

ラット顎下腺の加齢に伴なう形態学的変化 —とくに腺房細胞について—

佐島 三重子 久米田 俊英 鈴木 鍾美

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座 (主任: 鈴木鍾美教授)

(受付: 1985年9月17)

抄録: ラット顎下腺の腺房について, 加齢に伴なう形態学的な変化を光顕的および電顕的に検索した。

SD系ラット雄の若年期から成熟期として2, 4, 6および12ヵ月齢, 老齢期として22ヵ月齢を各群4匹づつ用いた。光顕的には若年期から成熟期の顎下腺の腺房細胞はよく発達していた。電顕的に腺房細胞には粗面小胞体やゴルジ装置が発達し, 分泌顆粒には amorphous material が均等に分布していた。

22ヵ月齢の腺房細胞には以下のような退行性変化がみられた。すなわち, 光顕的に腺房細胞の胞体は大小不同となり, 空胞がしばしばみられた。時に濃染性や奇形な核がみられた。また胞体のPASやトルイジンブルーに対する染色性は低下していた。電顕的には粗面小胞体は著明に減少し, 疎な amorphous material からなる分泌顆粒が胞体内に満ちていた。分泌顆粒は癒合して大きなものを形成し, これらが光顕的に空胞状を呈するものと思われた。また, リポフスチンはその大きさ, 数ともに増加していた。

Key words: Aging, Rat submandibular gland, Acinic cell, Ultrastructure

緒 言

ヒトの唾液腺の構造や機能は他の器官と同様成熟以後, 加齢に伴なって変化することが知られている¹⁻³⁾。老齢のヒト唾液腺では腺実質の萎縮や導管の拡張などがみられ, かわって結合組織や脂肪が増えるという⁴⁻⁷⁾。齧歯類でも加齢に伴なう唾液腺の変化がいくつか報告されているが, 生化学的には老齢雄ラット顎下腺のDNA量は変化しないものの, RNA量, 蛋白量, シアル酸や中性糖が減少するといわれる⁸⁻¹⁰⁾。一方, 組織化学的には酸性ムコ多糖, RNA, アルカリフォスファターゼやエステラーゼなどの酵素が減少すると報告されている¹¹⁾。しかし, 加齢に伴なう唾液腺の形態学的な変化については, 光顕レベルで核の変化やオンコサイトについて報告があるものの^{12,13)}, 電顕レベルでの詳細な検索は少ない¹⁰⁾。

我々は加齢に伴なうラット顎下腺の形態学的

変化を検索し, これまでとくに顆粒管, クリスタロイドと唾液沈着物などについて, 光顕的な形態計測および電顕的な検索によって報告してきた^{14,15)}。今回は顎下腺の腺房細胞について光顕的および電顕的に検索した結果を報告する。

材 料 と 方 法

材料と方法は先の報告とほぼ同様である¹⁴⁾。雄SD系ラットを金網ケージで飼育し, 水と餌(CE-2日本クレア)は自由に与えた。SD系ラットは2, 4, 6, 12および22ヵ月齢を4匹づつ, 光顕的形態計測と超微構造の検索に用いた。

ラットは屠殺日日夜より絶食させ, 翌朝体重を測定後, エーテルにて屠殺した。顎下腺を摘出して重量を測定した後, 内臓諸臓器とともに10%中性緩衝ホルマリンで固定し, パラフィンに包埋した。腺体の中央部付近で矢状断方向に, 4 μ mの薄片を作製し, H・E, PAS, PTAH

Age-related morphological changes of rat submandibular gland

—The acinic cells—

Mieko SASHIMA, Toshihide KUMETA and Atsumi SUZUKI

(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

岩手県盛岡市内丸19-1 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 10: 142-148, 1985

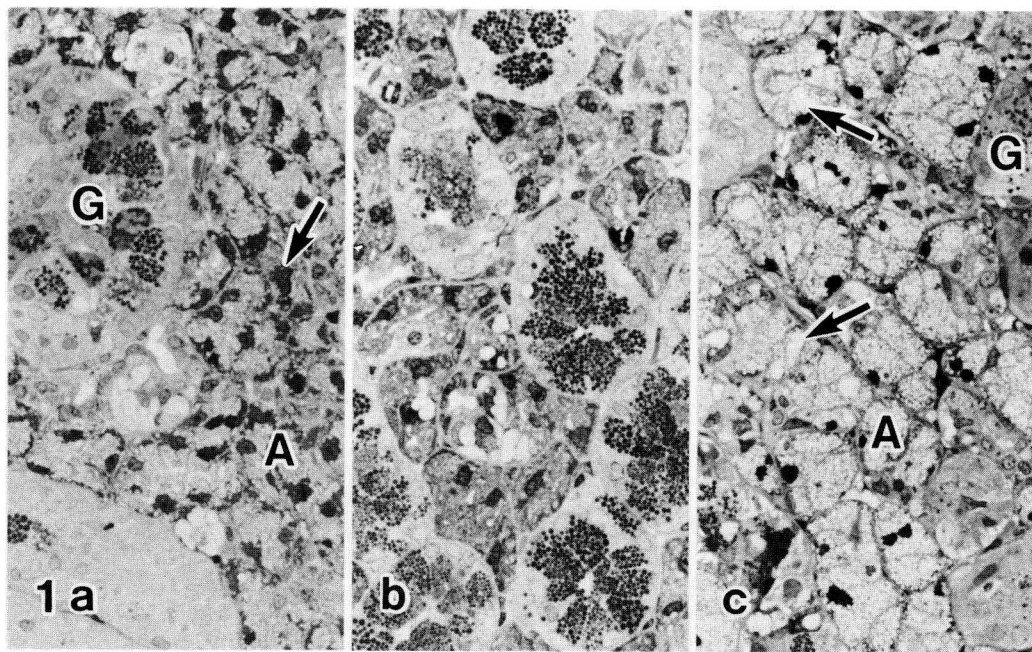


図1a-c 顎下腺の厚切切片 トルイジンブルー染色×500 A:腺房 G:顆粒管
 a 2ヵ月齢 腺房細胞はよく発達し、トルイジンブルーに濃染するエルガストプラズムが明瞭である(矢印)。顆粒管は充分には発達していない。
 b 6ヵ月齢 腺房細胞はほぼ2ヵ月齢と同様の所見を呈する。顆粒管がよく発達し、顆粒を豊富に含んでいる。
 c 22ヵ月齢 腺房細胞は大小不同で染色性が低い。エルガストプラズムは不明瞭で、空胞(矢印)がよくみられる。顆粒管は退縮している。

染色を施し、光顕的に観察した。

組織の計測方法は10×10倍の顕微鏡下で5mmの等間隔の点計測法を行なった。腺組織を腺房、顆粒管、導管のほか、神経および血管を含む結合組織の4つの成分に分け、腺全体に占めるそれぞれの組織成分の容積($\bar{x} \pm SD$)%を算出した。これらの値について各月齢ごとにStudent's t検定を行なった¹⁴⁾。

標本の一部は2%グルタルアルデヒド、1%オスミウム酸で固定し、エポン812に包埋して超薄切した後、ウラニルと鉛の二重染色を行ない、電顕的に観察した。

結 果

形態計測の結果：腺房細胞の腺全体に占める割合(%)は2ヵ月齢(64.7±5.9)、4ヵ月齢(65.0±5.8)、6ヵ月齢(57.5±9.1)、12ヵ月

齢(57.8±1.7)および22ヵ月齢(58.2±4.1)であった¹⁴⁾。2ないし4ヵ月齢では腺房は比較的多く、6ヵ月齢以降減少する傾向がみられたものの、各群の間には有意の差はみられなかった。

光顕所見：図1は顎下腺のエポンプロックの厚切標本をトルイジンブルーで染色したもので、aは2ヵ月齢、bは6ヵ月齢、cは22ヵ月齢の所見である。2、4、6および12ヵ月齢では、それぞれ顆粒管の発達の程度に差があるものの、腺房細胞には組織像における大きな差はなかった。2ヵ月齢で腺房細胞はすでによく発達しており、エルガストプラズムも明瞭であった(図1a矢印)。また胞体や核の大きさは比較的均一であった。

22ヵ月齢では顆粒管の直径や量が減少するとともに、腺房細胞は胞体が膨化したようなもの、

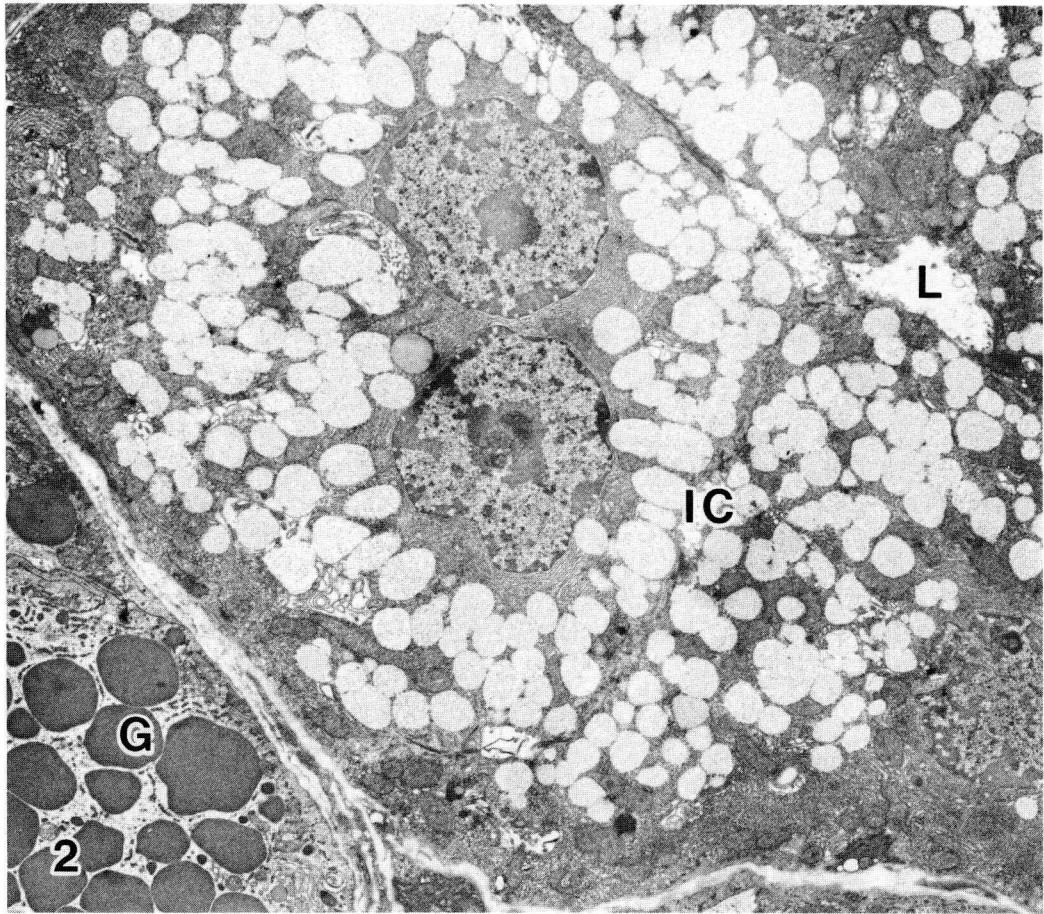


図2 6ヵ月齢の腺房細胞の電顕所見

粗面小胞体が核周囲，基底部によく発達し，ゴルジ装置に富んでいる。分泌顆粒は均等に分布する微細顆粒状ないし線維状物からなる。G：顆粒管細胞，L：管腔，IC：細胞間細管 ×4,000

萎縮状のものなど大きさが大小不同であった。エルガストプラズムはほとんど目立たず，トルイジンブルーに対する染色性は減少していた。PAS 染色に対しても同様に染色性の低下がみられた。また，胞体にはしばしば空胞構造がみられた(図1c矢印)。空胞構造は若年期や成熟期にも時にみられるが，老齢期ではその頻度が増していた。核も大小不同となり，時に濃染性のものや奇体なものがみられた。

電顕所見：成熟期として6ヵ月齢の，また老齢期として22ヵ月齢の電顕所見を記載する。すなわち，6ヵ月齢の腺房細胞には核周囲および

基底部に粗面小胞体が豊富にみられ，またゴルジ装置がよく発達していた(図2)。分泌顆粒は比較的大きさが均一で，いわゆる seromucinous の形状を呈するが，分泌顆粒内には微細な顆粒状ないし線維状のものが均等に分布していた。

22ヵ月齢の腺房細胞では個体差は多少あるものの，粗面小胞体の著明な減少がみられた(図3)。胞体内には疎な顆粒状物からなる分泌顆粒が満ち，これらはしばしば癒合して大きな分泌顆粒を形成しており，これが光顕では空胞状を呈するものと思われた(図4a)。電子密度の高

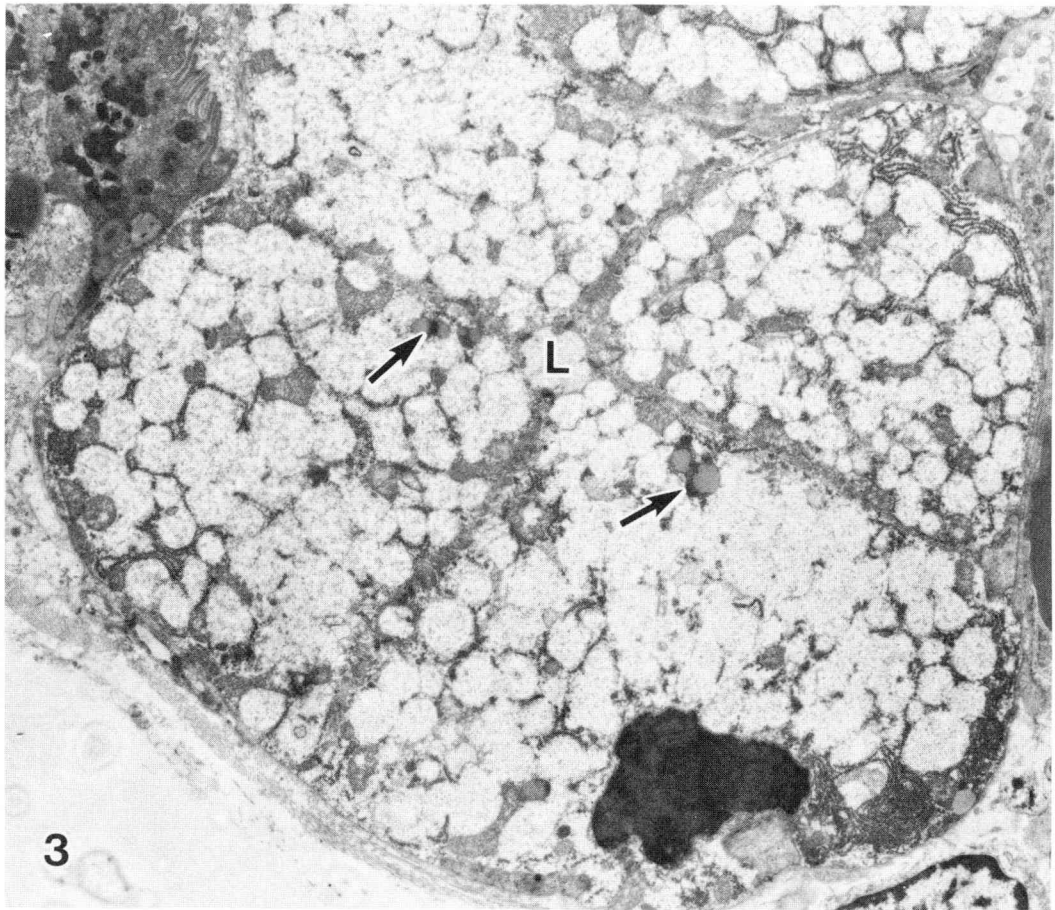


図3, 4 22ヵ月齢の腺房細胞の電顕所見

3 胞体内は粗面小胞体が少なく、疎な顆粒状を呈する分泌顆粒で満ちており、小さなリポフスチン顆粒(矢印)がみられる。核は高電子密度である。L:管腔 ×4,000

4a 分泌顆粒は癒合して大きなものを形成している。 ×4,000

4b 巨大なりポフスチン顆粒 ×4,000

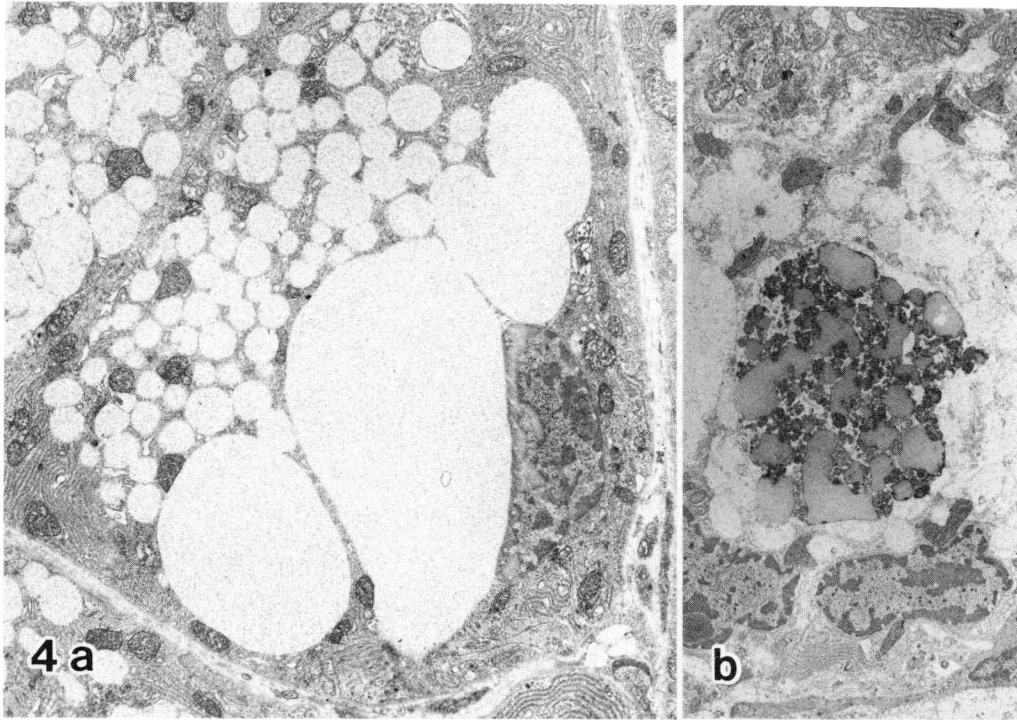
いミトコンドリアや濃染性の核などもみられた。リポフスチン顆粒は成熟期でもみられるが、22ヵ月齢ではその頻度と大きさが増し、時には脂肪滴を含む巨大なりポフスチン顆粒がみられた(図4b)。この他、今回観察した範囲では腺組織には脂肪細胞やリンパ球、形質細胞の浸潤などはまれに軽度のみみられるのみであった。また、結合組織の量の増加も著明ではなかった。

考 察

唾液腺の形態学的な研究あるいは発生学的な研究は、光顕的には勿論、組織化学、電顕など

の検索方法によるものも多く報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。しかし、成熟以後、唾液腺が加齢に伴って形態学的にどう変化するかについての報告は少ない。ことに加齢に伴う唾液腺の形態学的な研究は、これまで人体例のものが中心で¹⁻⁷⁾、実験動物を用いての研究、とくに超微構造に関する研究は少ないようである。今回私共はラット顎下腺の腺房細胞について、その加齢に伴う変化を電顕的に検索し、先の形態計測の結果¹⁴⁾に加えて報告した。

腺房細胞の腺全体に占める割合は2, 4ヵ月齢でやや高く、6ヵ月齢以降少し低下していた。



この現象は顆粒管の発達によって相対的に腺房細胞の割合が減少したためと思われる。ヒトでは加齢に伴ない腺房は減少し、かわりに導管、脂肪および結合組織が増加するといわれる⁹⁾が、今回のラットの観察の範囲では、6ヵ月齢から22ヵ月齢まで腺房の割合は変化しなかった。これに関してはさらに月齢を増して観察する必要がある。

組織学的な所見では腺房細胞には胞体の大きさの不同や萎縮、空胞変性およびPASやトルイジンブルーに対する染色性の低下、核の大小不同、濃染性など全体として退行的な変化がみられた。これらは電顕的にも粗面小胞体の減少、リポフスチンの大きさならびに数の増加、分泌顆粒の基質の粗造化および癒合などとしてあらわれていた。

これらの形態学的な所見とくに粗面小胞体の減少と分泌顆粒の基質の粗造化は、生化学的にRNA量、蛋白量、シアル酸や中性糖などが減少するという報告⁸⁻¹⁰⁾を形態学的に裏づけるものと考えられた。また、酸性ムコ多糖、RNA、ア

ルカリフォスファターゼやエステラーゼなどの酵素の減少がみられるという組織化学的な報告¹¹⁾とも平行すると思われた。

超微構造での粗面小胞体の量の減少、リポフスチン顆粒の増加はラットの耳下腺でも報告されている⁹⁾。Bogart¹⁰⁾もラット顎下腺の加齢的な変化を電顕的に検索し、腺房細胞には粗面小胞体の減少、リポフスチンの増加の他に核の変化として老齢ラットには二核のものが多く、また核小体と連絡した核質の凝集が多くみられると報告した。核についてはChurch¹²⁾が光顕的な検索によって、老齢ラット唾液腺では軽度の核の大きさの増加と核質の濃染傾向を指摘している。

今回の私共の研究では、老齢ラット顎下腺の腺房細胞に二核が多いかは不明瞭であった。また、核の大きさの測定はしていないが、22ヵ月齢では核が大小不同となり、時に奇体な核もみられた。核質は時に濃染傾向を示すものが認められた。ヒトあるいは実験動物の老個体では肝や心筋などにおいて、核の大きさや形態の不規

則性ないし大小不同性, ploidy の増加, 核質の塩基好性の上昇は, 老化の形態学的指標の1つとしてある程度認められているところである¹⁹⁾。今回の研究結果もこれらを支持するものと思われた。

結 論

ラット顎下腺の加齢に伴う形態学的な変化を光顕的および電顕的に検索し, とくに腺房細胞について, 以下の結論を得た。

1. 光顕的には若年期から成熟期の顎下腺の腺房細胞はよく発達していた。
2. 電顕的に腺房細胞には粗面小胞体やゴルジ装置が発達し, 分泌顆粒には amorphous material が均等に分布していた。

3. 老齡期ラット顎下腺の腺房細胞には以下のような退行性変化がみられた。すなわち, 光顕的に腺房細胞の胞体は大小不同となり, 空胞がしばしばみられた。また胞体の PAS やトルイジンブルーに対する染色性が, 若年期ないし成熟期のものより低下していた。時に濃染性の核や奇体な核がみられた。

4. 電顕的には粗面小胞体は著明に減少し, 疎な amorphous material からなる分泌顆粒が胞体内に満ちていた。分泌顆粒はしばしば癒合して大きなものを形成していた。またリポフスチンは大きさ, 数ともに増加していた。

本論文の要旨は第39回日本口腔科学会(仙台)で発表した。

Abstract : Age-related changes of rat submandibular gland were studied by light and electron microscope with special reference to the acinic cells. Male SD rats were studied. 2, 4, 6, or 12-month-old rats were used for the young and adult group and 22-month-old rats were used for the aged group. The acinic cells of the rat submandibular gland of the young and adult group were well developed, were rich in rough endoplasmic reticulum and Golgi complex, and had secretory granules composed of well defined amorphous material.

Light microscopy of the acinic cells of the aged group showed some regressive changes, such as pyknotic and bizarre nuclei, irregularity in size, atrophy, vacuolar degeneration and a decrease in the stainability of PAS and toluidine blue stain, when compared to those of young and adult group. Ultrastructurally they were characterized by a decrease in the amount of rough endoplasmic reticulum, an increase in size and in the amount of lipofuscin granules, and many secretory granules being composed of loose amorphous material. Secretory granules of the aged cells sometimes fused to make a big secretory granule which might result in a vacuole under light microscopy.

文 献

- 1) Kurz, S. : Ageing changes in the salivary glands and pancreas. Bourne, G.H. ed. Structural aspects of aging. NY Hafner, London, 75-83, 1961.
- 2) Mason, D.K. and Chisholm, D.M. : Salivary gland in health and disease. Salivary gland in health and disease. WB Saunders, London, 224-231, 1975.
- 3) Smith, J.F. : Histopathology of salivary gland lesions. JB Lippincott, Philadelphia, 155-160, 1966.
- 4) Waterhouse, J.P., Chisholm D.M., Winter, R.B., Patel M. and Yale R.S. : Replacement of functional parenchymal cells by fat and connective tissue in human submandibular salivary glands : an age-related change. *J. Oral Pathol.* 2 : 16-27, 1973.
- 5) Scott, J. : Quantitative age changes in the histological structure of human submandibular salivary glands. *Archs. Oral Biol.* 22 : 221-225, 1977.
- 6) 久野勇 : 加齢に伴う人類顎下腺の病理組織学的観察, 久留米医誌, 39 : 411-429, 1976.
- 7) 小守昭 : 唾液腺における加齢と病変, 歯界展望, 59 : 751-755, 1982.
- 8) Kuyatt, B.L. and Baum, B.J. : Characteristics of submandibular glands from young and aged rats. *J. Dent. Res.* 60 : 936-941, 1981.
- 9) Kim, S.K. : Changes in the secretory acinar cells of the rat parotid gland during aging. *Anat. Rec.* 209 : 345-354, 1984.
- 10) Bogart, B.I. : The effect of aging on the rat submandibular gland : an ultrastructural, cytochemi-

- cal and biochemical study. *J. Morph.* 130 : 337-352, 1970.
- 11) Bogart, B.I. : The effect of aging on the histochemistry of the rat submandibular gland. *J. Gerontol.* 22 : 372-375, 1967.
 - 12) Church, L.E. : Age changes in the nucleus of salivary glands of Wistar institute rats. *Oral Surg.* 8 : 301-314, 1955.
 - 13) Andrew, W. : Age changes in the salivary glands of Wistar institute rats with particular reference to the submandibular gland. *J. Gerontol.* 4 : 95-103, 1949.
 - 14) 佐島三重子, 鈴木鍾美 : ラット顎下腺の加齢に伴う形態学的変化 顆粒管について, 歯基礎誌, 26 (補) : 214, 1984.
 - 15) 佐島三重子, 鈴木鍾美 : ラット顎下腺の加齢に伴う形態学的変化 Cytoplasmic crystalloid と salivary deposit について, 歯基礎誌, 27 (補), 398, 1985.
 - 16) Tamarin, A. and Sreebny, L.M. : The rat submandibular salivary gland. A correlative study by light and electron microscopy. *J. Morph.* 117 : 295-352, 1965.
 - 17) Dorey, G. and Bhoola, K.D.I. : Ultrastructure of acinar cell granules in mammalian submaxillary glands. *Z. Zellforsch.* 126 : 320-334, 1972.
 - 18) Pinkstaff, C.A. : The cytology of salivary gland. *Int. Rev. Cytol.* 63 : 141-261, 1980.
 - 19) 田内久, 佐藤秩子 : 形態学的老化尺度, 太田邦夫, 三浦義彰, 江上信雄編 : 老年学, 朝倉書店, 東京, 242-271, 1976.