリックスの3次元構造によって細胞の形態が制御された。そこで、更にその制御に可逆性があるか否か調べられた。一たん、ポリスチレン培養皿上、あるいはI型コラーゲンで被覆した培養皿上、I型コラーゲンのゲル上、ゲル中で3日間培養した星細胞を、酵素で処理して各々の基質から遊離させて細胞懸濁液を得て、再びこの4条件に播種した。すると、細胞は各々新しい基質

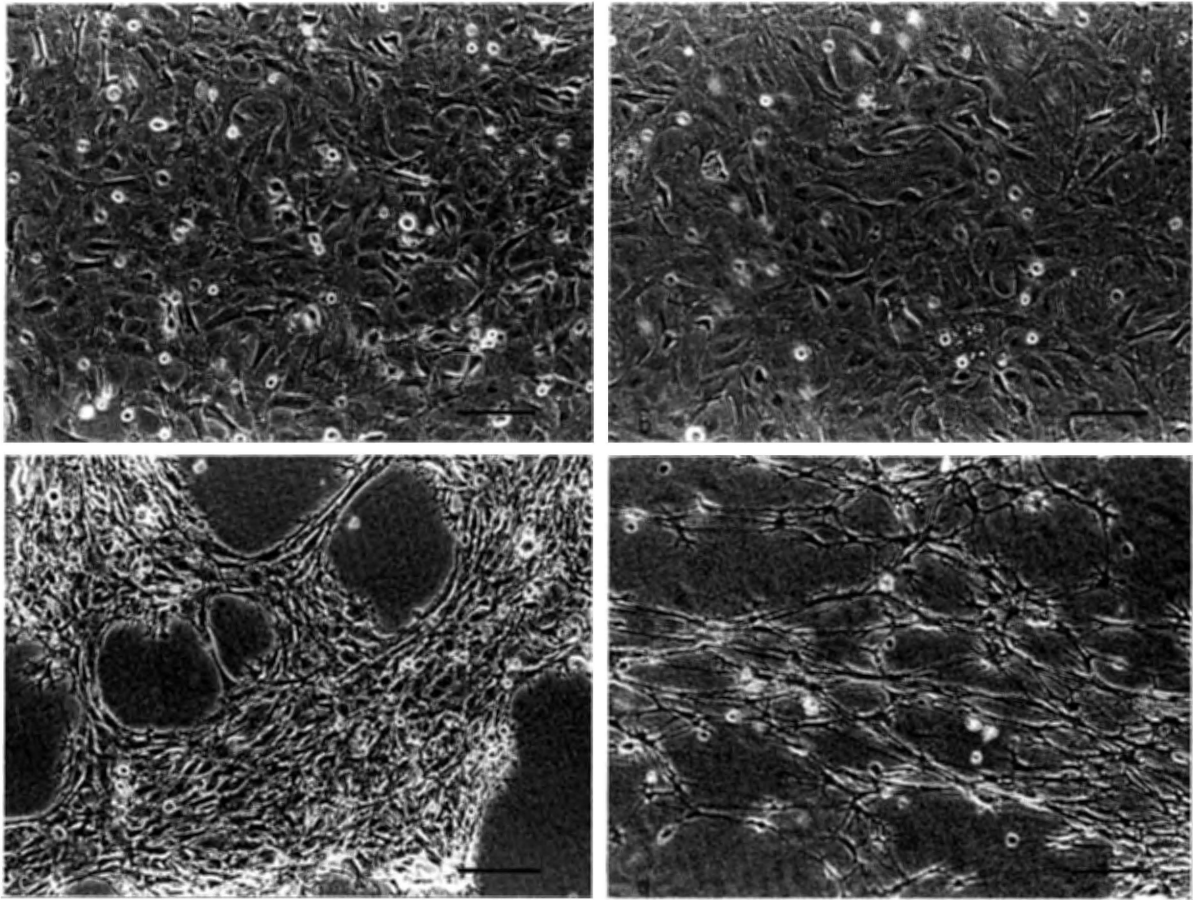


図5 細胞外マトリックスの3次元構造による星細胞の形態の制御

星細胞はポリスチレン培養皿上に直接(a)か, I型コラーゲンで被覆した培養皿上(b), I型コラーゲンのゲル上(c),あるいは中(d)に播種して, 3日後に位相差顕微鏡によって観察した(横線=40  $\mu\text{m}$ )。

に応じて形態を変化させた(図6)。こうして, 細胞外マトリックスの3次元構造によって, 細胞の形態は可逆的に制御されることが明らかとなった。

星細胞の増殖(図7)とコラーゲン合成活性(図8)に関しても同様のことが判明した。

すなわち, DNA量(細胞数)には各培養条件で大きな差は生じなかったが,  $[^3\text{H}]$ チミジンの取り込みで解析したDNAの合成活性は, はじめの基質の影響が残っているものの, 新しい基質に応じて変化した。すなわち, ポリスチレン培養皿上, あるいはI型コラーゲンで被覆した培養皿上では, I型コラーゲンのゲル上, あるいはゲル中でよりも高値を示した(図7)。

コラーゲンの合成活性も, はじめの基質の影響が残ってはいても, 新しい基質に応じて変化した。すなわち, ポリスチレン培養皿上, あるいはI型コラーゲンで被覆した培養皿上では, I型コラーゲンのゲル上, あるいはゲル中でよりも高値を示した(図8)。

星細胞によって合成されたコラーゲンの型も, 新しい基

質の3次元構造によって可逆的に制御された(図9)。

コラーゲンの型は, SDS-ポリアクリルアミドスラブゲル電気泳動法とフルオログラフィーによって, 非還元条件下(図9 A, C), および還元条件下(図9 b, d)で解析された。ポリスチレン培養皿上(図9 a), あるいはI型コラーゲンで被覆された培養皿上(図9 c)では, I型コラーゲンが主として合成された。少量合成されたコラーゲンには, III型(非還元条件下では $\gamma$ 領域の位置にあり, 還元条件下では $\alpha 1$ 領域の位置に移る), IV型(非還元条件下ではゲルトップ泳動開始位置のすぐ下に位置し, 還元条件下では $\beta$ -領域よりやや下に移動する)が含まれていた。これらのバンドはすべて精製した細菌性コラゲナーゼによって消化された。デンスシトメトリーで定量すると, I型コラーゲンは58.8~71.9%, III型コラーゲンは21.2~23.3%, IV型は0~5.8%, V型は5.7~14.3%であった。I型コラーゲンのゲル上(図9 c), あるいはゲル中(図9 d)でも, 合成された主要なコラーゲンはI型で, 少量成分はIII型とV型コラーゲンであった。これらのバンドを定量すると, I型



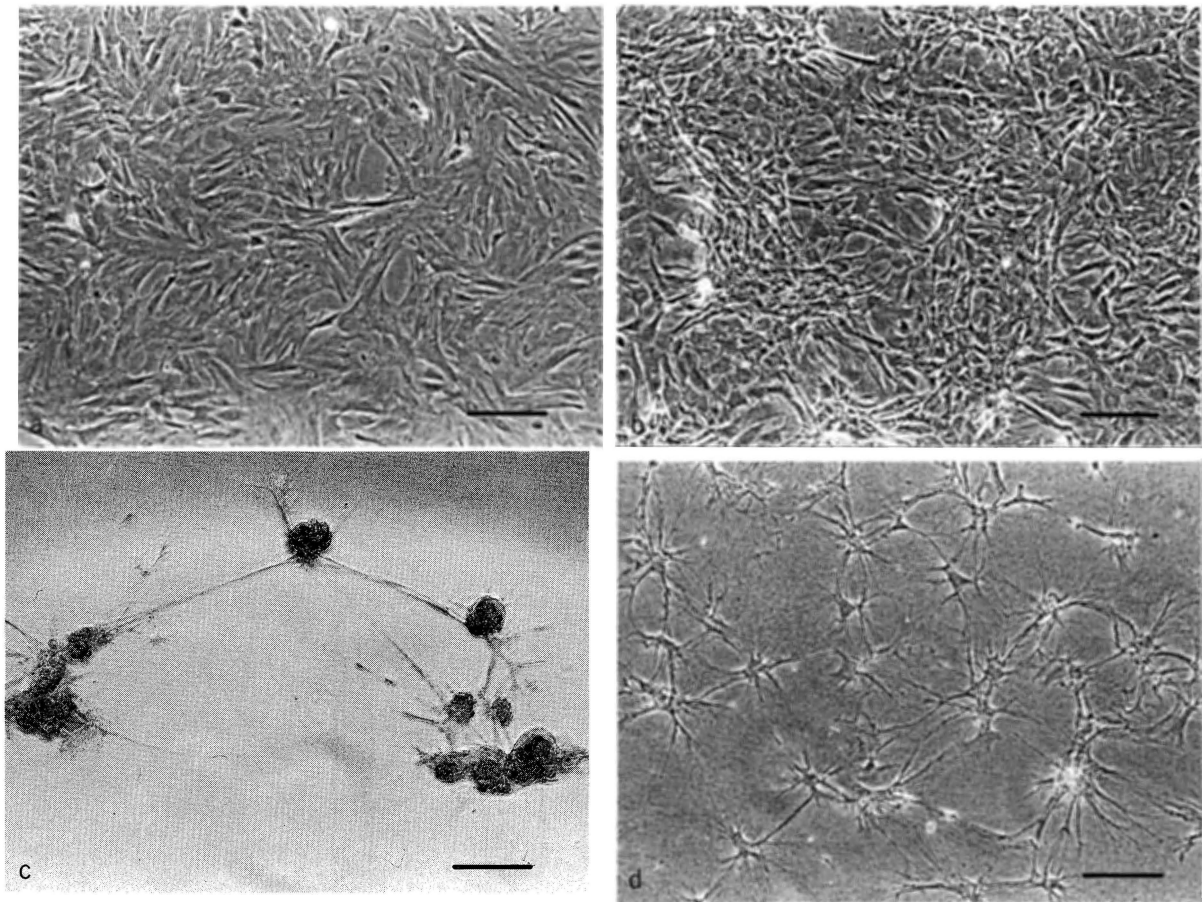


図6 細胞外マトリックスの3次元構造による星細胞の形態の可逆的制御

I型コラーゲンで被覆した培養皿上で、3日間培養した星細胞をトリプシンで処理して遊離させ、細胞懸濁液を得て、再びポリスチレン培養皿上に直接(a)か、I型コラーゲンで被覆した培養皿上(b)、I型コラーゲンのゲル上(c)、あるいは中(d)に播種した。3日後に位相差顕微鏡によって観察した(横線=40  $\mu\text{m}$ )。

は64.7～82.8%，III型は17.6～24.7%，V型は14.5～27.8%であった。このように、各基質の上、あるいは中で、星細胞が合成する主要なコラーゲンはI型であり、IV型コラーゲンはI型コラーゲンのゲル上、あるいはゲル中の星細胞によっては合成されなかった。これらのデータは、星細胞によって合成されるコラーゲンの型も、細胞外マトリックスによって可逆的に制御されることを示している。

以上のように、細胞外マトリックスの3次元構造は星細胞の形態および増殖、機能を可逆的に制御している。生体内においても、細胞外マトリックスによって星細胞は制御され得ることが示されたといえる。

## II. 肺胞中隔細胞

肺の呼吸部では、1本の終末細気管支が分枝して、直径0.11～0.15 mmの呼吸細気管支となる(図10)。終末細気

管支と呼吸細気管支の上皮細胞は基本的に差がなく、立方形の線毛上皮でできている。呼吸細気管支では、上皮細胞を中断するように肺泡構造が出現する。終末細気管支より先では、杯細胞(ゴブレット細胞)は存在せず、代わりにクララ細胞と呼ばれる、蛋白質を分泌する細胞がある。

呼吸細気管支の先は肺胞管に分枝し、肺胞管の周囲に多数の肺胞が存在している。肺胞管の奥は突き当たりで、肺胞嚢と呼ばれる。肺胞嚢間には直径7～9  $\mu\text{m}$ の肺胞孔が開いていて、このために簡単には閉塞しない。なお、成人では肺胞は3億個あり、面積は143  $\text{m}^2$ に達する。呼吸部の周囲には結合組織があって、中にリンパ管、肺静脈、気管支動・静脈が分布している。

### 1. 肺胞中隔細胞

肺胞中隔(図11)においてガス交換が行われる。肺胞中隔は2種類の肺胞上皮細胞で覆われている。I型肺胞上皮細胞は扁平で厚さが0.2  $\mu\text{m}$ しかない。II型肺胞上皮細胞は大肺胞細胞とも呼ばれ、細胞質には層板小体があり、ここ

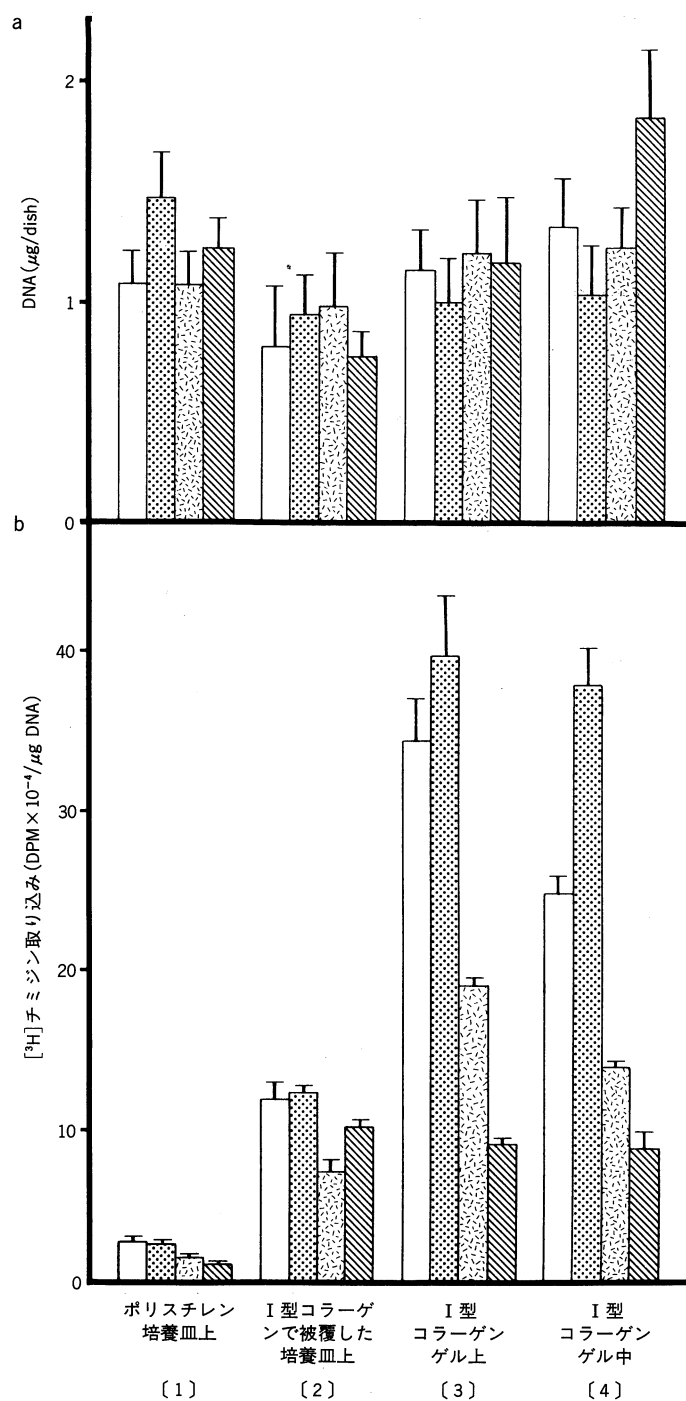


図7 細胞外マトリックスの3次元構造による星細胞の増殖の可逆的制御  
各基質の上あるいは中に播種した星細胞のDNA定量(a)と $[^3\text{H}]$ チミジン取り込み(b)を調べた。星細胞は一たん各基質の上あるいは中に3日間培養した後、酵素処理して細胞を遊離させ、各細胞懸濁液を得て、ポリスチレン培養皿上に直接(□)か、I型コラーゲンで被覆した培養皿上(●)か、あるいはI型コラーゲンのゲル上(■)か、または中(▨)に播種して、3日間培養した。

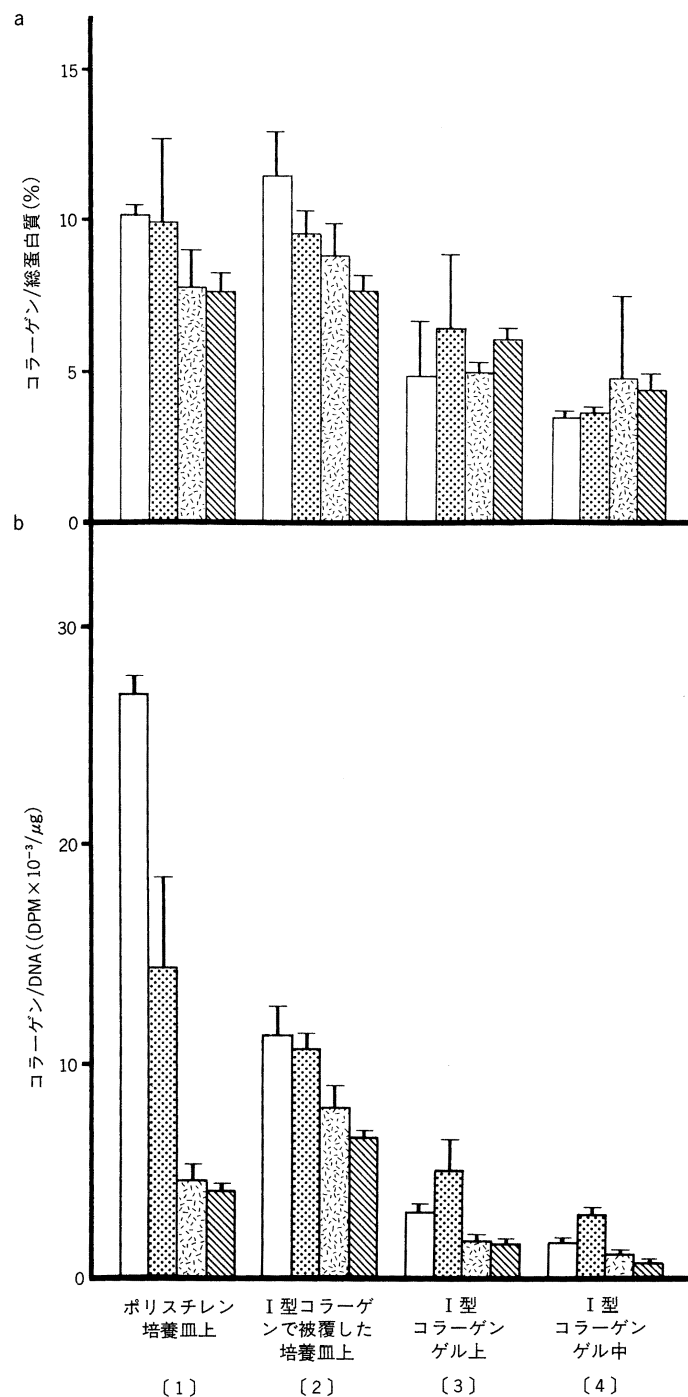


図8 細胞外マトリックスの3次元構造による星細胞のコラーゲン合成活性の可逆的制御

星細胞の合成する総蛋白質に対するコラーゲン合成の割合(a)と、細胞当たりのコラーゲン合成活性(b)が調べられた。一たん各基質の上あるいは中に3日間培養した後、酵素処理して細胞懸濁液を得て、ポリスチレン培養皿上に直接(□)か、I型コラーゲンで被覆した培養皿上(■)か、あるいはI型コラーゲンのゲル上(□),または中(■)に播種して、3日間培養した。



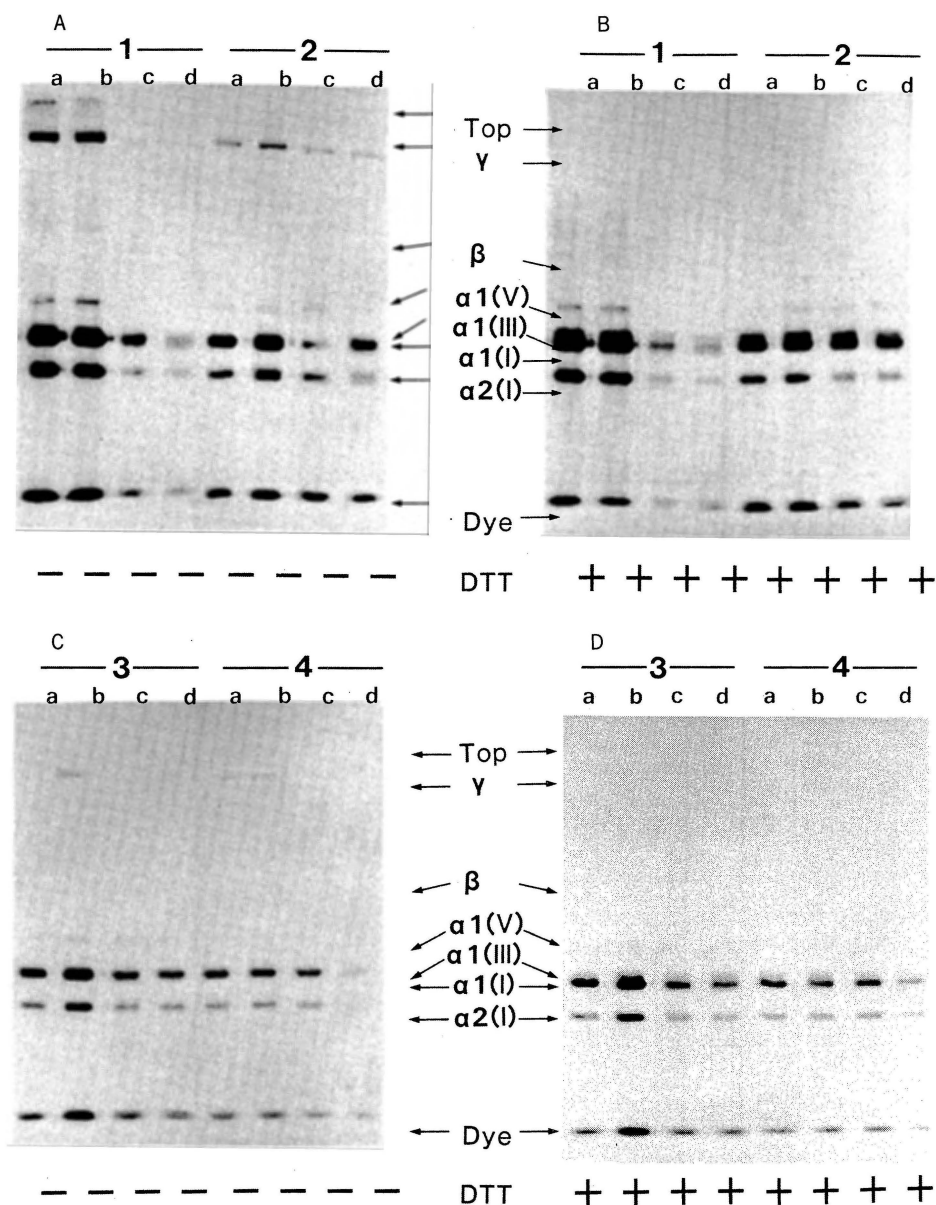


図9 細胞外マトリックスの3次元構造による星細胞が合成するコラーゲン型の可逆的变化  
 各基質の上あるいは中で3日間培養された星細胞を、18時間 $^3\text{H}$ プロリンを含む培地中で培養した。細胞と培地の $^3\text{H}$ プロリン標識したコラーゲンは硫酸アンモニウム沈殿とペプシン処理によって部分精製した。SDS-ポリアクリルアミドスラブゲル電気泳動はジチオスレイトール(DTT)による還元条件下(B, D)あるいは非還元条件下(A, C)で行った。矢印はキャリアーであるラットコラーゲン鎖の移動位置を示す。コラーゲンは3本鎖ヘリックスからなる蛋白質であり、Topは泳動開始位置、 $\gamma$ は3本鎖、 $\beta$ は2本鎖ヘリックスが結合したものを示す。また、 $\alpha 1(\text{V})$ はV型コラーゲンの $\alpha 1$ 鎖を、 $\alpha 1(\text{III})$ はIII型コラーゲンの $\alpha 1$ 鎖を、 $\alpha 1(\text{I})$ はI型コラーゲンの $\alpha 1$ 鎖を、 $\alpha 2(\text{I})$ はI型コラーゲンの $\alpha 2$ 鎖を示す。細胞ははじめにポリスチレン培養皿上に直接(1)か、I型コラーゲンで被覆した培養皿上(2)、I型コラーゲンのゲル上(3)、あるいはゲル中(4)で3日間培養した。各々の基質から酵素処理して細胞を遊離させ、細胞懸濁液を得て、再びポリスチレン培養皿上(a)、I型コラーゲンで被覆した培養皿上(b)、I型コラーゲンのゲル上(c)、あるいはゲル中(d)で3日間培養した。

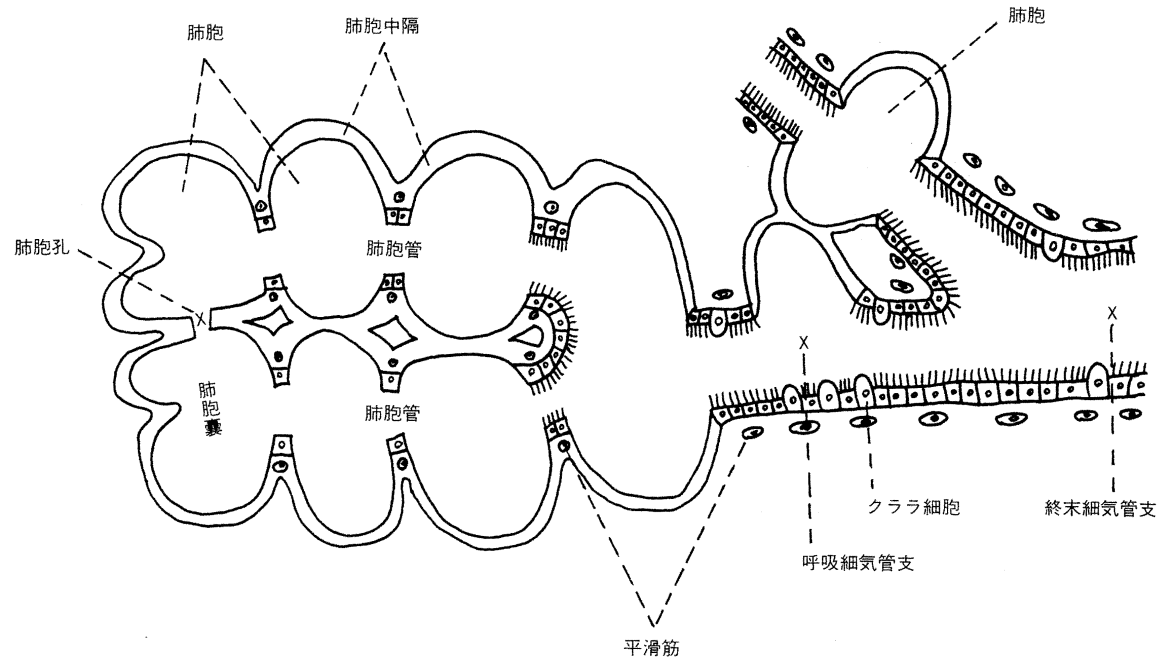


図 10 肺の呼吸部の構造  
説明は本文を参照。

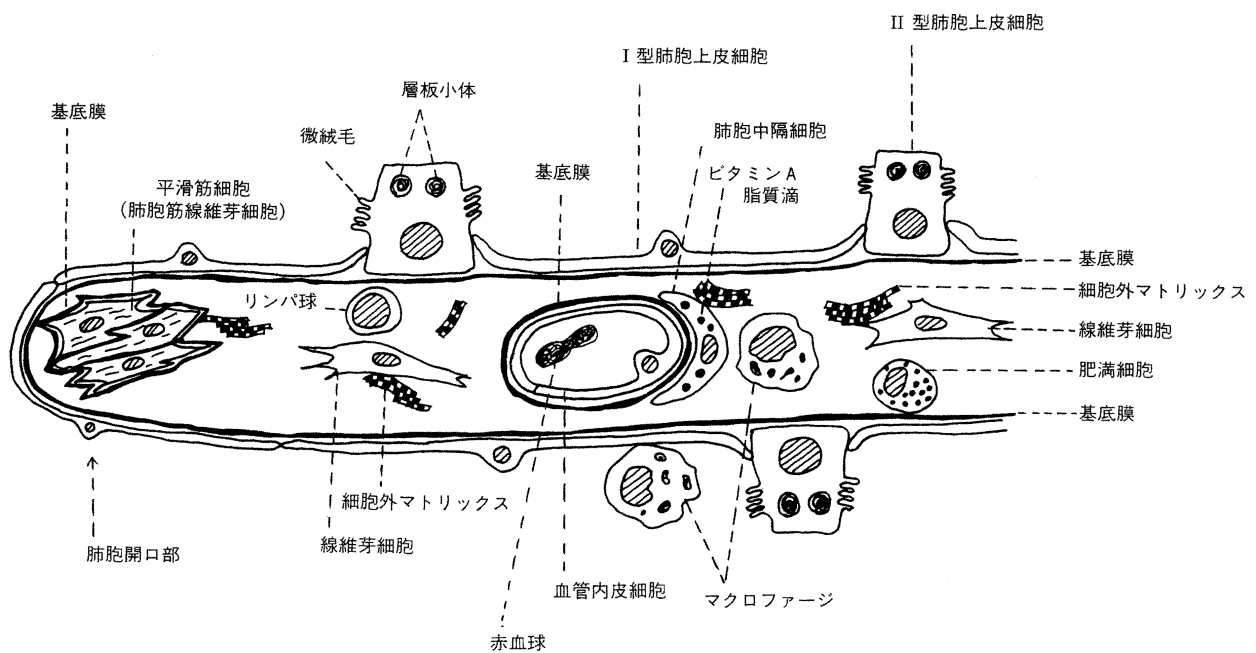


図 11 肺泡中隔の構造  
説明は本文を参照。

から肺泡表面にリン脂質を分泌し、肺泡上皮を分子1個の厚さで覆う。このリン脂質は肺の界面活性剤(サーファクタント)の機能を果たしている。また、細胞表面には微絨毛がある。なお、I型とII型の肺泡上皮細胞の占める面積は、I型:II型=50:1である。細胞は互いに閉鎖帯で接合し

ている。

肺泡上皮細胞下には基底膜があり、両基底膜間に結合組織が存在する。細胞外マトリックス成分にはコラーゲンやエラスチンなどがあり、細胞成分には線維芽細胞、マクロファージ、肥満細胞などがある。毛細血管は一層の内皮細

胞で構成され、その周囲を周皮細胞が覆っている。この周皮細胞は肺胞中隔細胞 (alveolar septal cells) と呼ばれ、肝臓の星細胞と同様に細胞質にビタミン A を貯蔵することが明らかになってきた<sup>26)</sup>。この細胞は線維芽細胞や後述する平滑筋細胞と共に、肺胞中隔の細胞外マトリックスを合成・分泌する主要な細胞であろう。

## 2. 平滑筋細胞や線維芽細胞との関係

肺胞の開口部には平滑筋細胞が存在する (図 10, 11)。この細胞は収縮性介在細胞とも、肺胞筋線維芽細胞 (alveolar myofibroblasts) と呼ばれる。最近、血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor; PDGF) の A 鎖を欠損するノックアウトマウスを作製すると、この平滑筋細胞が全く発生せず、この細胞が合成・分泌するエラスチンも全くみられないと報告された<sup>27)</sup>。この個体の肺は過膨脹、すなわち肺気腫の状態であった。そして、肺胞も肺胞中隔も形成されず、心臓右心室の壁は異常に厚くなり、肺性心であった。このように、平滑筋細胞はエラスチンを合成・分泌して、肺胞の弾性や緊張を保っているのであろう。

肺胞中隔には少なくとも 3 種類の間葉系細胞が存在する。すなわち、肺胞中隔細胞 (ビタミン A 貯蔵細胞)、平滑筋細胞 (筋線維芽細胞)、線維芽細胞である。種々の呼吸器疾患におけるこれらの細胞の果たす役割には不明な点が多い。病理的条件下、例えば肺線維症では、肺胞中隔細胞はビタミン A を失って、筋線維芽細胞様に変化し、盛んに細胞分裂して、大量の細胞外マトリックスを合成・分泌するよう変化するのであろうか。

## 3. 呼吸器疾患とビタミン A

実験的に動物をビタミン A 欠乏にすると、呼吸器系の多列線毛上皮が重層扁平上皮に変化 (扁平上皮化生) し、杯細胞からの粘液分泌はなくなり、粘液と線毛による痰などの排出のための輸送機構が失われる。その結果、気道の内腔は狭くなり拡張しにくくなるため、気道の抵抗は増し、呼吸に必要な仕事量は増す。こうした動物にビタミン A を投与して、正常のビタミン A レベルに戻してやると、これらの病変は消失する<sup>28)</sup>。

ヒトで生下時低体重児 (未熟児) には、しばしば気管支肺異形成が生じる。これらの新生児では、気道の粘膜はしばしば重層扁平上皮で占められ、感染症に頻繁に襲われ、ビタミン A 欠乏による動物の呼吸器の病像によく似ている。実際、これらの新生児の血中ビタミン A を測定すると、対照に比べて低値を示す。すなわち、未熟児にしばしば生じる気管支肺異形成は、母親から胎児にビタミン A が十分供給されなかったためのビタミン A 欠乏症であろう。こうした新生児にビタミン A を投与すると、気道の病変は軽快する<sup>29)</sup>。これらの病態において、肺胞中隔細胞 (ビタミン A

貯蔵細胞) の果たす役割には依然不明の点が多く、解決されるべき課題は多数あるといえる。

## 文 献

- 1) 妹尾春樹. 産生細胞: 渡辺明治 岡崎勲, 編, 細胞外マトリックス—臨床医学への応用—. メディカルレビュー社, 東京: pp 63—70, 1996
- 2) Senoo H, Sato M, Imai K. Hepatic stellate cells—From the viewpoint of retinoid handling and function of the extracellular matrix—. *Acta Anat Nippon* (in press)
- 3) 妹尾春樹 畑隆一郎. 星細胞 (ビタミン A 貯蔵細胞) の細胞生物学—レチノイド代謝と細胞外マトリックスの機能の視点から—. *ビタミン* 68: 501—513, 1994
- 4) Senoo H, Stang E, Nilsson A, Kindberg GM, Berg T, Roos N, Norum KR, Blomhoff R. Internalization of retinol-binding protein in parenchymal and stellate cells of rat liver. *J Lipid Res* 31: 1229—1239, 1990
- 5) Senoo H, Smeland S, Malaba L, Bjerknes T, Stang E, Roos N, Berg T, Blomhoff R. Transfer of retinol-binding protein from HepG 2 human hepatoma cells to cocultured rat stellate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 3616—3620, 1993
- 6) 妹尾春樹. レチノイドの細胞取り込み機構の新展開. *実験医学* 9: 1372—1376, 1991
- 7) 妹尾春樹. レチノール結合蛋白の受容体. *細胞* 21: 468—472, 1989
- 8) 妹尾春樹. レチノイドと細胞外マトリックスの細胞生物学. *病態生理* 13: 168—175, 1994
- 9) Senoo H, Wake K. Suppression of experimental hepatic fibrosis by administration of vitamin A. *Lab Invest* 52: 182—194, 1985
- 10) Senoo H, Hata R, Nagai Y, Wake K. Stellate cells (vitamin A-storing cells) are the primary site of collagen synthesis in non-parenchymal cells in the liver. *Biomed Res* 5: 451—458, 1984
- 11) 妹尾春樹 畑隆一郎. ラット肝臓星細胞の単離法. *Connect Tissue* 25: 129—137, 1993
- 12) Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Bissell DM. Hepatic lipocytes: the principal collagen-producing cells of normal rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 8681—8685, 1985
- 13) Schaefer S, Zerbe O, Gressner AM. The synthesis of proteoglycans in fat-storing cells of rat liver. *Hepatology* 7: 680—687, 1987
- 14) 妹尾春樹 畑隆一郎. 組織構築と細胞外マトリックス系—細胞外マトリックスへの細胞接着装置—. *Tissue Cult Res Commun* 12: 237—245, 1993
- 15) Hata R, Senoo H. Extracellular matrix system regulates cell growth, tissue formation, and cellular functions. *Tissue Cult Res Commun* 11: 337—343, 1992
- 16) 畑隆一郎 妹尾春樹. 細胞外マトリックス系と三次元培養. *組織培養* 19: 323—327, 1993
- 17) 畑隆一郎 妹尾春樹. 形態形成プログラム発現における接着シグナルの役割. *組織培養* 19: 529—535, 1993
- 18) Senoo H, Hata R. Extracellular matrix regulates cell morphology, proliferation, and tissue formation. *Acta Anat Nippon* 69: 719—733, 1994

- 19) Senoo H, Hata R, Wake K, Nagai Y. Isolation and serum free culture of stellate cells. *Cell Hepatic Sinusoid* 3 : 259—262, 1991
- 20) Senoo H, Hata R, Wake K, Nagai Y. Regulation of collagen synthesis in stellate cells of the liver by extracellular matrix. *Cell Struct Func* 16 : 564, 1991
- 21) Senoo H, Hata R. Extracellular matrix regulates and L-ascorbic acid 2-phosphate further modulates morphology, cell proliferation, and collagen synthesis of perisinusoidal stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 200 : 999—1006, 1994
- 22) Reid LM, Fiorino AS, Sigal SH, Brill S, Holst PA. Extracellular matrix gradients in the space of Disse : relevance to liver biology. *Hepatology* 15 : 1198—1203, 1992
- 23) Montfort I, Perez-Tamayo R, Alwizouri AM, Tello E. Collagenase of hepatocytes and sinusoidal liver cells in the reversibility of experimental cirrhosis of the liver. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 59 : 281—289, 1990
- 24) Lindsay CK, Thorgeirsson UP. Localization of messenger RNA for tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and type IV collagenases/gelatinases in monkey hepatocellular carcinomas. *Clin Exp Metastasis* 13 : 381—388, 1995
- 25) Senoo H, Imai K, Sato M, Kojima N, Miura M, Hata R. Three-dimensional structure of extracellular matrix reversibly regulates morphology, proliferation and collagen metabolism of perisinusoidal stellate cells(vitamin A-storing cells). *Cell Biol Int* 20 : 501—512, 1996
- 26) Nagy N, Andersen K, Kojima N, Roos N, Senoo H, Berg T, Norum KR, Blomhoff R. Storage of vitamin A in extrahepatic stellate cells in normal rats. *J Lipid Res* (in press)
- 27) 妹尾春樹. 肺胞中隔形成と PDGF-A. 蛋白質 核酸 酵素 41 : 2127—2128, 1996
- 28) 妹尾春樹. 人体の構造と機能—呼吸器系 : 岡田正 小越章平 細谷憲政 武藤泰敏, 監修, ビジュアル臨床栄養百科 1, 小学館. 東京 : pp 98—101, 1996
- 29) Shenai JP. Vitamin A in lung development and bronchopulmonary dysplasia. In : Blomhoff R, ed. Vitamin A in Health and Disease, Marcel Dekker Inc. New York : pp 323—341, 1994