

## 舌のリンパ管による巨大分子クリアランスに関する研究

謝 雪峻, 藤村 朗

岩手医科大学歯学部口腔解剖学第一講座

(主任: 野坂 洋一郎 教授)

(受付: 2000年10月31日)

(受理: 2000年11月17日)

**Abstract:** Macromolecular clearance via lymphatic flow has become an important consideration in recent years due to its relation to a wide range of concerns including cancer metastasis and drug delivery. In this study, the macromolecular clearance from the tongue to regional lymph nodes through the lymphatic flow was investigated by observing the distribution and the quantity of albumin in the submandibular lymph nodes (SMLs) and the deep cervical lymph nodes (DCLs) of mice at various periods after the injection of albumin.

The bovine serum albumin tagged with fluorescein isothiocyanate (FITC-Alb) was injected into the right margin of the tongue. After 5, 30 and 60 minutes, DCLs, SMLs and the tongue were extracted, fixed in neutral 4% paraformaldehyde, and embedded in paraffin. Serial sections were cut and the tissue was observed by fluorescence microscopy. In addition, <sup>14</sup>C-methylated bovine albumin (RI-Alb) was injected in the same manner, and the levels of RI-Alb in SMLs, DCLs and blood were quantified using a liquid scintillation counter.

Five minutes after the FITC-Alb injection, FITC-Alb was observed at the apex of the tongue. At 60 minutes after the FITC-Alb injection, the FITC-Alb had not diffused to the outside of the tongue. These observations suggest that the FITC-Alb had overcome the lingual septum during the initial 5 minutes, but remained confined to the interior of the tongue for the rest of the experimental period.

Significantly increased levels of RI-Alb were found in the SMLs on the injection side than in SMLs on the contralateral side during the experimental time. Further, FITC-Alb was observed in part of the subcapsular sinus and in the cortical area, but not in the lymph follicles (LF) lying just beneath. These results indicate that macromolecular clearance from the tongue was predominantly to the regional lymph nodes on the injection side. In addition, there was an accumulation of the injected albumin in the subcapsular sinus and cortical area but not in the LFs of a decided segment of the regional lymph nodes. The labeled albumin had also flowed into both SMLs during the initial 5 minutes. The albumin collected in the SMLs continuously until the subcapsular sinus was filled, and then the flow of albumin into SMLs ceased. The labeled albumin from the SMLs moved into the DCLs between 30 minutes and 60 minutes after the injection.

**Key words:** tongue, lymph flow, submandibular lymph node, deep cervical lymph node, albumin

---

Macromolecular clearance in the tongue through lymphatic vessels.

XIE Xuejun and Akira FUJIMURA

Chief : Prof. Yohichiro NOZAKA

First Department of Oral Anatomy, School of Dentistry, Iwate Medical University, 1-3-27 Chuo-dori, Morioka, 020-8505, Japan

岩手県盛岡市中央通 1 丁目 3-27 (〒020-8505)

*Dent. J. Iwate Med. Univ.* 25 : 273-282, 2000

## 緒 言

腫瘍の転移, 薬剤の吸収といった様々な観点から近年, リンパ管の吸収能に注目が集っているが, 臓器レベルでのリンパ管構築やリンパ管吸収能に関する研究は少ない<sup>1)~8)</sup>。血管系における物質交換は主に毛細血管および細静脈において行われるが<sup>7), 8)</sup>, 不連続毛細血管を除いて, 有窓性毛細血管, 無窓性毛細血管の細胞間隙からは巨大分子である血清蛋白はほとんど透過されない。不連続性毛細血管は肝臓, 脾臓, 骨髄等にしか存在せず, 全身の組織における巨大分子の吸収はリンパ管によって行われていると考えられる。歯肉において, 水は血管で吸収され, タンパク質等はリンパ管より吸収される<sup>9)</sup>ことがすでに報告されているが, 歯肉は粘膜下組織が存在せず, 全身の組織の中では特殊な組織である。口腔領域においてはその以外の部位の検索は行われていない。特に, 舌は腫瘍の好発部位であり, 舌下錠等により薬剤吸収の面から利用されるにもかかわらず, 集合リンパ管の経路<sup>10), 11)</sup>や舌腫瘍に分布するリンパ管<sup>12)~14)</sup>については検索されているが, 舌に分布するリンパ管の吸収能については検索がなされていない。そこで, 今回我々は舌のリンパ管による巨大分子であるアルブミンのクリアランスを経時的に計測したので報告する。

## 材料と方法

### 1. 実験動物

6週齢の雄性 ddY マウス(日本クレア, 体重約30 g) 28匹を用いた。動物は購入後, 一週間の予備飼育を行い, 全身状態および口腔内に異常のないことを確認した後, 以下の実験に用いた。餌(固形飼料)と水は自由に与えた。

### 2. 放射能測定

マウスはネンブタール(40~70mg/kg)による腹腔内麻酔下で, <sup>14</sup>Cメチル化ウシ血清アルブミン(75kBq/ml, Amersham Pharmacia Biotech, Tokyo)(RI-Alb)を含んだ1%エバンズブルー液20 $\mu$ lをマイクロシリンジ(1705LT

50 $\mu$ lSYR, Hamilton Co., Nevada, USA)にて舌前方部の右側辺縁部に注入した。注入後, 5分, 30分, 60分経過時に, 左右顎下リンパ節, 深頸リンパ節および舌を摘出した。さらに開胸し, 心臓(左心室)から血液をシリンジで採取した。各群にそれぞれ5匹を用い, バックグラウンドノイズの除去および確認のために3匹を用いた。血液以外の各組織サンプルは2N水酸化ナトリウム1mlを加えて70°Cにて1時間溶解し, さらに2N塩酸1mlを加え, 中和した。調整を終えた試料2mlの<sup>14</sup>C放射能を, 液体シンチレーションカウンター(2550 TR/LL, Packard, Tokyo)にて測定した。血液試料は遠心分離により血球成分を除去した上清液50 $\mu$ lを用いて, 同様に測定した。血液中のRI-Alb量は計測した血液量を各マウスの体重ごとの全血液量に換算して算出した<sup>15), 16)</sup>。測定値は一分間当たりの放射能の崩壊数(decays per minute = DPM)で表現した。計測値の有意差検定にはStatView ver. 4.5J(Hulinks Co.)を用い, Fisher's PLSDにより多重比較を行った。

### 3. FITC標識ウシ血清アルブミンによる蛍光顕微鏡観察

#### (1) FITC標識ウシ血清アルブミン(FITC-Alb)作成法

5%ウシ血清アルブミン(BSA; Merck kGaA, Darmstadt, Germany)生理食塩水溶液にFITC標識ウサギ抗ウシ血清アルブミン抗体(INTER-CELL TECHNOLOGIES, INC., Hopewell, New Zealand)を加えてFITC-BSA反応液とした。蒸留水で平衡化した脱塩カラム(Sephadex G-25, Amersham Pharmacia Biotech社製)にFITC-BSA反応液をアプライし, 蒸留水で溶出した。溶出液は500 $\mu$ lずつ分取し, BSAに含まれるアミノ酸の吸収極大280nmとFITCの吸収極大494nmにおける吸光度を指標にFITC標識ウシ血清アルブミン画分を回収した。

#### (2) 切片作成および蛍光観察

6週齢の雄性 ddY マウスをコントロール群として1匹, 各実験群に3匹ずつ用いた。実験

群にはマイクロシリンジにてマウスの舌前方部の右側辺縁部に FITC-Alb $20\mu\text{l}$ を注入した。注入後5分, 30分, 60分経過時に, 放射能測定法と同様に左右顎下リンパ節, 深頸リンパ節と舌を摘出し, 4%パラフォルムアルデヒド液 (pH 7.4) にて浸漬固定を施した。通法に従い, 上昇エタノール系列にて脱水を行い, キシレンで透徹し, パラフィン包埋した。その後, 滑走式マイクロトームを用いて, 舌は舌背に平行に, リンパ節は長軸に平行に $10\mu\text{m}$ 厚の連続切片を作成した。切片をスライドガラスに貼付し, 乾燥後, キシレンにて脱パラフィンを施し, 無蛍光グリセリン (半井化学薬品株式会社, 京都) で封入し, B励起のもとで蛍光顕微鏡 (Nikon, ECLIPSE E1000M, Japan) 観察をした。

## 結 果

### 1. FITC-Alb の分布域の観察

#### 1) 注入5分後

舌内では, FITC-Alb による蛍光局在が注入部位のみならず, 舌前方部全体に認められた。舌根部には認められなかった (Fig. 1 b)。注入側と同側の顎下リンパ節には辺縁洞の一部, およびその直下のリンパ小節を除いた皮質域に蛍光局在が観察された (Fig. 2 a)。反対側の顎下リンパ節にも同様に認められたが, 右側顎下リンパ節より蛍光局在は弱かった (Fig. 2 b)。一方, 深頸リンパ節では蛍光局在が観察されなかった (Fig. 2 c, d)。

#### 2) 注入30分後

舌内では, 注入5分後と同様に FITC-Alb による蛍光局在が舌前方部全体に認められ, さらに舌根方向にも蛍光局在の範囲が広がっていた (Fig. 1 c)。顎下リンパ節では辺縁洞の一部, およびその直下のリンパ小節を除いた皮質域に蛍光局在が観察されたが, 蛍光強度に左右差は認められず, 注入5分後の右側顎下リンパ節と同様であった (Fig. 3 a, b)。深頸リンパ節では左右共に著明な蛍光局在は観察されなかった (Fig. 3 c, d)。

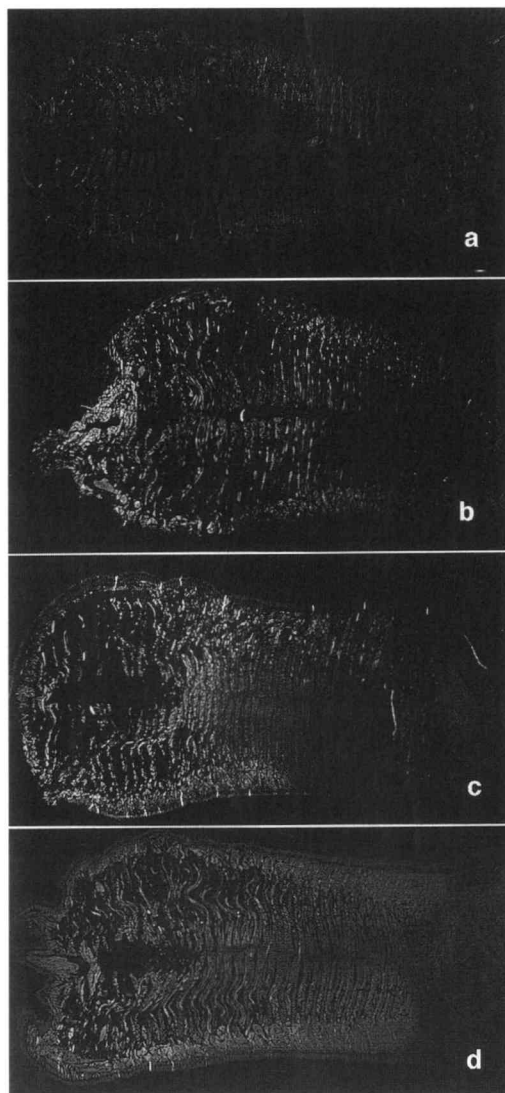


Fig. 1. Tongues taken from a normal mouse and from mice at 5, 30 or 60 minutes after an injection of FITC-Alb. The left side of figures is the apex of the tongue. a : A section of normal tongue. b : A section of tongue at 5 minutes after the injection of FITC-Alb. FITC-Alb was injected into the right margin of the tongue, and fluorescence was observed at the apex of the tongue, on both the injected and contralateral side. FITC fluorescence was not detected in the root of the tongue. c : Thirty minutes after the injection. In the apex of the tongue, the FITC-Alb was observed on both sides as above, however, the area of fluorescence enlarged to more posterior areas of tongue. d : Sixty minutes after the injection. The distribution of fluorescence was similar to that at 30 minutes after the injection.

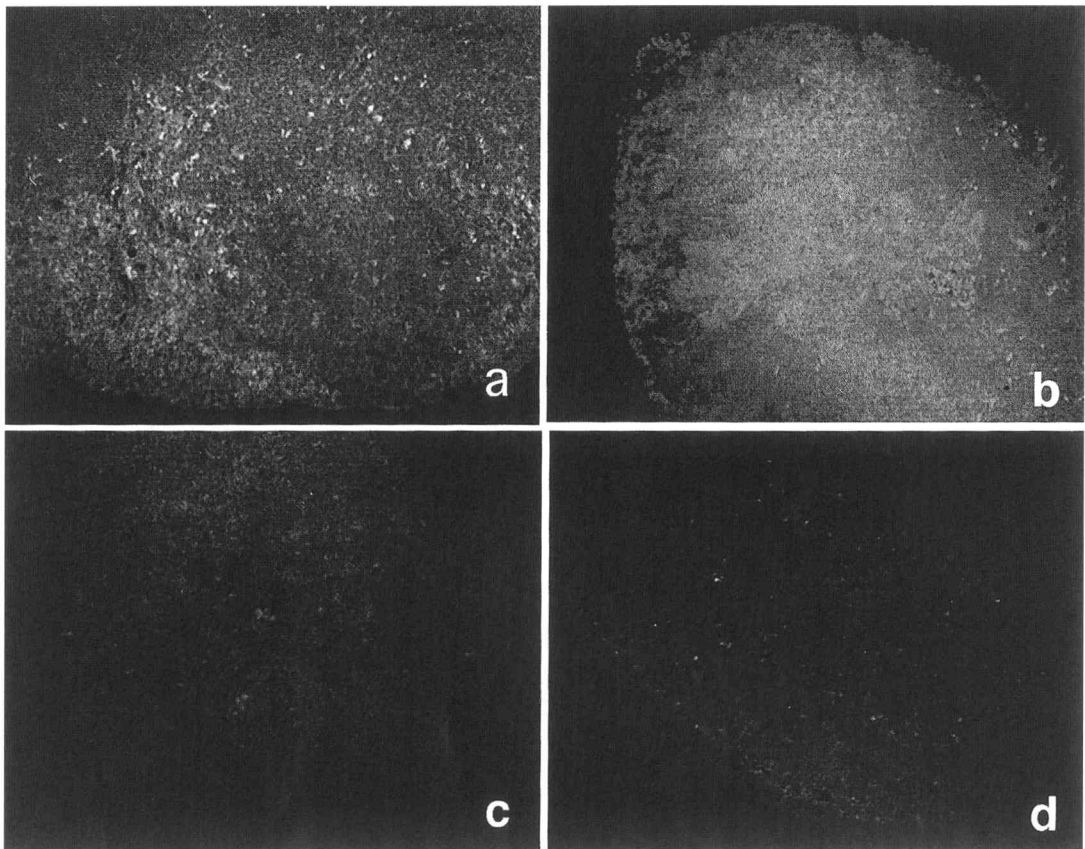


Fig. 2. Submandibular lymph nodes and deep cervical lymph nodes at 5 minutes after an injection of FITC-Alb.

a : The right submandibular lymph node. FITC-Alb was observed at the subcapsular sinus and in the cortical area, but not in the lymph follicles (LFs). b : The left submandibular lymph node. The distribution of FITC-Alb was similar to that in the right submandibular lymph node, but the strength of the fluorescence was weaker. c : The right deep cervical lymph node. d : The left deep cervical lymph node. FITC-Alb was not detectable in any area of the deep cervical lymph nodes on either side.

### 3) 注入60分後

舌内における蛍光局在および強度は、注入30分後と同様であった (Fig. 1 c)。顎下リンパ節においては左右差は認められず、蛍光局在、強度共に注入30分後と同様であった (Fig. 4 a, b)。深頸リンパ節では左右側共に著明な蛍光局在は認められなかった (Fig. 4 c, d)。

## 2. RI-Alb による定量

### 1) 顎下リンパ節

舌からリンパ管経由で顎下リンパ節へ移行した RI-Alb 量は、右側顎下リンパ節には注入5分後で  $779.04 \pm 99.74$  DPM, 注入30分後で  $1002.46 \pm 211.45$  DPM, 注入60分後で  $805.06 \pm$

$141.06$  DPM であり、左側顎下リンパ節には注入5分後で  $103.74 \pm 83.77$  DPM, 注入30分後で  $484.04 \pm 215.25$  DPM, 注入60分後で  $468.44 \pm 225.35$  DPM であった。RI-Alb 量の移行が、右側顎下リンパ節には左側顎下リンパ節より有意に多かった。右側顎下リンパ節では注入30分後に移行量のピークが認められ、注入5分後より有意に増加していた。注入30分後と注入60分後との間には RI-Alb の移行量に有意差はなかった。注入5分後と注入60分後の間にも有意差は認められなかった。左側顎下リンパ節への RI-Alb の移行量は注入5分後より注入30分後および注入60分後で有意に増加していたが、注

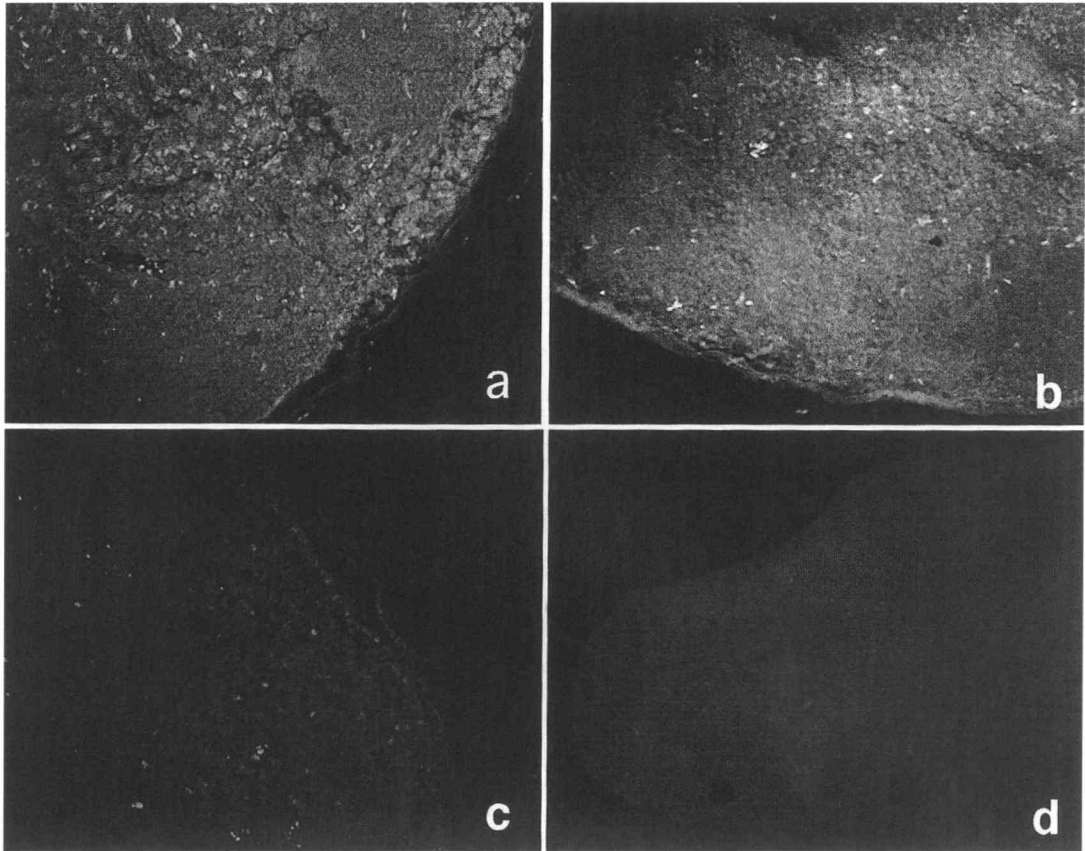


Fig. 3. Submandibular lymph nodes and deep cervical lymph nodes at 30 minutes after an injection of FITC-Alb.

a : The right submandibular lymph node. b : The left submandibular lymph node. FITC-Alb was observed at the subcapsular sinus and in the cortical area, but not in the lymph follicles (LFs). No obvious difference in the fluorescence strength between the lymph nodes was observed, and the fluorescence was similar to that in the right submandibular lymph node at 5 minutes after the injection. c : The right deep cervical lymph node. d : The left deep cervical lymph node. FITC-Alb was not detectable in any area of the deep cervical lymph nodes on either side.

入30分後から注入60分後の間に増加は認められなかった (Fig. 5)。

## 2) 深頸リンパ節

舌から顎下リンパ節を経由して移行した RI-Alb の量は、右側深頸リンパ節には注入5分後で  $7.38 \pm 3.70$  DPM, 注入30分後で  $12.14 \pm 14.64$  DPM, 注入60分後で  $13.96 \pm 12.24$  DPM であり、左側深頸リンパ節には注入5分後で  $5.30 \pm 6.52$  DPM, 注入30分後で  $7.24 \pm 11.28$  DPM, 注入60分後で  $28.62 \pm 18.33$  DPM であった。深頸リンパ節の左右側では、RI-Alb 量に有意差は認められなかった。左右側深頸リンパ節の測定値の合計は注入5分後で  $12.66 \pm 9.81$  DPM, 注入

30分後で  $19.38 \pm 14.05$  DPM, 注入60分後で  $42.58 \pm 27.74$  DPM であった。深頸リンパ節には注入5分後と注入30分後との間、および注入30分後と注入60分後との間に有意な増加は認められなかったが、注入60分後の RI-Alb 量は注入5分後より有意に増加していた (Fig. 6)。

## 3) 血液

血液中へ移行した RI-Alb 量は、注入5分後で  $583.65 \pm 236.11$  DPM, 注入30分後で  $5301.70 \pm 3653.53$  DPM, 注入60分後で  $7270.50 \pm 3541.42$  DPM であった。注入30分後および注入60分後は注入5分後より有意に増加していたが、注入30分後と注入60分後との間に有意差は認められ

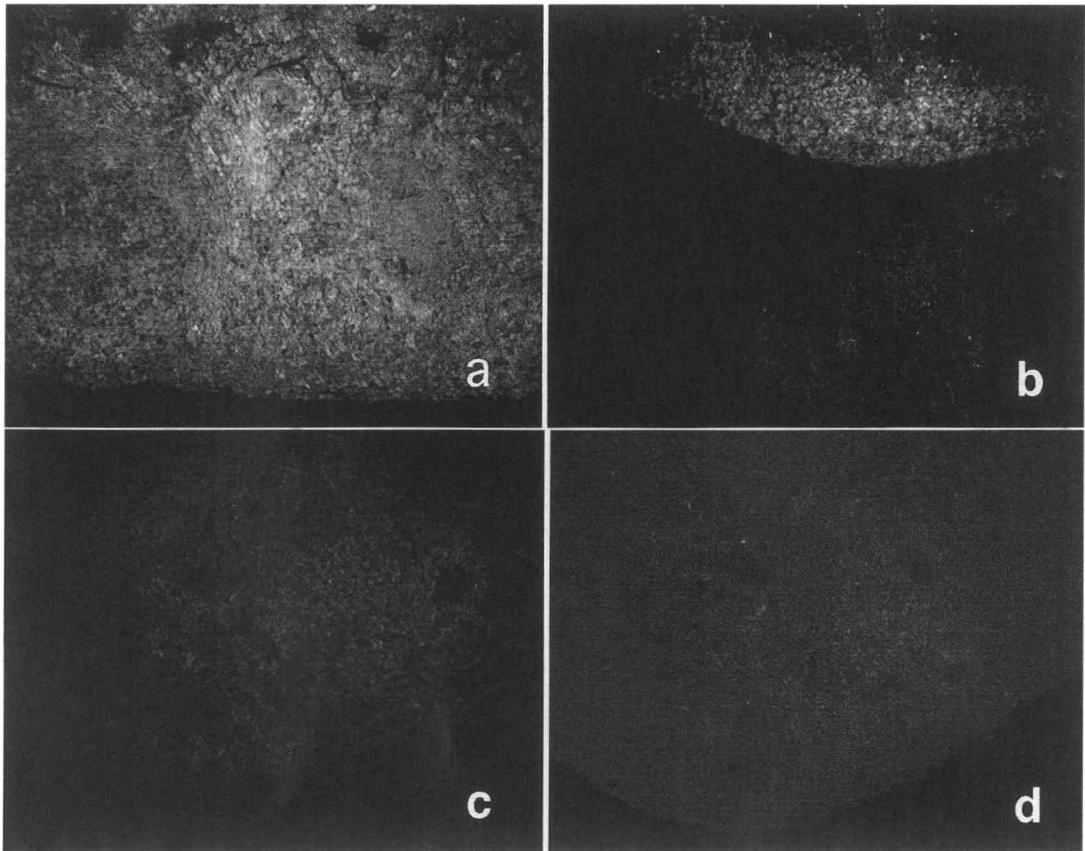


Fig. 4. Submandibular lymph nodes and deep cervical lymph nodes at 60 minutes after an injection of FITC-Alb

a : The right submandibular lymph node. b : The left submandibular lymph node. FITC fluorescence was similar in both lymph nodes. The distribution and strength of the fluorescence was similar to that observed at 30 minutes after the injection. c : The right deep cervical lymph node. d : The left deep cervical lymph node. FITC-Alb was not detectable in either lymph node.

なかった (Fig. 7)。

## 考 察

### 1. 舌内の注入アルブミンの分布

FITC-Alb による蛍光顕微鏡観察から、舌内に注入した FITC-Alb は注入直後に舌筋束間を拡散によって舌中隔を越えて反対側に到達していた。分子量69,000、分子径 $35.5\text{\AA}$ <sup>17)</sup>のアルブミンは生体組織内に普遍的に存在する蛋白であり、組織間隙を容易に移動できる。このことを蛍光像は証明していると考えられた。注入アルブミンは時間の経過とともに舌根方向に徐々に拡散していた。しかしながら、この拡散は60分では舌体内に留まっていた。舌体のリンパ管は

舌中隔内集合リンパ管および舌深動脈伴行集合リンパ管に合流すること、さらに舌中隔内集合リンパ管には交叉経路が存在し<sup>10), 12)~14)</sup>、本研究と同一の観察時間内でリンパ流の集約する所属リンパ節は顎下リンパ節であると確認されている<sup>4), 11)</sup>。本研究のように、舌内に充分量のアルブミンが注入されている実験条件下では舌のリンパ管によるアルブミンのクリアランスは持続的に行われ、顎下リンパ節に送り込まれていると考えられた。

### 2. リンパ節への注入アルブミンの移行

注入5分後には、舌に注入したアルブミンはすでに反対側まで拡散していた。しかしながら、注入側の顎下リンパ節では FITC-Alb によ



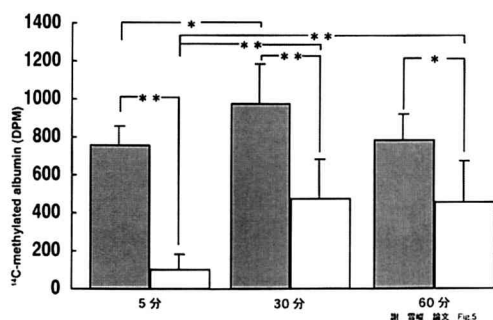


Fig. 5. The quantity of RI-Alb detected in the submandibular lymph nodes at various times (5, 30 and 60 minutes) after an injection of RI-Alb.

Multivariate analysis of the levels of RI-Alb in the right submandibular lymph nodes (solid bars) and in the left submandibular lymph nodes (white bars) at different time points. Data are expressed as means and standard deviations. \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ . (unit : decays per minute DPM) RI-Alb was present at significantly higher levels in the right submandibular lymph nodes than in the left submandibular lymph nodes at all times examined. In the right submandibular lymph nodes, the levels of RI-Alb increased significantly at 30 minutes after the injection over that observed at 5 minutes after the injection. In the left submandibular lymph nodes, significant increases in the levels of RI-Alb were observed at 30 minutes and at 60 minutes after the injection over that observed at 5 minutes after the injection. For these experiments,  $n = 5$ .

る蛍光局在が反対側顎下リンパ節より著明であった。RI-Albの測定値も反対側顎下リンパ節では有意に少なかった。これらの結果から所属リンパ節に移行したアルブミンは主に同側の舌深動脈伴行集合リンパ管により、同側顎下リンパ節に流れ込み、舌中隔内集合リンパ管による交叉経路を介する流量は少ないものと推測された。顎下リンパ節では辺縁洞の一部、およびその直下のリンパ小節を除いた皮質域に限り、FITC-Albは観察された。この分布域から考えると、注入5分後では流入したアルブミンは辺縁洞付近に未だ留まっているものと考えられた。一方、深頸リンパ節ではアルブミン注入5

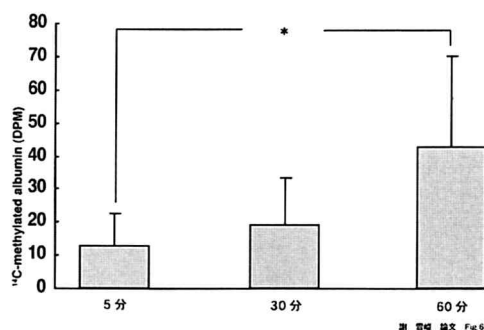


Fig. 6. The quantity of RI-Alb detected in the deep cervical lymph nodes at various times (5, 30 and 60 minutes) after an injection of RI-Alb.

Multivariate analysis of the total levels of RI-Alb in both the right and left deep cervical lymph nodes at various times. Data are expressed as means and standard deviations. \*:  $P < 0.05$ . (unit : decays per minute DPM) The levels of RI-Alb were increased significantly at 60 minutes after the injection over that observed at 5 minutes after the injection. For these experiments,  $n = 5$ .

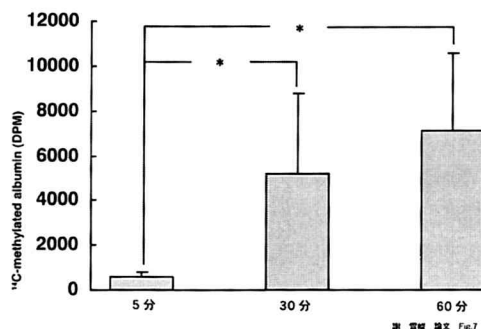


Fig. 7. The quantity of RI-Alb detected in the blood at various times (5, 30 and 60 minutes) after an injection of RI-Alb.

Multivariate analysis of the levels of RI-Alb in the blood at various times. Data are expressed as means and standard deviations. \*:  $P < 0.05$ . (unit : decays per minute DPM) The levels of RI-Alb were increased significantly at 30 minutes and at 60 minutes after the injection over that observed at 5 minutes after the injection. In addition, there was an insignificant elevation in RI-Alb levels at 60 minutes after the injection over that seen at 30 minutes after the injection. For these experiments,  $n = 4$ .

分後には左右側ともにすべての部位にFITC-Albが観察されず、RI-Albの測定値も低

かった。すなわち、注入5分後ではアルブミンは深頸リンパ節にほとんど流入していないと考えられた。

アルブミン注入30分後において、FITC-Albは同側顎下リンパ節では注入5分後の同側顎下リンパ節と同様の局在を示したが、反対側顎下リンパ節では注入5分後より蛍光強度が著明になっていた。RI-Albは両側顎下リンパ節では注入5分後より有意に増加しており、本実験の設定時間内におけるピーク値に到達していた。舌への注入5分後から30分後の間に注入したアルブミンは舌内のリンパ管に吸収され、顎下リンパ節に持続的に移行し、顎下リンパ節辺縁洞の特定の部位に留まると考えられた。この時点でもRI-Albは注入側顎下リンパ節が反対側顎下リンパ節より有意に多かった。このことから舌に注入したアルブミンの拡散は未だ舌全体に均一になっていなかったと推測された。舌に注入したアルブミンの深頸リンパ節への移行は左右側共に注入5分後より有意な増加を認めなかった。すなわち、アルブミンの舌から深頸リンパ節への移行には30分以上かかることが明らかになった。

アルブミン注入60分後では、両側の顎下リンパ節ではFITC-Albの局在は注入30分後とほとんど変わらなかった。RI-Albの測定値は注入30分後と比べ、有意差は認められないものの、左右側共に減る傾向が認められた。RI-Albによる注入60分後の測定値では注入側顎下リンパ節は反対側顎下リンパ節より有意に多かった。すなわち、舌内における注入アルブミンの舌中隔を越える拡散は注入60分後においても未だ舌全体に均一になっていなかったと推測された。深頸リンパ節ではFITC-Albの局在は著明ではなかったが、RI-Albは増加していた。マウスの深頸リンパ節は顎下リンパ節より小さいため、貯留できるアルブミンの量は少ないと推測された。実際に深頸リンパ節におけるRI-Albの測定値が顎下リンパ節に流入した量に比べると非常に少ないことから、舌に注入されたアルブミンが所属リンパ節である顎下リンパ節に持続的

に一定量が流入しているわけではないと考えられた。すなわち、アルブミンは注入30分後から60分後の間に顎下リンパ節への流入が制限されたと考えられた。顎下リンパ節の輸入リンパ管と辺縁洞の境界部に弁様構造が存在し、辺縁洞に充満したリンパの逆流を防ぐ作用を有していることが形態的に推測されている<sup>5)</sup>。

舌から運搬されてきたアルブミンを運搬してきた輸入リンパ管は顎下リンパ節の辺縁洞に合流するが、合流する輸入リンパ管ごとにある特定の領域が決められており、その領域内では流入直後から充満するが、充満する領域を越えて範囲が広がることはない<sup>5), 18)~23)</sup>。すなわち、アルブミンが顎下リンパ節辺縁洞の特定領域に充満するまでは持続的に流入し、その部位に留まっていて、中間洞にほとんど流れないことを示している。リンパ節に免疫反応の起こる部位は辺縁洞直下の小節間域ないしリンパ小節直下という考え方<sup>24)~26)</sup>と一致する。顎下リンパ節へのアルブミンの流入が弁様構造によって制限され、顎下リンパ節の特定区域に留まっていたアルブミンの中間洞への流入はアルブミン注入30分後と60分後の間に始まったと推測された。顎下リンパ節から流出するアルブミンは中間洞、髄洞にほとんど留まることなく、輸出リンパ管を經由して<sup>27)</sup>外へ流れ出すと推測される。リンパ節内におけるリンパはコンパートメント内の通路を通して髄洞に到達すると推測されている<sup>20)</sup>が、本実験ではその通路を証明できる所見は得られなかった。

### 3. 血液への注入アルブミンの移行

血液中には舌に注入したRI-Albが注入5分後にはほとんど認められなかったが、注入30分後と注入60分後では有意に増加していた。注入60分後では注入30分後より増加傾向があったが、有意差は認められなかった。すなわち、舌に注入されたアルブミンはリンパ管によって吸収されており、別の経路によるクリアランスはないと考えられた。血液中で測定されたアルブミンの一部は舌の所属リンパ節である顎下リンパ節及び深頸リンパ節を經由してから、または



顎下リンパ節から直接静脈角に流れ込んだものと考えられた。後者の場合、顎下リンパ節から輸出されるリンパが同じ輸出リンパ管で門から出るのか、すでに門から出る段階で異なる輸出リンパ管が存在するのかは確認していない。しかしながら、本論文では示していないが、顎下リンパ節に注入した墨汁が深頸リンパ節に到達する前にすでに血液内に認められることを確認している。このことは顎下リンパ節に流入した RI-Alb および血液中における RI-Alb と深頸リンパ節内の RI-Alb の量的なギャップを説明できるものと考えられた。

### 結 論

FITC-Alb および RI-Alb をマウス舌に注入し、アルブミンの経時的な移動をリンパ節における分布と、量から比較、観察した。

1. 舌辺縁部に注入されたアルブミンは5分以内に舌中隔を越えて反対側まで拡散し、主に注入側の所属リンパ節へ流入していた。
2. リンパ節に流入したアルブミンはセグメントを構成している辺縁洞およびリンパ小節を除いた皮質域に留まっていた。
3. 舌に注入されたアルブミンは5分以内に顎下リンパ節に到達し、辺縁洞に充満するまで持続的に流入した。注入後30分から60分の間にアルブミンは辺縁洞内に充満し、顎下リンパ節への流入が止められ、顎下リンパ節内のアルブミンは深頸リンパ節に輸出されるようになる。その結果、一定量のアルブミンが顎下リンパ節内に留まっていた。

### 謝 辞

本論文作成に当たり、御助言、御高閲頂きました野坂洋一郎先生、RI-Alb の放射能の測定に御協力いただきました花王株式会社生物科学研究所小林久高様、下豊留玲様、手嶋 亨様、研究試薬を作成して頂きました岩手医科大学歯学部口腔生化学講座講師永井雅純先生に心より深謝致します。また、御協力、御助言頂きました小野寺政雄先生ならびに口腔解剖学第一講座

の皆様感謝致します。本研究の一部は文部省私立大学ハイテク・リサーチ・センター補助金、文部省科学研究費（基盤研究 C : 10671707）の援助を受けて行った。

本論文要旨は、第42回歯科基礎医学会学術大会（2000、大阪）において発表した。

### 文 献

- 1) Shimada, T., Zhang, L., and Oya, M. : Architecture and function of the extravascular fluid pathway : Special reference to the macula cribiformis in the diaphragm. *Acta Anat. Nippon* 70 : 140-155, 1995.
- 2) Ohtani, Y., and Ohtani, O. : Obliteration of the lymphatic trunks draining diaphragmatic lymph causes peritoneal fluid to enter the pleural cavity. *Arch. Histol. Cytol* 60 : 503-510, 1997.
- 3) Ikomi F., Hanna GK., Schmid-Schonbein GW. : Size -and surface- dependent uptake of colloid particles into the lymphatic system. *Lymphology* 32 : 90-102, 1999.
- 4) 藤村 朗 : 口腔領域における毛細リンパ管構築, リンパ学, 22 : 21-26, 1999.
- 5) Fujimura, A., Onodera, M., Wang, Y., and Nozaka, Y. : Lymphatic Architecture of the Mouse Head and Neck Region by Computer Graphic 3-D imaging -Submandibular Lymph node-. *Dentistry in Japan* 36 : 3-8, 2000.
- 6) 藤村 朗 : 口腔組織のリンパ管構築, *Acta Anat. Nippon* 75 : 15, 2000.
- 7) Pappenheimer, J. R., Renkin, E. M., and Borrero, L. M. : Filtration, diffusion and molecular shieving through peripheral capillary membrane. A contribution to the pore theory of capillary permeability. *American J. Physiology* 167 : 13-167, 1951.
- 8) Majno, G. : Ultrastructure of vascular membrane., In *Handbook of Physiology*, W. F. Hamilton and P. Dow eds., Vol. III, Sect. 2, Circulation, American Physiological Society, Washington, D. C. pp 1035-1073, 1963.
- 9) Shimotoyodome, A., Meguro, S., Hase, T., Tokimitsu, I., Fujimura, A., Nozaka, Y. : Improvement of macromolecular clearance via lymph flow in hamster gingiva by topical warming and massage. *J. Periodontal Research* 35 : 310-317, 2000.
- 10) 陳 寛宏, 藤村 朗 : ゴールデンハムスターの舌におけるリンパ管の走行, 岩医大歯誌, 19 : 91-102, 1994.
- 11) 奈良栄介 : ゴールデンハムスターの舌におけるリンパ管の研究, 岩医大歯誌, 16 : 95-108, 1991.
- 12) 遠藤光宏 : 舌の誘発癌下組織における毛細リン

- パ管の分布と構築に関する実験的研究, 岩医大歯誌, 18: 36-50, 1993.
- 13) 北原朋広: VX 2 の 5'-Nase 染色によるリンパ管の観察, 岩医大歯誌, 20: 270-283, 1995.
- 14) 中山温史: 誘発舌癌における毛細リンパ管の酵素組織化学的観察, 日口腔外会誌, 41: 104-113, 1995.
- 15) Navia, J. M., ed.; 河村洋二郎監訳, 歯科学研究のための動物実験法, 第1版, 学建書院, 東京, 355ページ付録C, 1979: *Animal Models in Dental Research*; The University of Alabama Press, 1977.
- 16) 梅津元昌: 家畜の生理学, 養賢堂, 東京, 14ページ, 1979.
- 17) Renkin, E.M.: Transport pathways through capillary endothelium. *Microvascu. Res.* 15: 123-135, 1978.
- 18) Belisle, C., Sainte-Marie, G.: Tridimensional Study of the Deep Cortex of the Rat Lymph node. I: Topography of the Deep Cortex. *Anat. Rec.* 199: 45-59, 1981.
- 19) Belisle, C., Sainte-Marie, G.: Tridimensional Study of the Deep Cortex of the Rat Lymph node. II: Relation of Deep Cortex Units to Afferent Lymphatic Vessels. *Anat. Rec.* 199: 61-72, 1981.
- 20) Sainte-Marie, G., Peng, FS., Belisle, C.: Over all architecture and pattern of lymph flow in the rat lymph node. *Am J. Anat.* 164: 275-309, 1982.
- 21) 星 素: 輸入リンパとリンパ節皮質の構造, リンパ学, 10: 27-34, 1987.
- 22) 永田英二, 星素, ほか: マウスの上腕および腋窩リンパ節構造の機能的分画, リンパ学, 19: 763-84, 1996.
- 23) 岩永ひろみ: リンパ管-形態. 機能. 発生, 大谷修, 加藤征治, 内野滋雄編集; 西村書店, 新潟, 236-244ページ, 1997.
- 24) Dobashi, M., Terashima, K., and Imai, Y.: Electron microscopic study of differentiation of antibody-producing cells in mouse lymph nodes after immunization with horseradish peroxidase. *J. Histochem. Cytochem.* 30: 67-74, 1982.
- 25) Van Rooijen, N.: The "in situ" immune response in lymph nodes: a review. *Anat. Rec.* 218: 359-364, 1987.
- 26) Hoshi, H.: Formation of Lymph Follicles and Germinal Centers in Draining Lymph Nodes after Local Injection of Phytohemagglutinin and Lipopolysaccharide in Mic. *Arch. Histol. Jap.* 47: 505-518, 1984.
- 27) 牛木辰男: リンパ管-形態. 機能. 発生, 大谷修, 加藤征治, 内野滋雄編集; 西村書店, 新潟, 41-45ページ, 1997.