

## 肝類洞壁細胞の免疫複合体代謝，ことに Fc レセプターの病態について

室 博之<sup>1)</sup>，白澤 春之<sup>1)</sup>，小杉伊三夫<sup>1)</sup>，伊藤以知郎<sup>1)</sup>，  
中村 達<sup>2)</sup>，横井 佳博<sup>2)</sup>，丸尾 啓敏<sup>3)</sup>

1) 浜松医科大学第二病理

2) 浜松医科大学第二外科

3) 清水市立病院外科

Immune complex metabolism and Fc receptors of the liver sinusoidal cells in various pathological states

Hiroyuki Muro<sup>1)</sup>, Haruyuki Shirasawa<sup>1)</sup>, Isao Kosugi<sup>1)</sup>, Ichiro Ito<sup>1)</sup>, Satoshi Nakamura<sup>2)</sup>, Yoshihiro Yokoi<sup>2)</sup>, Hirotohi Maruo<sup>3)</sup>

Second Department of Pathology<sup>1)</sup> and Second Department of Surgery<sup>2)</sup>, Hamamatsu University School of Medicine  
Department of Surgery, Shimizu City Hospital<sup>3)</sup>

To clarify the pathobiology of the Fc receptors in the liver sinusoidal endothelium, the Fc receptors were studied by applying peroxidase-antiperoxidase IgG complexes as a ligand to frozen tissue sections from human cirrhotic livers, rat cirrhotic livers induced with CC14, rat regenerating livers after 70 per cent hepatectomy, livers of NZB/WF1 mice and livers of the mice injected intracutaneously with complete Freund's adjuvant (CFA). The Fc receptors showed a focal absence and the length of the Fc receptor-positive portions of the sinusoids in unit area decreased to about 50% and 60% of the normal value in the advanced cirrhosis in man and rats, respectively. The delayed blood clearance and decreased hepatic uptake of <sup>125</sup>I-labeled BSA-antiBSA IgG complexes were seen in the cirrhotic rats. The Fc receptor activity, estimated by staining intensity of the Fc receptors, was considerably decreased in the regenerating livers for 7 days after hepatectomy. The 5-week-to 9-month-old NZB/WF1 mice showed higher Fc receptor activity than control NZW mice. The Fc receptor activity in the CFA injected mice gradually increased until 4 week after administration. The hyperplasia or absence of Kupffer cell was found in these conditions, associated with increase and decrease of Fc receptor activity, but the causative relationship between Kupffer cell number and Fc receptor activity could not be found.

Key words : Fc receptor, Immune complex, IgG, Liver sinusoidal endothelial cell, Kupffer cell

## はじめに

肝類洞内皮細胞は、Kupffer細胞とともに異物を盛んに摂取し、肝の網内系機能の一翼を担うことで古くから知られている。この洞内皮細胞がFcレセプター(FcR)を持ち<sup>1)~4)</sup>、血液中の免疫複合体(IC)とくに抗原過剰域で形成されたIgG型可溶性免疫複合体(IgG-IC)を摂取し代謝することが近年、明らかとなってきた<sup>5)6)</sup>。

一方、肝の網内系機能は、種々の外来因子、加齢、肝疾患などによって大きく変化するといわれ、Kupffer細胞について様々な検討が加えられている<sup>7)~12)</sup>。しかし、このような因子と類洞内皮細胞の機能との関係を解析した研究は少ない。

そこで本論文では、類洞内皮細胞のFcRと免疫複合体の代謝に関する知見を述べるとともに、肝障害、肝再生、自己免疫疾患、網内系(RES)刺激因子としての免疫賦活物質が、類洞内皮細胞のIC代謝とくにFcRの発現状態にどのように影響するかについて検討した結果にも言及する。

## 研究材料と方法

## 1. 研究対象

## 1) ヒト肝疾患

肝腫瘍切除、食道静脈瘤などの開腹手術時に採取した肝組織。

## 2) ラット四塩化炭素肝障害

Wistar/SLC, 雄, 250gに四塩化炭素とオリーブ油等量混液を投与して作成<sup>13)</sup>した肝線維症と肝硬変。

## 3) ラット70%肝切除

Higgins and Andersonの方法<sup>14)</sup>に基づいて行った。

## 4) 自己免疫疾患モデル

NZB/WF1マウス雌, 5週~9ヵ月齢を研究対象とし、対照動物として同齢のNZWマウス雌を使った。

## 5) complete Freund's adjuvant投与による網内系刺激

ICR/SLCマウス雄, 9週齢に、complete Freund's adjuvantとPBSの等量エマルジョン, 0.1mlを皮下投与した。

## ① IgG-ICの調製

Peroxidase antiperoxidase IgG (PAPIgG)とBSA antiBSA IgG (BABIgG)は、抗horseradish

peroxidase ウサギ血清と抗BSA ウサギ血清からIgG分画を精製し、Sternbergerの方法<sup>15)</sup>で作った。

## ② FcRの組織学的検出

新鮮凍結切片をisopropyl alcoholで固定し、horseradish peroxidase (HRP)を抗原とする可溶性免疫複合体 peroxidase antiperoxidase IgG (PAPIgG)をFcRのligandとして反応させ、ベンチジン(DAB)反応で可視的にする方法<sup>3)4)</sup>によった。

## ③ 免疫組織化学

a. 血中に投与し、組織で捕捉されたBABIgGの染色：光頭用にHHP標識antirabbit IgGを、電頭用にHRP標識antiBSA IgGを使った酵素抗体直接法によった。

b. Kupffer細胞とヒト類洞内皮細胞の免疫染色：単クローン抗体(MoAb) 25F9 (anti-human resident macrophage), MoAb ED1 (anti-rat macrophage and monocyte), MoAb F4/80 (anti-mouse resident macrophage)を使い、Kupffer細胞を、MoAb OKM5を使い類洞内皮細胞を酵素抗体間接法で染めた。

## ④ FcR染色強度の比較

DAB反応を4分間行い、FcRを染めた実験群組織切片の染色濃度と、DAB反応時間を1~20分まで1分刻みに変えた対照組織の染色濃度を比較し、対照組織切片が実験群組織切片と同じ濃度を示した時間をもつて染色強度を表した。なお、組織切片の厚さと面積、PAPIgGとの反応時間、DAB反応液の温度は可能な限り一定にした。

## ⑤ FcR陽性の類洞長の計測

マイクロコンピュータに連動した画像解析装置 Videoplan と Luzex II を使い測定した。

## ⑥ 免疫複合体のクリアランス実験

<sup>125</sup>Iで標識したantiBSA IgGを使って<sup>125</sup>I-BABIgGを調製し、ラットに対してBSA 6mg/kg体重相当量の<sup>125</sup>I-BABIgGを、マウスに対してBSA 15mg/kg体重相当量の<sup>125</sup>I-BABIgGを尾静脈内投与、1分後と5分後に採血、10分後に肝を採取し、Well型r-counterを使い臓器集積量を求め、次式\*にて消失率(K値)を算出した。

$$*K = (\log C1 - \log C2) / (T2 - T1)$$

C1, C2は各T1, T2における血液一定量の測定値を表す。

## ⑦ 炭粉クリアランス実験

Colloidal carbon (batch 1413 la 100mg/ml; Günther Wagner Pelikan-Werke)を200mg/kg体

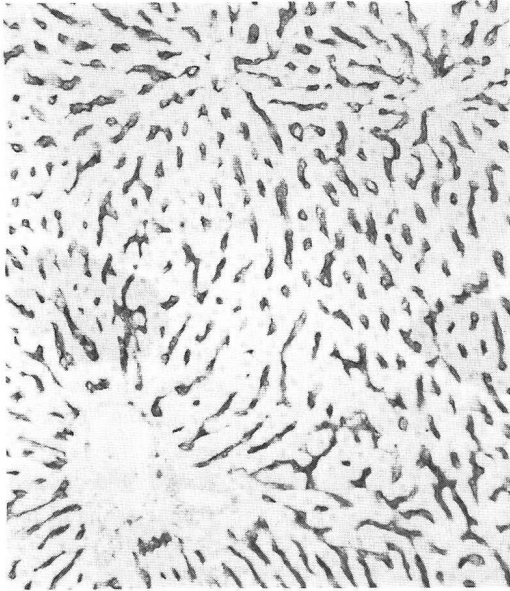


図1 ラット正常肝の FcR  
類洞壁に沿って FcR が連続的に見られる。  
(×75)

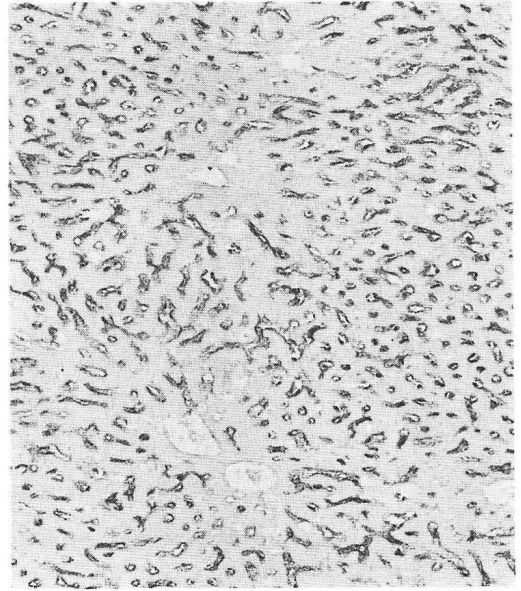


図2 BABIgGを投与したマウス正常肝  
BABIgGが類洞壁に沿って連続的に見られ、そ  
の分布は図1の FcR に似ている。(×100)

重当て尾静脈内投与，5分と20分後に採血し，波長650nmに於ける吸光度を計りK値を求めた。

## 結 果

### 1. 正常肝

#### 1) FcR

ヒト，ラット，マウスともに，FcRは類洞壁に沿って連続的に見られ，中心静脈と門脈域内の血管内皮及び肝細胞には認められなかった(図1)。また，ラットの内因性パーオキシダーゼとFcRの重染標本では，パーオキシダーゼ陰性の lining cell すなわち内皮細胞にFcRが明瞭に認められ，パーオキシダーゼ陽性の Kupffer 細胞のFcRは淡かった。

#### 2) 血中に投与したICの肝内分布

ラット，マウスともに，ICが類洞壁細胞に連続的に見られ，FcRの分布に類似していた(図2)。また，内因性のパーオキシダーゼないし MoAb F4/80によって Kupffer 細胞を識別した標本では，Kupffer 細胞と洞内皮細胞にICが認められた。

#### 3) 洞内皮細胞によるIC摂取の電顕観察

静注1分後，内皮細胞の表面，coated pitとcoated vesicleにICが見られ(図3A)，5分後に

は coated vesicle とともに大型の vesicle に複合体が現れた(図3B)。Acid phosphataseの重染色では，大型の vesicle 内に，免疫複合体に由来するDAB反応産物と acid phosphataseの鉛の反応産物が重なって認められた。また，投与後2時間までの観察では，類洞壁細胞に摂取されたICは投与後15~30分後に最大量に達し，2時間後にはほとんど消失していたが，この間，Disse腔と肝細胞内には認められなかった。すなわち，FcRを介して内皮細胞に摂取されたBABIgGは洞内皮細胞によって抗原BSAの抗原性が消失するまで分解されることになる。

### 2. 慢性肝障害

#### 1) FcR

ヒト慢性肝炎・肝硬変，ラット四塩化炭素障害のいずれにも，小葉及び再生結節の辺縁部と内部に不規則なFcR陰性部分が見られた。また，活動性肝炎をともなう症例ではFcRの欠損がより顕著で，乱れた限界板の近くや肝細胞索の肥厚した部分にFcRの欠損がしばしばみられた(図4A)。Kupffer細胞染色とFcR染色の重染標本ないし連続切片では，ヒト，ラットともFcR欠損部に一致してKupffer細胞

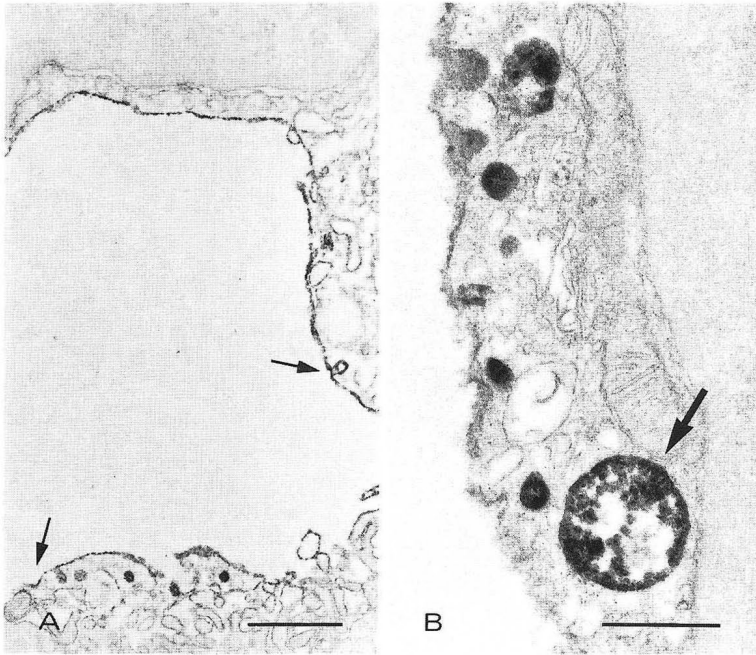


図3 BABIgG 投与マウス肝  
 A. 投与1分後. 類洞内皮細胞表面, coated pits (→) および pinocytotic vesicles に BABIgG が認められる。  
 (×17,100 bar=1 μm.)  
 B. 投与5分後. coated vesicle と endosome (→) に BABIgG が見られる。  
 (×45,000 bar=0.5 μm)

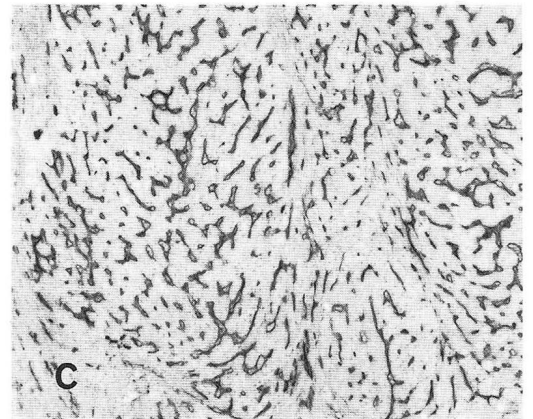
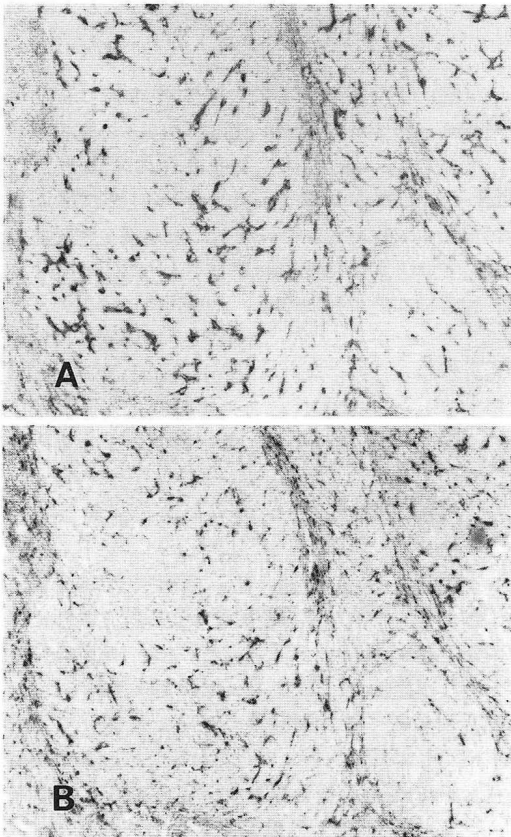


図4 活動性肝炎を伴うヒト肝硬変(A, B, C連続切片)  
 A. FcR 染色, 再生結節内に FcR 陽性の類洞が欠損した部分が見られる。  
 B. MoAb 25F 9 による Kupffer 細胞の染色, A の FcR 陽性類洞欠損部に一致して, 25F 9 陽性 Kupffer 細胞の欠損が見られる。  
 C. MoAb OKM 5 による類洞の染色, A と B で FcR 陽性類洞 と Kupffer 細胞が欠損している部分にも, OKM 5 陽性の類洞が認められる。(×54)

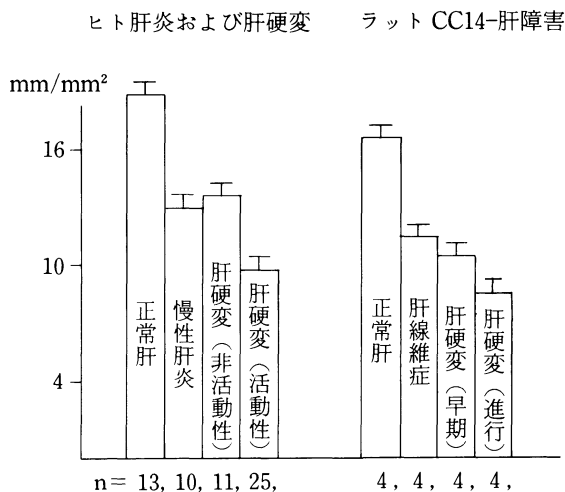


図5 ヒト慢性肝障害とラット四塩化炭素肝障害におけるFcR陽性類洞の長さ(平均±SD)

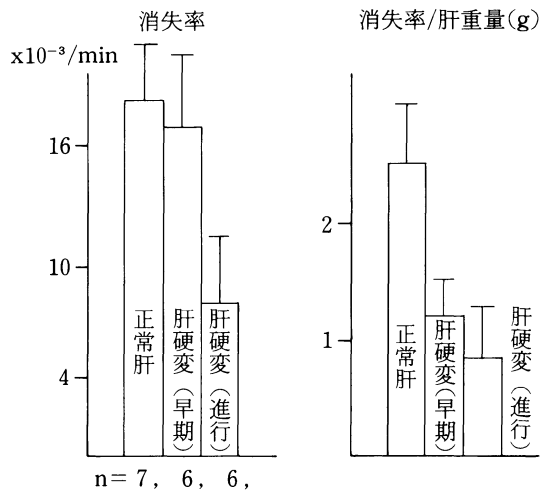


図6 四塩化炭素肝硬変ラットにおける血中投与<sup>125</sup>I-BABIGの消失率(K値)(平均±SD)

胞の欠落ないし著しい減少が見られた(図4B)。

## 2) FcRの欠損した類洞の性格

FcRとKupffer細胞が欠損している部分に類洞そのものが存在するか否かを見るために、類洞内皮細胞と選択的に反応するMoAb OKM 5<sup>5)</sup>で染めたヒト症例では、FcR欠損部にも陽性の類洞が染め出された(図4C)。四塩化炭素肝障害を起こしたラットに投与したBABIGは、大部分では正常肝と同様に類洞壁細胞に摂取されていたが、摂取の認められない部分があった。FcRとBABIGの重染色では、FcR陽性部のみにBABIGの摂取がみられ、FcRの欠損にともない洞内皮細胞のIC摂取能が喪失していると考えられた。

## 3) 慢性肝障害におけるFcR陽性類洞の長さ

ヒトとラットにおいて線維化の進行にともなって、肝小葉あるいは再生結節の単位面積当りのFcR陽性類洞が減少し、ヒトの活動性肝炎を伴う肝硬変は正常肝の60%、ラットの進行肝硬変は50%となっていた(図5)。

## 4) 四塩化炭素肝硬変における<sup>125</sup>I-BABIGのクリアランス

K値は進行した肝硬変では著しく低下し、正常動物の43%となっていた。また、K値を肝単位重量当りに換算すると、肝が代償性に腫大した早期肝硬変の時期に、すでに低下していた(図6)。さらに肝組

織内に捕捉される<sup>125</sup>I-BABIG量も肝硬変で有意な低下を認め、早期肝硬変は正常肝の52%、進行肝硬変で34%であった。

## 3. 切除後再生肝

### 1) FcR

70%肝切除後1~3日目に、FcRの染色濃度は著しく低下し(図7A, B)、正常域まで回復するのに9日を要した(図8)。

さらに、MoAb ED1を使ったKupffer細胞の染色とFcRの重染色では、Kupffer細胞のFcRは比較的保たれていたが、洞内皮細胞FcRの減弱がとくに高度であった(図7C)。

### 2) 肝再生

3H-チミジン標識によって肝細胞と類洞壁細胞の増殖状態を見た場合、肝細胞は術後1日目、壁細胞は3日目に増殖の頂点を認めた(図8)。

### 3) Kupffer細胞と炭粉クリアランス

切除後5日目を頂点とするKupffer細胞の過形成とクリアランスの亢進状態がみられた(図9)。

## 4. 自己免疫疾患

### 1) FcR

ループス腎炎の自然発症で知られているNZB/WF1マウスでは、FcRは観察を開始した生後5週で対照動物より強い活性を示し、急峻な増強をもって2カ月でプラトーに達した。これに対して対照動

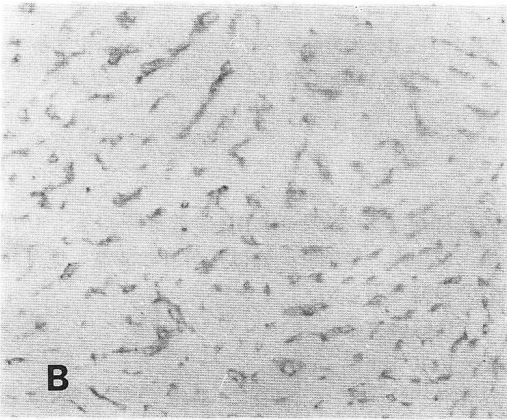
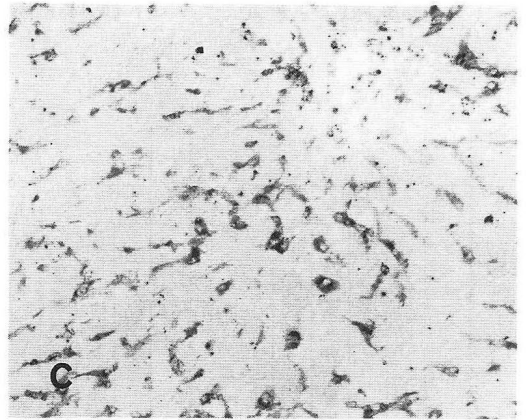
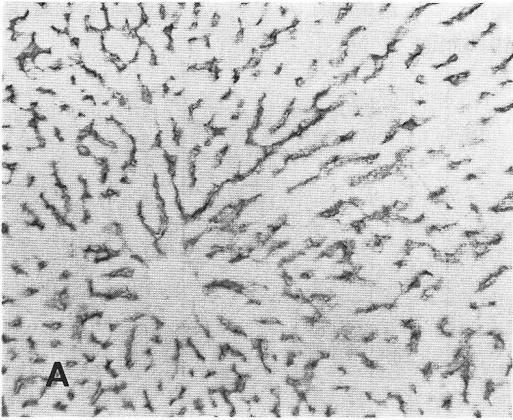


図7 肝切除後3日目のラット肝のFcR染色，  
 対照動物(A)と比較して，切除肝(B)のFcRは  
 淡く断続的である。CはFcR染色と  
 MoAb EDIを使ったKupffer細胞染色の  
 重染色，黒く濃染した部分がEDI陽性の  
 Kupffer細胞の細胞質であり，淡染部分が  
 FcRである。(×100)

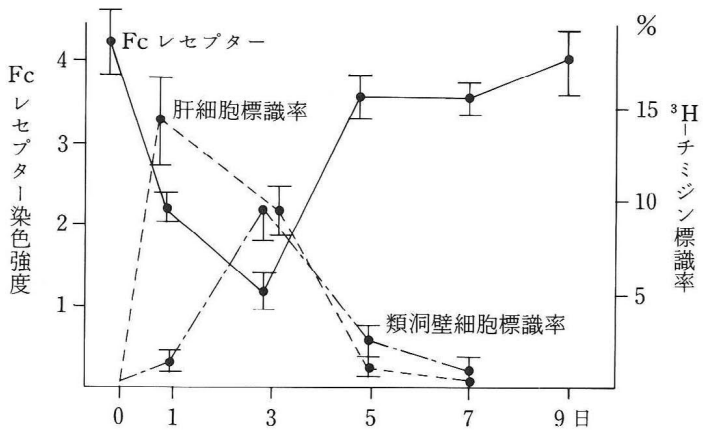


図8 肝切除後のFcR染色強度および肝細胞，類洞壁細胞における<sup>3</sup>H-チミジン標識率の推移 (平均±SD)

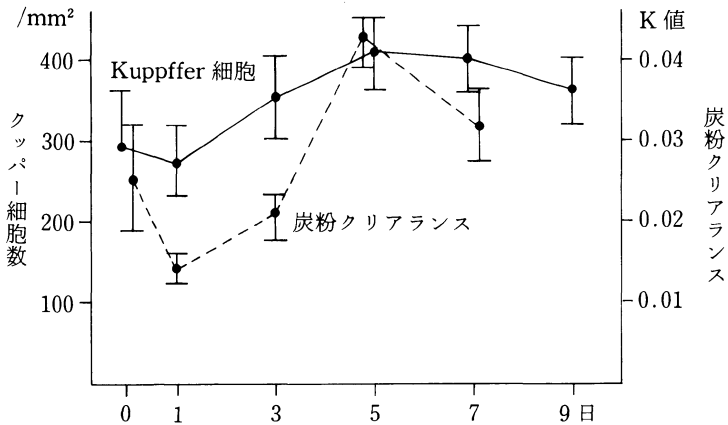
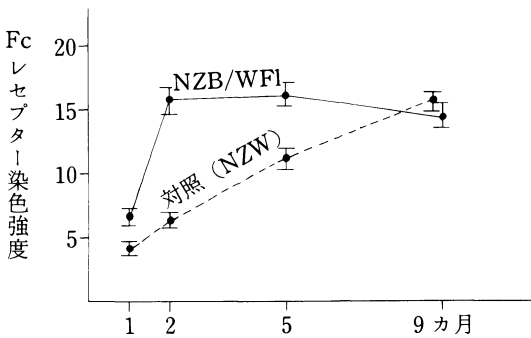


図9 肝切除後の Kupffer 細胞数と炭粉クリアランスの推移。  
(平均±SD)



物の NZW は加齢とともに漸次増強し、9カ月齢で NZB/WF1と同じ水準に達した(図10)。

2) Kupffer 細胞数

MoAb F4/80に染まる Kupffer 細胞の数は、生後5カ月までは実験群、対照群ともに、Kupffer 細胞数が緩かな増加を示したが、9カ月では、NZB/WF1マウスに強い過形成を認めた(図10, 11)。

5. Complete Freund's adjuvant 投与マウス

1) FcR

Complete Freund's adjuvant を投与した動物では、観察終了時の投与後4週まで洞内皮 FcR は漸次増強していった(図12)。

2) Kupffer 細胞数

Adjuvant 投与後、5日目と3週目をピークとする Kupffer 細胞の過形成がみられた(図12)。

3) 免疫複合体と炭粉のクリアランス

Adjuvant 投与4週後、FcR 活性が増強した動物では、血中に投与した<sup>125</sup>I-BABlgG の消失率 K 値は対照群の $1.2 \pm 0.3 \times 10^{-2}/\text{min}$ に対し、実験群 $1.7 \pm 0.5 \times 10^{-2}/\text{min}$ であり40%以上高値を示していた。また、炭粉消失率は対照群の $4.3 \pm 1.1 \times 10^{-2}/\text{min}$ に対し実験群 $7.4 \pm 1.4 \times 10^{-2}/\text{min}$ と約70%亢進していた。

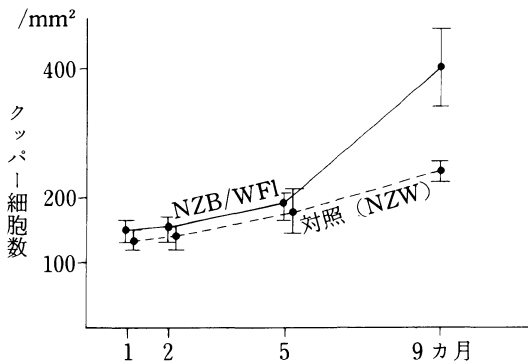


図10 NZB/WF1 マウスにおける FcR 染色強度と Kupffer 数の加齢による変化(平均±SD)

考 察

1. 洞内皮 Fc レセプターと免疫複合体代謝

正常肝組織の FcR は、ヒト、ラット、マウスとも



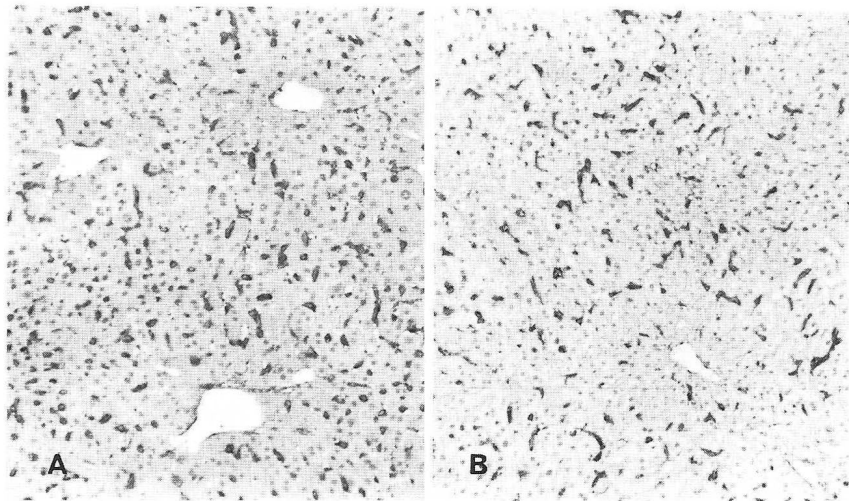


図11 自己免疫マウス NZB/WF1(A)と対照動物 NZW(B)の9ヵ月齢, ♀, の MoAb F4/80を使った Kupffer 細胞染色, A に Kupffer 細胞の過形成が見られる。×100

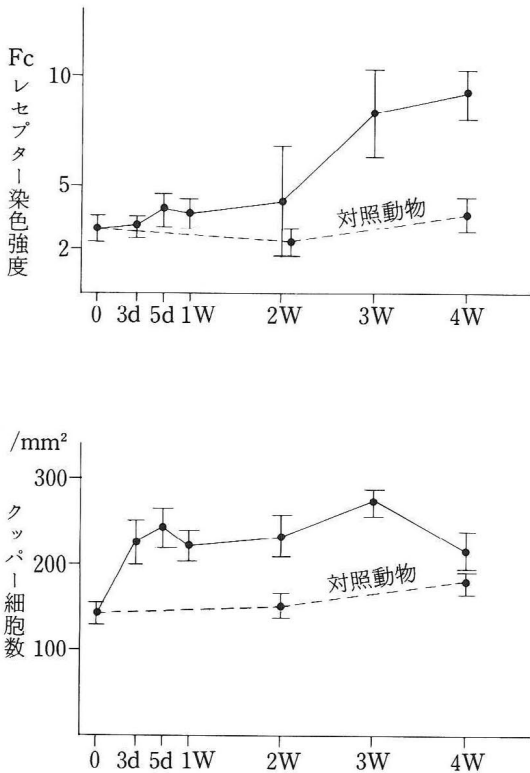


図12 Complete Freund's adjuvant 投与マウスの FcR 染色強度と Kupffer 細胞数の変動 (平均±SD)

に類洞壁に沿って連続的に分布し, 主に Kupffer 細胞と洞内皮細胞に由来する。しかし, 後者により強い活性が見られ, 電顕観察によっても, 主に内皮細胞表面とくに類洞腔側表面と preclustered receptor の形で coated pit に認められている<sup>4)</sup>。

一方, 血液中に投与した IgG-IC の大部分は肝で代謝される<sup>16)~18)</sup>。この際, 30S 以上の IC は補体と反応し<sup>19)</sup>主に Kupffer 細胞によって摂取されるが, 腎への沈着性が高いと言われる<sup>16)</sup>12-19S の IC の代謝はコブラ毒素による decompimentation の影響を受けず<sup>18)</sup>, 主に洞内皮細胞に摂取されると言われている<sup>20)</sup>。この洞内皮細胞による IC の摂取には, IgG 分子の Fc 部分が必要であり, F(ab')<sub>2</sub> を抗体とする複合体は洞内皮細胞に摂取されない<sup>13)</sup>。さらに予め 12-19S の BABIgG すなわち IgG-IC を大量に投与された動物の肝組織では切片上で検出される FcR に著しい抑制が見られること (未公表データ) と, 四塩化炭素による肝障害のために FcR が消失した洞内皮細胞は BABIgG を摂取できないこと<sup>13)</sup>も, 洞内皮細胞が FcR を介して IgG-IC を摂取することの証拠と考えられる。

免疫電顕組織化学による観察では, 流血中の BABIgG は内皮細胞の類洞腔側表面に付着し, coated pit と coated vesicle によって細胞内に取り込まれ, 数分以内に transfer tubules と大型の vesicle す



なわち endosome に現れる。この endosome の一部は lysosomal enzyme の acid phosphatase が陽性であり、ここで BABIgG が分解され抗原の BSA の抗原性が消失すると考えられる。マウス一匹当たり 30 $\mu$ g の BSA を含む BABIgG を血中に投与した場合、2 時間後にその大部分が肝から消失しているが、この間、Disse 腔と肝細胞に BABIgG が検出されることはない<sup>5)6)</sup>。

これに対して、血中投与された IgG-IC は、類洞壁細胞のみならず、Fc 及び補体レセプターを持たない肝細胞にも摂取されるとの研究がある<sup>20)~23)</sup>が、このような研究では、放射性同位元素<sup>20)</sup>、蛍光物質<sup>21)</sup>など細胞内消化に抵抗性の物質が免疫複合体のトレーサーとして使われていたり、ショックによる血管透過性亢進を招く危険性の高い大量の IC が投与<sup>22)23)</sup>されたりしていることに、我々の研究と結果が異なる原因があるかと考えられる。また、洞内皮細胞は、種々の lysosomal enzyme を持ち、acid phosphatase は Kupffer 細胞と同じ程度の活性を、arylsulfatase は Kupffer 細胞の 3 倍の活性を<sup>24)</sup>、cathepsin D は Kupffer 細胞の 3/5 倍の活性を<sup>25)</sup>示すと言われている。この点からも、FcR を介して洞内皮細胞に摂取された IC は、洞内皮細胞によって分解されるという考えが支持されよう。

## 2. 肝疾患における免疫複合体の代謝と FcR

ヒト慢性肝疾患患者では血中にしばしば IC が検出され<sup>26)~28)</sup>、IC を構成する成分の詳細な分析結果<sup>28)</sup>から、IC の生成亢進と代謝障害が原因であると考えられてきたが、代謝障害の具体的証拠に乏しかった。そこで今回の研究では、四塩化炭素によって肝硬変を起したラットに<sup>125</sup>I で標識した BABIgG を投与し、血中からの消失率 (K 値) を求めた。その結果、K 値の有意な低下と肝内 IC 捕捉量の顕著な減少、すなわち肝における IC 代謝の低下が証明された。その原因として、肝内外の側副路のために血液が肝類洞を避けて流れることも無視できないが、IC 代謝に直接関与する類洞壁細胞の機能障害も重要と考えられる。事実、ラットの四塩化炭素肝障害とヒト慢性肝障害において洞内皮 FcR 活性の低下と、肝小葉あるいは再生結節に不規則な類洞壁 FcR 陰性部分を認め、硬変肝では FcR 陽性類洞の長さが、正常肝の 60% 以下まで有意に減少することを示したが、この FcR が欠損した洞内皮細胞は、IC と colloidal carbon を摂取する能力を欠き、共存すべき Kupffer 細胞の欠落ないし著しい減少を伴

っていた<sup>13)</sup>。さらに、活動性病変では、乱れた限界板の近辺あるいは肝細胞策の肥厚した部分により高度な FcR の欠損が見られ、組織の再生過程で類洞壁 FcR が消失した可能性が示唆される。一方、本来、基底膜を持たない肝類洞に基底膜が現れ、類洞が通常の毛細血管と似た形態を示す現象、すなわち capillarization<sup>29)</sup>に伴って Kupffer 細胞の欠損が起こるという電顕観察の報告<sup>30)</sup>があり、FcR の欠損が capillarization に伴う変化なのか否かが問題となる。しかし、基底膜の必須構成成分である laminin<sup>31)</sup>と FcR の重染色では、laminin 沈着の有無と無関係に FcR と Kupffer 細胞の欠損を認めている<sup>13)</sup>。以上、肝硬変を含む慢性肝疾患では、IC 代謝に直接関与する類洞壁 FcR の減少が血中免疫複合体の異常出現の一因であると考えられる。また、慢性障害肝では、免疫複合体のみならず colloidal carbon の摂取不全も見られたことから、洞内皮細胞による様々な血中物質の代謝が変化している可能性があると考えられる。

## 3. 肝再生と洞内皮 FcR

広汎な肝切除に伴って Kupffer 細胞の過形成と肝網内系機能の亢進が起こるといわれている<sup>10)~12)</sup>が、洞内皮細胞についてはほとんど研究されていない。そこで本研究では、70% 肝切除後の肝再生過程における洞内皮 FcR の発現状態について検討した。その結果、肝再生が概ね完了する術後 1 週間まで、洞内皮 FcR 活性の低下がみられ、とくに肝細胞と洞壁細胞の増殖が最も盛んな術後 1~3 日に顕著な活性低下があった。この場合、どの細胞の FcR が減弱したかが問題であるが、単クローン抗体 ED1 を使った Kupffer 細胞の染色と FcR 染色を重染した標本では、洞内皮細胞 FcR に選択的な減弱を認めている。このように肝組織の増殖再生とともに洞内皮細胞 FcR が減弱する現象は、先に述べた慢性肝障害の場合と D-galactosamine によるラットの急性肝障害の回復期にも認められ<sup>32)</sup>、肝組織の再生と洞内皮細胞 FcR の減弱の間になんらかの因果関係があるものと考えられる。

## 4. 自己免疫疾患と洞内皮 FcR

血液中に IC が異常に出現し、腎炎などの免疫複合体病を起こす自己免疫疾患において、IC 代謝について様々な角度から検討され、補体とくに C3b レセプターを介する IC 代謝系の異常などが指摘されている。<sup>33)34)</sup>。しかし、ループス腎炎の発症で知られる NZB/WF1 マウスの雌では、IgG-IC のクリアラン

スはむしろ亢進状態にあるとの成績<sup>35)36)</sup>と、IgG-ICの代謝で中心的役割を果たすと考えられている肝の nonparenchymal cell (Kupffer 細胞と洞内皮細胞)の IC 結合能が著しく低いことを示す *in vitro* の分離細胞を使った研究がある<sup>36)37)</sup>。しかし、*in vivo* の状態を反映すると考えられる凍結組織切片を使った今回の研究では、NZB/WF1 マウスの洞内皮 FcR はすでに生後5週齢から対象動物より高い活性が見られ、IgG-IC のクリアランス亢進状態を裏付ける所見と考えられる。この組織切片を使った研究結果と分離細胞を使った *in vitro* の研究結果の食い違いの原因については、今後検討を要するが、細胞分離と培養の過程で特異的レセプターが消失する可能性は既に指摘されている<sup>38)</sup>とこである。

### 5. Kupffer 細胞と洞内皮 FcR

洞内皮細胞の上に共棲する極めて特異なマクロファージである Kupffer 細胞は洞内皮細胞と共同して血中物質のクリアランスに重要な役割を演じるとともに、種々の cytokine を分泌し<sup>39)40)</sup>、他の細胞に様々な影響をおよぼすと考えられている<sup>41)42)</sup>が、自身も種々の因子によってその数と機能発現状態に変化が起こる<sup>9)~12)39)40)</sup>。そこで Kupffer 細胞数と洞内皮細胞 FcR の消長を比較してみると、先ず慢性肝疾患において洞内皮細胞 FcR の消失に伴い Kupffer 細胞の欠落がみられたことと、NZW マウスにおいて加齢に伴い洞内皮細胞 FcR 活性の増強と Kupffer 細胞の過形成を認めたことから、洞内皮細胞 FcR の強弱と Kupffer 細胞数の間に正の相関があるように思われる。しかし、NZB/WF1 マウスと免疫賦活物質投与ラットでは強い FcR 活性の現れる時期と Kupffer 細胞の過形成の時期にずれがみ

られ、70%切除後再生肝では Kupffer 細胞の過形成に伴い類洞内皮細胞 FcR の減弱を認めている。このようにして個々の実験系における洞内皮細胞 FcR の活性状態と Kupffer 細胞数の関係を総合的にみた場合、一定の規則性があるとはいいがたいが、Kupffer 細胞の分泌する cytokine の影響など様々な角度から検討すべき課題と考えられる。

## 結 語

以上、肝類洞内皮細胞が持つ FcR の生理的機能について若干の考察を加えるとともに、いわゆる網内系機能に変化を起こす因子あるいは疾患によって、この FcR がどのように変化するかを検討した。その結果、次の結論を得た。

(1) 肝類洞内皮細胞は FcR を介して血中の IgG-IC を摂取し代謝する。

(2) 肝類洞内皮細胞の FcR 活性は慢性肝疾患、肝切除後再生、自己免疫疾患、加齢などによって変化し、これに伴い IgG-IC の血中クリアランスも動くと考えられる。

(3) 洞内皮細胞 FcR 活性の増減が起こる状態では、Kupffer 細胞の過形成ないし減少を伴うことが多いが、両者に厳密な相関があるとはいいがたい。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、貴重な症例を提供くださった北澤正先生(伊豆通信病院)、西脇由郎先生(沼津医師会病院)、豊橋市民病院の諸先生にお礼申し上げます。また、症例の収集で多大な援助をくださった豊橋市民病院検査科 山本明美さん、技術面で協力して下さった金田正昭君に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Crofton RW, Disselhoff-den Dulk MMC, van Furth R: The origin, kinetics, and characteristics of the Kupffer cells in the normal steady state. *J Exp Med* 148:1-17 1978
- 2) 室 博之, 白澤 春之, 高橋 洋平: マウス肝類洞構成細胞の Fc receptor. とくに類洞内皮細胞における Fc receptor の存在について. *日網会誌* 20: 21-26 1979
- 3) Muro H, Shirasawa H, Maeda M, Nakamura S: Fc receptors of liver sinusoidal endothelium in normal rats and humans. *Gastroenterology* 93: 1078-1085 1978
- 4) Muro H, Shirasawa H, Takahashi Y, Maeda M, Nakamura S: Localization of Fc receptors on liver sinusoidal endothelium. A histological study by electron microscopy. *Acta Pathol Jpn* 38: 291-301 1988
- 5) 小杉伊三夫, 室 博之, 白澤 春之: 肝類洞内皮細胞における可溶性免疫複合体の代謝. 類洞壁細胞研究の進歩 第2巻, 谷川久一編, 国際医書出版, 東京, pp70-75 1989
- 6) Kosugi I, Muro H, Ito I, Shirasawa H: En-

- docytosis of soluble IgG immune complex and its transport to lysosomes in hepatic sinusoidal cells. (in submitting)
- 7) Nicol T, Quantock DC, Vernon-Roberts B: Stimulation of phagocytosis in relation to the mechanism of action of Adjuvants. *Nature* 209: 1142-1143 1966
  - 8) Kaplan JE: Physiological and pathophysiological factors determining phagocytosis. In: *The reticuloendothelial system and phagocytosis of liver disease*. H Liehr and M Gurn, eds. Elsevier Biomedical press, Amsterdam, pp55-67 1980
  - 9) Nolan JP, Laibowitz AI, Vladutiu AO: Influence of alcohol on Kupffer cell function and possible significance in liver injury. In: *The reticuloendothelial system and phagocytosis of liver disease*. H Liehr and M Gurn, eds. Elsevier. Biomedical press, Amsterdam, pp55-67 1980
  - 10) Powens L, Baekeland M, Wisse E: Importance of local proliferation in the expanding Kupffer cell proliferation of rat liver after zymozan stimulation and partial hepatectomy. *Hepatology* 4: 213-219 1984
  - 11) Arii S, Monden P, Itai S: The three different phases of reticuloendothelial system phagocytic function in rats with liver injury. *J Surg Res* 45: 314-319 1988
  - 12) 丸尾啓敏, 中村 達, 室 博之: 大量肝切除後におけるエンドトキシン血症の肝網内系に及ぼす影響に関する実験的研究. 日外会誌 (印刷中)
  - 13) Muro H, Shirasawa H, Kosugi I, Ito I: Defect of sinusoidal Fc receptors and immune complex uptake in CC<sub>4</sub>-induced liver cirrhosis in rats. *Gastroenterology* 99: 200-210 1990
  - 14) Higgins GH, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. *Arch Pathol* 12: 186-202 1931
  - 15) Nagura H, Koshikawa T, Fukuda Y, Asai J: Hepatic vascular endothelial cells heterogeneously express surface antigens associated with monocytes macrophages and T lymphocytes. *Virchow Arch (A)* 409: 407-416 1986
  - 16) Finbloom DS, Plotz PH: Studies of reticuloendothelial function in the mouse with model immune complexes. I. Serum clearance and tissue uptake in normal C3H mice. *J Immunol* 123: 1594-1599 1979
  - 17) Aguado RT, Mannik M: Clearance kinetics and organ uptake of complement-solubilized immune complexes in mice. *Immunology* 60: 255-260 1987
  - 18) Bockow B, Mannik M: Clearance and tissue uptake of immune complexes in complement-depleted and control mice. *Immunology* 42: 497-504 1981.
  - 19) Van Shick JL, Masson PL: The effect of complement on the ingestion of soluble antigen-antibody complexes and IgM aggregates by mouse peritoneal macrophages. *J Exp Med* 148: 903 1978
  - 20) Skogh T, Blomhoff R, Eskilled W, Berg T: Hepatic uptake of circulating IgG immune complexes. *Immunology* 55: 585-594 1985
  - 21) Hoph U, Schaefer HE, Hess G, Meyer zum Buschenfelde KH: In vitro uptake of immune complexes by parenchymal and nonparenchymal liver cells in mice. *Gastroenterology*. 80: 250-259 1981
  - 22) Van derLaan - Klamer Sm, Atomoseroedjo - Brings JE, Harms G, Hoedmaeker PhJ, Hardonk MJ: A histochemical study about the involvement of rat liver cells in the uptake of heterologous immune complexes from the circulation. *Histochemistry* 82: 477-482 1985
  - 23) Van derLaan - Klamer SM, Harms G, Atomoseroedjo-Brings JE, Hoedemaeker PhJ, Hardonk MJ: Hepatic uptake of autologous immune complexes in the rat. *Scand J Immunol* 23: 441-447 1986
  - 24) Knook DL, Blansjaar N, Sleyster ECh: Isolation and characterization of Kupffer and endothelial cells in the liver. *Exp Cell Res* 109: 317-329 1977
  - 25) Ansorge S, Wiederanders B, Riemann S, Bro-uwer A, Knook DL: Distribution of thiol-protein disulfide oxidoreductase, insulin-glucagon proteinase and cathepsin D in different cell types of rat liver. *Biomed Biochemi Acta* 43: 1213-1221 1984
  - 26) Thomas HC, De Villiers D, Potter B, Hodgson

- H, Jain S, Jewell DP, Sherlock S: Immune complexes in acute and chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 31: 150-157 1978
- 27) Araki K, Nagashima H, Tuji T: Detection and characterization of circulating immune complexes during acute exacerbation of chronic viral hepatitis. *Clin Exp Immunol* 47: 520-526 1982
- 28) Schena FP, Pastore A, Angarano G, Meliconi L, Shiraldi O, Bonomo L: Characterization of the circulating immune complexes in acute and chronic liver disease. *J Clin Lab Immunol* 10: 179-183 1983
- 29) Schaffner F, Popper H: Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* 93: 129-134 1987
- 30) Lough J, Rosenthal L, Arzoumanian A, Goresky CV: Kupffer cell depletion associated with capillarization of liver sinusoids in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis. *J Hepatol* 5: 190-198 1987
- 31) Martinez-Hernandez A: The hepatic extracellular matrix. I. Electron immunohistochemical studies in normal rat liver. *Lab Invest* 51: 57-74 1981
- 32) Ito I, Muro H, Kosugi I, Shirasawa H: Alteration in Fc receptor activity in sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells during D-galactosamine (GalN)-induced liver injury in rats. A histological study. *Vichows Archiv B Cell Pathol* 58: 417-425 1990
- 33) Wilson JG, Wong WW, Schur PH, Fearon DT: Mode of inheritance of decreased C3b receptors on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 307: 981-986 1982
- 34) Schur PH: Complement and immune complexes in systemic lupus erythematosus. DJ Wallace, EL Dubois, eds. Lea and Febiger Philadelphia, pp185-193 1987
- 35) Finbloom DS, Plotz PH: Studies of reticuloendothelial function in the mouse with model immune complexes. II. Serum clearance, tissue uptake, and reticuloendothelial saturation in NUB/W mice. *J Immunol* 123: 1600-1603 1979
- 36) Magilavy DB, Hundley TR, Steinberg AD, Katona IM: Hepatic reticuloendothelial system activation in autoimmune Mice: Differences between (NZB x NZW) F1 and MRL-lpr/lpr strains. *Clin Immunol Immunopathol* 42: 386-398 1987
- 37) Magilavy DB, Hundley TR, Steinberg AD, Finbloom DS: Abnormal binding of soluble IgG immune complexes to hepatic nonparenchymal cells of autoimmune mice. *J Immunol* 131: 2784-2788 1983
- 38) Smedsrod B, Ersson S, Frase JRE, Laurent TC, Pertoft H: Properties of liver endothelial cells in primary monolayer cultures In: Knook DL, Wisse E, eds. Sinusoidal liver cells. Elsevier Biomedical press, Amsterdam, pp263-270 1982
- 39) 白浜政文, 石橋大海, 平田泰彦, 田中実, 工藤二郎, 仁保喜之: kupffer細胞による interleukin 1 産生の調節機序. 肝類洞壁細胞研究の進歩 第3巻, 谷川久一編, 国際医書出版, 東京, pp163-165 1991
- 40) 河田規文, 市川裕三, 溝口端紘, 小林絢三: kupffer細胞と peritoneal exudate macrophage における機能的差異について. 肝類洞壁細胞研究の進歩 第3巻, 谷川久一編, 国際医書出版, 東京, pp174-182 1991
- 41) Movat HZ: Tumor necrosis factor and interleukin-1: Role in acute inflammation and microvascular injury. *J Lab Clin Med* 110: 668-681 1987
- 42) Schlayer HJ, Laaff H, Peters T, Woort-Menker M, Estler HC, Karck U, Schaefer HE, Decker K: Involvement of tumor necrosis factor in endotoxin-triggered neutrophil adherence to sinusoidal endothelial cells of mouse liver and its modulation in acute phase. *J Hepatol* 7: 239-249 1988