

## 脾虚証病態モデル動物の研究 (II)

—センナ連続投与ラットの組織化学的ならびに電子顕微鏡による組織所見—

馬 永華<sup>a)</sup> 葉 加南<sup>a)</sup> 服部 征雄<sup>a)</sup> 金子 周司<sup>b)</sup> 野村 靖幸<sup>b)</sup>  
倉茂 洋一<sup>c)</sup> 若木 邦彦<sup>c)</sup> 川真田聖一<sup>d)</sup> 堀越 勇<sup>e)</sup> 難波 恒雄<sup>\*a)</sup><sup>a)</sup>富山医科薬科大学和漢薬研究所資源開発部門, <sup>b)</sup>富山医科薬科大学和漢薬研究所生物試験部門<sup>c)</sup>富山医科薬科大学医学部病理学教室, <sup>d)</sup>富山医科薬科大学医学部解剖学教室<sup>e)</sup>富山医科薬科大学附属病院薬剤部

Studies on "Pi Xu Zheng"-like morbid state in rats. II.

Histochemical and electron microscopic studies on rats after  
repeated administration of a senna extractYong-Hua MA<sup>a)</sup> Jia-Nan YIE<sup>a)</sup> Masao HATTORI<sup>b)</sup> Shuji KANEKO<sup>b)</sup> Yasuyuki NOMURA<sup>b)</sup>Yoichi KURASHIGE<sup>c)</sup> Kunihiko WAKAKI<sup>c)</sup> Seiichi KAWAMATA<sup>d)</sup> Isamu HORIKOSHI<sup>e)</sup> and Tsuneo NAMBA<sup>\*a)</sup><sup>a)</sup>Department of Development for Natural Drug Resources, Research Institute for Wakan-Yaku  
(Oriental Medicines), Toyama Medical and Pharmaceutical University<sup>b)</sup>Department of Pharmacology, Research Institute for Wakan-Yaku,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University<sup>c)</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University<sup>d)</sup>Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University<sup>e)</sup>Department of Hospital Pharmacy, Toyama Medical and Pharmaceutical University

(Received October 6, 1987. Accepted November 7, 1987.)

## Abstract

In the course of studies on a physically collapsed animal caused by long-lasting diarrhea as a model of "Pi Xu Zheng" syndrome in Chinese medicine, histochemical and electron-microscopic investigations were carried out after repeated administration of a senna extract to rats. Compared to the control group, some histological changes were observed in the administered group as described below: 1) Alkaline phosphatase activity increased in both brush borders of proximal tubular epithelia and absorptive cells of the small intestine. 2) Acid phosphatase activity increased in absorptive cells of the small intestine. 3) The content of simple lipids, lipoids and glycogen decreased in hepatic cells, and that of glycogen decreased in skeletal muscles. 4) The content of mucous proteins decreased in glomerular basement membranes, brush borders of renal tubules and goblet cells on the upper part of crypts of the large intestine, but increased in goblet cells with an increase in number on the basal part of the crypts. 5) The content of DNA decreased in hepatic cells, but increased in renal tubules. 6) The content of RNA increased in epithelia of the large intestine. 7) In the electromicroscopic studies, a basal part of crypts of the large intestine consisted of increased goblet cells with numerous mucous granules and a depressed nucleus. In hepatic cells, increased residual bodies, expanded mitochondria, partly with a rod shaped protrusion, decreased lipid drips and glycogen granules were disclosed. These results indicate that the functions of absorptive cells in the small intestine, goblet cells in the large intestine and proximal tubular epithelia are stimulated, while the function of hepatic cells is suppressed.

**Key words** animal model, electron microscopy, histochemistry, morphopharmacology, "Pi Xu Zheng", senna

**Abbreviations** W.E.S., water extract of senna, センナ水浸剤; O·AH-2·SP, OLYMPUS·AH-2·Spot-photometer

## 緒 言

センナは欧米諸国で繁用される緩下薬である<sup>1,2)</sup> 中国では「番瀉葉」と称し、熱結便秘、積滯腹脹の治療の目的で使われている<sup>3-5)</sup> 近年の研究の結果センナは止血と鎮痙作用も有し、急性膀胱炎、胆嚢炎、胆石症にも有効な薬物であることが判明した<sup>6)</sup> しかし、その形態薬理学的研究は少ない。

前報で、脾虚証病態モデル動物としてセンナをラットに繰り返し投与することにより生じる病態および形態学的変化について述べた<sup>7)</sup>

今回、この虚弱病態ラットの小腸、肝臓、腎臓、骨格筋、心筋における組織化学的所見および大腸、肝臓の電顕的所見を検索し対照群と比較検討した。

## 材料と方法

### 1. 実験材料および方法

前報で報告したように<sup>7)</sup> センナ水浸剤を Wistar 系雄性ラット (体重140-150 g) 12匹に Fig. 1 に示したスケジュールで胃ゾンデを用いて投与した。対照群 9 匹には同容量の蒸留水を投与した。実験開始 30 日目にセンナ投与により虚弱状態になった投与群と対照群のラットを解剖し、形態薬理学的検討を行った。

### 2. 実験観察

#### 1) 組織化学的検索

(1) 組織化学的検索のための標本作成: 4℃の低

温室で摘出した各臓器を直ちに 4×4×2 mm の組織片とし検索に供した。

(2) 腎臓と小腸におけるアルカリホスファターゼおよび酸ホスファターゼの検出: 各組織片を 2% glutaraldehyde 中で 30 分間固定し、クリオスタットで厚さ 6 μm の切片を作成し、アルカリホスファターゼおよび酸ホスファターゼを Burstone および Barka らの方法<sup>9)</sup> により、OLYMPUS·AH-2·spot-photometer (以下 O·AH-2·SP と略称) を用い光強度を測定した。

(3) 肝臓、小腸、腎臓中の中性脂肪および類脂肪の検出: 各組織片を 15% 中性緩衝ホルマリン固定後クリオスタットで厚さ 6 μm の切片を作成し、Sudan black B 染色を行い、<sup>10)</sup> O·AH-2·SP でその特有の呈色反応の光強度を測定した。

(4) 肝臓、骨格筋、心筋におけるグリコーゲンの検出、および大腸、腎臓における粘液蛋白の検出: 各組織片を冷 Carnoy 液中で 5 時間固定した後、厚さ 6 μm のパラフィン切片を作成した。この切片に対して過沃素酸・Schiff 反応 (PAS 反応) を行い、<sup>11,12)</sup> PAS 反応の陽性物質であるグリコーゲン (肝臓、骨格筋繊維、心筋繊維)、粘液蛋白 (大腸粘膜上皮細胞、腎臓の糸球体の基底膜及び尿管の刷子縁と基底膜) の紫紅色物質の光強度を O·AH-2·SP で測定した。また PAS 反応の陽性物質がグリコーゲンであることを唾液消化試験を行い確認した。

(5) 肝臓、大腸、腎臓における DNA および RNA の検出: 各組織片を冷 Carnoy 液固定後厚さ 6

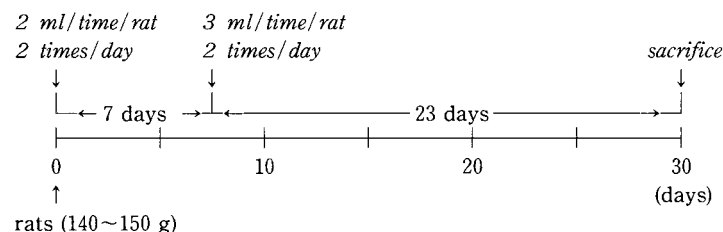


Fig. 1 Intubation feeding of a water extract of senna (50%).

$\mu\text{m}$  のパラフィン切片とした。Feulgen 反応<sup>13)</sup> およびメチルグリーン・ピロニン染色<sup>14)</sup> をそれぞれ行った後、染色された DNA および RNA の光強度を O·AH-2·SP で測定した。また、Feulgen 反応陽性の物質を DNA と判定するため、60°C の 1 N 塩酸で水解しない対照標本を作って比較した。

2) 大腸および肝臓の電顕的検索：4°C の低温室でラット (投与群 6 匹, 対照群 3 匹) の大腸および肝臓をとり出して 1 mm<sup>3</sup> 以下に細断後、0.1 M リン酸緩衝 (pH 7.4) 2.5% グルタルアルデヒドで 2 時間浸漬固定し、10% 蔗糖液加リン酸緩衝液で 1 時間 3 回洗浄後 0.1 M リン酸緩衝 (pH 7.4) 1% 四酸化オスミウムで 2 時間固定した。上昇エタノール系列で脱水しエポキシ樹脂に包埋した。超薄切片を作製後、酢酸ウラニル、クエン酸鉛<sup>15)</sup> で二重染色して日本電子 JEM 100-S 透過型電子顕微鏡で観察した。

### 3. 測定値の *t* 検定

測定して得たデータの平均値と標準偏差を求め、*t* 検定により対照群とセンナ投与群との間における有意差を検定した。

## 結 果

### 1. 組織化学的所見

1) 腎臓および小腸におけるアルカリホスファターゼ反応：腎臓の近位尿細管上皮細胞および小腸粘膜絨毛上皮細胞の刷子縁におけるアルカリホスファターゼ反応は対照群に比しセンナ投与群でより増強し、各々有意差が認められた ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ , Table I, Fig. 2)。

2) 腎臓および小腸における酸ホスファターゼ反応：腎近位尿細管上皮における酸ホスファターゼ反応はセンナ投与群と対照群ではほぼ同程度で、有意差は認められなかった。一方、投与群における小腸粘膜の絨毛上皮細胞における酸ホスファターゼ反応は対照群より強く、有意差が認められた ( $p < 0.01$ , Table I, Fig. 3-A, B)。

3) 肝臓、小腸、腎臓における Sudan black B 染色陽性物質：センナ投与群の肝細胞内における脂肪滴量は対照群より有意に減少していた ( $p < 0.001$ , Table I, Fig. 3-C, D)。投与群における小腸粘膜の絨毛上皮細胞、特に核上部 (ゴルジ領域) の呈色反応および腎尿細管上皮細胞、特に基底

Table I Histochemical analysis in the control and administered groups with a spot-photometer.

Staining methods	Localization in organs	Optical intensity	
		Control group	Administered group
Reaction of alkaline phosphatase	Brush border of proximal tubular epithelia	5.19±0.16	6.53±0.42*
	Brush border of small intestinal absorptive cells	5.99±0.23	13.01±1.20***
Reaction of acid phosphatase	Epithelia of proximal convoluted tubules	6.34±0.18	6.58±0.28
	Absorptive cells of small intestine	0.66±0.01	1.08±0.09**
Sudan black B	Hepatic cells	9.05±0.09	5.58±0.28***
	Absorptive cells of small intestinal villi	13.21±0.91	18.51±0.81**
	Basal striations of renal tubular epithelia	11.31±0.36	18.68±0.74***
PAS reaction	Glycogen in hepatic cells	8.36±0.10	7.66±0.010**
	Glycogen in striated muscles	1.97±0.01	1.74±0.02***
	Glycogen in cardiac muscles	1.67±0.01	1.63±0.01
	Mucous protein of glomerular basement membrane	6.30±0.05	5.98±0.04**
	Mucous protein of brush border of renal tubular epithelia	6.27±0.07	5.97±0.04**
	Mucous protein of goblet cells on the surface of the crypts of the large intestine	3.54±0.09	2.93±0.09**
	Mucous protein of goblet cells on the bottom of the crypts of the large intestine	1.79±0.02	1.92±0.01**
Feulgen's reaction	DNA in hepatic cells	3.86±0.0003	3.80±0.0001***
	DNA in proximal tubular epithelia	3.32±0.0003	3.37±0.0006*
	DNA in crypt epithelia of the large intestine	6.14±0.01	6.11±0.001
Methyl green · pyronin	RNA in hepatic cells	5.46±0.0003	5.53±0.002
	RNA in renal tubular epithelia	5.30±0.0003	5.29±0.001
	RNA in epithelia on the surface of the crypts of the large intestine	3.71±0.07	3.44±0.04*
	RNA in epithelia on the bottom of the crypts of the large intestine	2.62±0.02	2.47±0.04**

Annotation: ①Data optical intensity, mean±S.E., ②「\*」:  $p < 0.05$ , 「\*\*」:  $p < 0.01$ , 「\*\*\*」:  $p < 0.001$ .

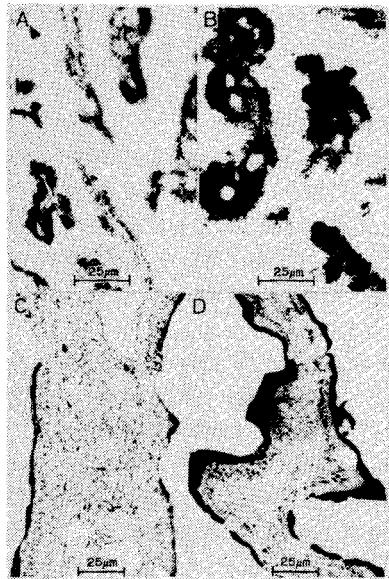


Fig. 2 Reaction of alkaline phosphatase : positive on brush borders of proximal tubular epithelia (above) and absorptive cells of the small intestine (below) in the control (A, C) and administered (B, D) groups.



Fig. 4 Reaction of Sudan black B : positive on absorptive cells of small intestinal villi (above) and basal striations (arrow) of renal tubules (below) in the control (A, C) and administered (B, D) groups.

N : nucleus, Inset : Magnification of a part Fig. 4-B showing strongly positive (arrow) in perinuclear area (N).

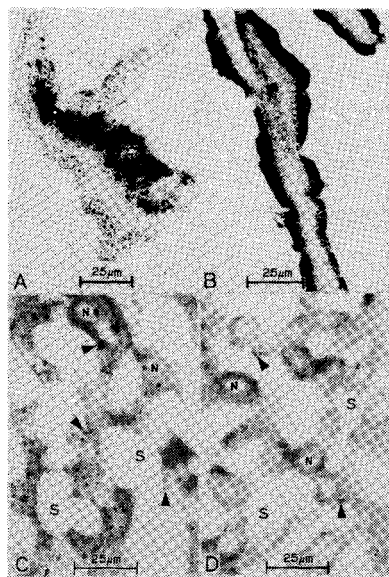


Fig. 3 Reaction of acid phosphatase (above) : positive on absorptive cells of the small intestine. Reaction of Sudan black B (below) : simple lipid and lipoid (arrow) in hepatic cells in the control (A, C) and administered (B, D) groups. N : nucleus of hepatic cell, S : sinusoid.

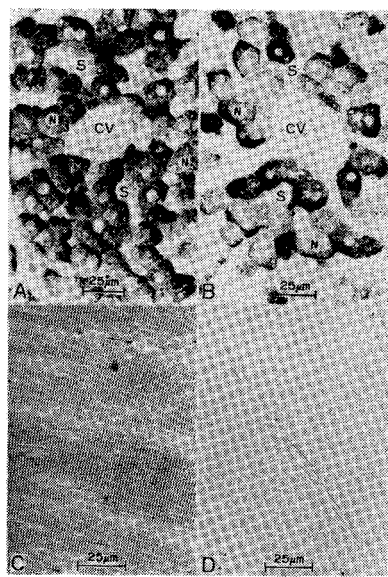


Fig. 5 PAS reaction : positive in hepatic cells (above) and striated muscle (below) in the control (A, C) and administered (B, D) groups, CV : central vein, N : nucleus of hepatic cells, S : sinusoid.

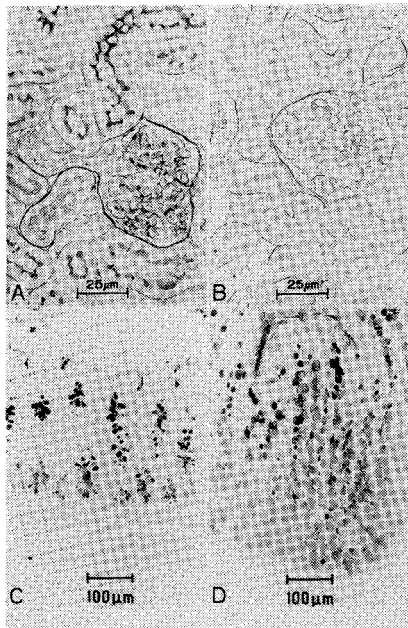


Fig. 6 PAS reaction : positive on glomerular basement membranes and brush borders of renal tubules (above) and goblet cells of the large intestine (below) in the control (A, C) and administered (B, D) groups.

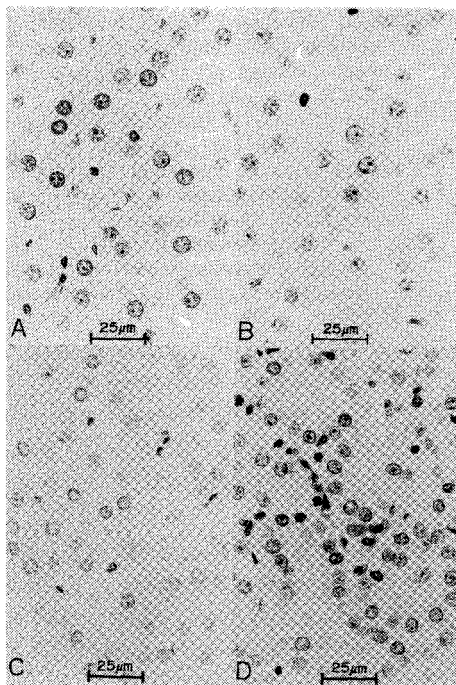


Fig. 7 Feulgen's reaction : positive in nuclei of hepatic cells (above) and renal tubular epithelia (below) in the control (A, C) and administered (B, D) groups.

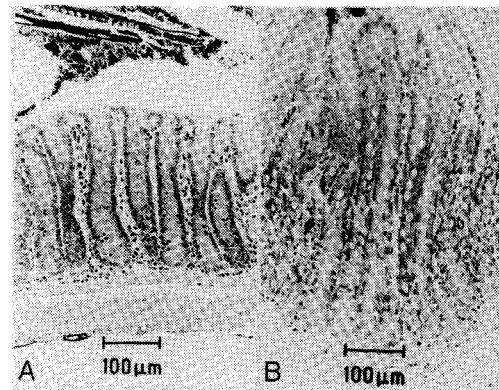


Fig. 8 Staining of methyl green · pyronin : positive in epithelia of the large intestine of the control (A) and administered (B) groups.

線条部の呈色反応は対照群より各々有意に増強していた ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ , Table I, Fig. 4-A, B, C, D)。

4) 肝臓, 骨格筋, 心筋, 腎臓, 大腸におけるPAS反応陽性物質 (グリコーゲン及び粘液蛋白): 肝細胞および骨格筋のグリコーゲンの含有量は, センナ投与群では対照群より有意に減少していた ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ , Table I, Fig. 5-A, B, C, D)。一方, 心筋繊維におけるグリコーゲン量は, 両群間に有意差は認められなかった。腎糸球体基底膜および尿細管上皮細胞の刷子縁と基底膜におけるPAS反応陽性物質 (粘液蛋白) は, 投与群では対照群より有意に減少していた ( $p < 0.01$ , Table I, Fig. 6-A, B)。大腸粘膜上皮細胞, 特に粘液分泌細胞では, 粘膜陰窩浅部の細胞の呈色反応は投与群では対照群より有意に弱く ( $p < 0.01$ ), 陰窩深部細胞, 特に底部の細胞は投与群では対照群より有意に強くみられた ( $p < 0.01$ , Table I, Fig. 6-C, D)。なお, 一陰窩全体でみると, 投与群では対照群よりPAS反応で弱陽性の細胞が増加していた。

5) 肝臓, 大腸, 腎臓におけるFeulgen反応およびメチルグリーン・ピロニン法による測定結果:

(1) DNAの測定結果: 肝細胞でのFeulgen反応によるDNA量は, センナ投与群では対照群より有意に減少し ( $p < 0.001$ , Table I, Fig. 7-A, B), 尿細管上皮細胞のDNA量は投与群では対照群より有意に増加していた ( $p < 0.05$ , Table I, Fig. 7-C, D)。一方, 大腸粘膜陰窩の上皮細胞のDNA量は投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。

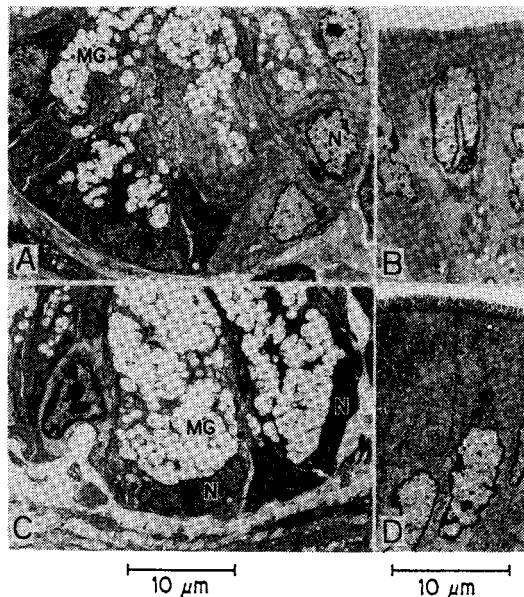


Fig. 9 Electron micrograph of the colon in the control (A, B) and administered (C, D) groups.

- A. Mucous granules (MG) and well developed Golgi complexes are observed in the cytoplasm of goblet cells on a basal part of a crypt.
- B. Absorptive cells locating on an upper part of a crypt.
- C. Multiple mucous granules are packed in the cytoplasm with depressed nucleus (N) on a basal part of a crypt.
- D. Columnar absorptive cells on an upper part of a crypt.

(2) RNA の測定結果：メチルグリーン・ピロニン法による RNA 量は肝細胞内および腎尿管上皮細胞内では、センナ投与群と対照群との間に有意差が認められなかった。一方、大腸粘膜の陰窩の浅部および深部における上皮細胞の RNA 量は、投与群では対照群より各々有意に減少していた ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , Table I, Fig. 8-A, B)。

## 2. 電顕的所見

1) 大腸粘膜の電顕的所見：センナ投与群の陰窩の深部は主として成熟した杯細胞からなり、少数の腸クロム親和性細胞が散在していた。この部位の杯細胞は対照群では核上部から細胞頂部に粘液顆粒を含み、円形核を有しているのに比し、細胞内はより多くの粘液顆粒で満たされ膨大し核は細胞の基底部に圧排され、しばしば長楕円形をしていた (Fig. 9-A, C)。陰窩の中間部には、成熟した杯細胞と吸収上皮細胞がみられた。杯細胞はおよそ半数を占め

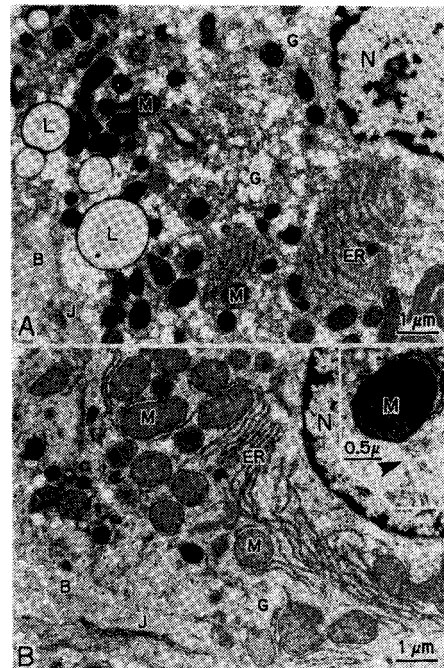


Fig. 10 Electron micrograph of hepatic cells in the control (A) and administered (B) groups.

- B : bile canaliculi, J : junctional complex, N : nucleus of hepatic cell.
- A. Well developed rough endoplasmic reticulum (ER), numerous mitochondria (M), glycogen granules (G) and lipid drips (L) are observed.
- B. Fine structure of these cells shows that mitochondria are expanded, and glycogen granules and lipid granules decreased in the administered group compared to the control group.

Inset : A mitochondrion showing a rod-shaped protrusion (arrow) originated from mitochondrial outer membrane.

るが、深部のものに比べて粘液顆粒は少なく、核は円形を保っていて対照群との相違は認め難かった。陰窩の管腔側 1/3 および自由縁は主として吸収上皮細胞からなり両群間に電顕的差異は見られなかった (Fig. 9-B, D)。

2) 肝細胞の電顕所見：センナ投与群では対照群に比べて residual bodies の増加や、ミトコンドリアの膨化がめだつた。またグリコーゲンや脂肪滴の量は個々の細胞間や部位によって差が認められたが、対照群に比し減少傾向がみられた (Fig. 10-A, B)。1 匹のラットでは、まれに肝細胞内のミトコンドリアで外膜のみが棒状に突出している像が見られた (Fig. 10-B-inset)。

## 考 察

前報では、ラットにセンナを連続投与することによる虚弱病態（脾虚証病態モデル）動物の病理学的ならびに組織形態学的変化について報告した。<sup>7)</sup>今回はこの病態モデルラットで形態学的変化の著しかった大腸、肝臓、腎臓に加えて小腸、骨格筋、心筋の組織化学的および大腸、肝臓の電顕的検討を行った。

### 1) 組織化学的所見

(1) センナ投与群の腎近位尿細管上皮細胞および小腸粘膜絨毛上皮細胞の刷子縁におけるアルカリホスファターゼ反応は対照群より強い結果が得られた。アルカリホスファターゼは加水分解酵素としての活性のほかに phosphotransferase 活性も示す<sup>16)</sup>ことから生体内では種々の物質間のリン酸基の転移を触媒している可能性がある。近位尿細管の上皮細胞におけるアルカリホスファターゼの局在はまたリン酸の吸収率と関連があるとされている。<sup>17)</sup>

小腸（主として十二指腸）におけるアルカリホスファターゼの機能は、糖の吸収、リン酸の輸送<sup>18)</sup>、脂肪の吸収、Ca<sup>2+</sup> イオンの吸収と輸送<sup>19,20)</sup>に関連している。以上のことからセンナ投与群では腎近位尿細管上皮細胞および小腸吸収上皮細胞では上記機能の亢進を示すと考えられる。

(2) 小腸粘膜の絨毛上皮細胞における酸ホスファターゼ反応は、センナ投与群では対照群より強く、近位尿細管上皮細胞においては両群間で差は認められなかった。酸ホスファターゼは細胞質内小体のライソゾーム内に多量に含まれ、ライソゾームの分布の指標となる。<sup>21,22)</sup>この酵素活性の小腸吸収上皮細胞での増加および小腸粘膜上皮細胞での Sudan black B 呈色反応が対照群に比し有意に強いことは、投与群ラットでは小腸の吸収不全により蓄積された物質を消化するため大量のライソゾームが出現したことを示している。<sup>23,24)</sup>

(3) センナ投与群の肝細胞内における中性脂肪、類脂肪、グリコーゲン、および骨格筋線維内におけるグリコーゲンの含有量は、組織化学的にはすべて対照群より有意に減少していた。これは、頻繁な下痢により体内の貯蔵栄養分が消耗したためと考えられる。<sup>25-27)</sup>一方、心筋繊維でのグリコーゲン含有量は両群間に有意差は認めなかった。このことは心筋繊維のエネルギー供給系は、酸素の存在下では自身のグリコーゲンをあまり消耗せず、脂肪、アミノ酸などの酸化によってエネルギーの補給を受けるためと

考えられる。

(4) PAS 反応による腎糸球体基底膜および腎尿細管上皮細胞の刷子縁と基底膜の呈色反応は、センナ投与群では対照群より有意に減弱していた。腎糸球体内の基底膜ならびに腎尿細管上皮細胞の刷子縁と基底膜は、尿の生成における濾過および再吸収の機能に密接な関係がある。前報では投与群の腎尿細管上皮の剝離・再生像とその管腔内に大量の上皮細胞の断片を認めたが、<sup>7)</sup>アルカリホスファターゼ反応の増強と考え合わせると、センナ投与により腎糸球体基底膜および腎尿細管上皮細胞の刷子縁と基底膜にある程度の傷害を与えるが、再生した尿細管上皮細胞において再吸収機能は亢進するものと考えられる。<sup>28,29)</sup>

(5) 前報で述べたようにセンナ投与群の大腸粘膜における一本の陰窩内に含まれる杯細胞数は、対照群より遙かに多い。大腸粘膜陰窩の浅部の杯細胞内粘液蛋白の呈色反応 (PAS 反応) は投与群では対照群より弱い、陰窩の深部の杯細胞内呈色反応は投与群で強く現われていた。しかし一本の陰窩全体でみると、投与群の陰窩には PAS 反応の弱陽性細胞の増加が著しかった。これは投与群における大腸粘膜変化の重要な特徴である。

大腸粘膜陰窩の浅部の杯細胞は、下痢で傷害された大腸粘膜を保護するために粘液を多く分泌したので、呈色反応が弱くなったものと考えられる。一方、深部の杯細胞は未分化上皮細胞から転化した細胞で、細胞質内の粘液顆粒を保持しており、かつその細胞数の増加により呈色反応が強く現われたものと判断され、<sup>30)</sup>電顕所見とも一致する。

(6) Sudan black B 染色では、センナ投与群の方が腎尿細管上皮細胞の基底線条部および小腸絨毛上皮細胞の核上部 (ゴルジ領域) で対照群より強い呈色反応を示した。腎尿細管の上皮細胞基底線条部の基底膜細胞膜嵌入 (basal infoldings) の間に存在する大量のミトコンドリアは Sudan black B によく染まることから<sup>29)</sup>投与群では対照群より比較的数量多くのミトコンドリアを有していたことが推測される。

小腸粘膜の絨毛上皮細胞質内の核上部に存在するゴルジ装置は、吸収上皮細胞の脂肪の吸収、および細胞間隙からリンパ管への輸送の機能を司る小器官である。<sup>30,31)</sup>

したがって、アルカリおよび酸ホスファターゼ所見と考え合わせると、センナの連続投与は、ラットの腎尿細管上皮および小腸絨毛上皮細胞の細胞内小器官・ミトコンドリアおよびゴルジ装置の機能を亢

進させ、細胞の代謝と分泌機能にも影響を及ぼしているものと思われる。

(7) Feulgen 反応による肝細胞における DNA の呈色反応は、センナ投与群では対照群より有意に減少し、腎尿細管上皮細胞内の DNA は有意に増強していたが、大腸陰窩の上皮細胞内における DNA は両群の間に有意差が認められなかった。メチルグリーン・ピロニン染色法による肝細胞、腎尿細管上皮内における RNA の呈色反応では、両群間に有意差は認められなかったが、投与群の大腸粘膜の上皮細胞内における RNA 量は、対照群より有意に減少していた。

以上のことから、投与群の肝臓内におけるタンパク質の合成能低下（血中 albumin/globulin 比の低下<sup>7)</sup>により DNA 量も減少したものと考えられる<sup>32)</sup>。このことは前報で述べた投与群での二核肝細胞の有意な増加は単に再生力の促進を意味するものではなく、電顕所見と考え合わせると、むしろ消耗疲弊状態を示しているものと考えられる。一方、投与群における腎尿細管上皮細胞の DNA 量の増加はその上皮細胞の再生と関連しているものと考えられる。また、投与群の大腸粘膜の上皮細胞は大量の粘液タンパクの分泌顆粒で満たされ、RNA を含む部分が相対的に少なくなり、RNA 量が有意に減少したものと考えられる<sup>30)</sup>。

## 2) 電顕的所見

(1) センナ投与群での大腸粘膜の電顕所見では吸収上皮細胞においては対照群との間に差はなかったが、陰窩内、特に陰窩の深部における杯細胞の胞体には多くの膨大した粘液分泌顆粒で満たされ核は圧排されていた。これは先の光学顕微鏡所見とも一致するものである<sup>7)</sup>。センナの投与は下痢を引き起こすとともに多くの大腸陰窩丈の増大と杯細胞数の増加をきたし、大量の粘液分泌を促進するが、それは粘液便の出現と深く関連しているものと考えられる<sup>30,33)</sup>。

(2) 投与群の肝細胞の電顕所見ではセンナ投与群は対照群に比し residual bodies の増加、ミトコンドリアの膨化が著しく、先の光学顕微鏡所見と同様に脂肪滴やグリコーゲンの減少が認められたが、これらは前報で報告したような肝重量の減少などと考え合わせるとむしろ肝細胞の消耗疲弊化を示すものと判断される。

本実験では主に組織化学的ならびに形態学的検索により、センナ投与による虚弱病態（脾虚証病態モデル）動物ラット<sup>7,34)</sup>の形態薬理学的研究を行ったが、本研究は方法論的にもセンナの薬理作用（副作

用も含めて）のみならず、中医学的（漢方医学的）『証』の動物モデルの研究に有益であると考えられる<sup>35,36)</sup>。

## 結 論

本実験での組織化学的および電子顕微鏡による検索結果から、センナ投与による虚弱病態（脾虚証病態モデル）動物では、肝細胞の消耗疲弊化、腎尿細管上皮の再生と再吸収機能の亢進を推測させる所見、小腸吸収上皮細胞機能の亢進、大腸粘膜陰窩の杯細胞の増加と粘液分泌機能の亢進などの所見が見られた。

## 文 献

- 1) “日本薬局方（第十改正）”（日本公定書協会監修）、広川書店、東京、p. 1072, 1981
- 2) “日本薬局方（第八改正、第一部解説書）”（日本公定書協会監修）、広川書店、東京、pp. C-1049-C-1052, 1971
- 3) 江蘇新医学院：“中薬大辞典、”上海科学技術出版社、中国上海、pp. 2409-2410, 1977
- 4) 難波恒雄：“原色和漢薬図鑑（下）、”保育社、大阪、pp. 96-97, 1981
- 5) 葉 橋泉：“現代実用中薬、”上海衛生出版社、中国上海、p. 355, 1956
- 6) 金 亜城、楊 建華、呉 宝平、魏 魯華、趙 明三：従番瀉薬の臨床及実験研究探討其痛経与功效。中医雜誌 11, 56-57, 1986
- 7) 馬 永華、葉 加南、服部征雄、金子周司、野村靖幸、倉茂洋一、若木邦彦、堀越 勇、難波恒雄：脾虚証病態モデル動物の研究（I）—センナ長期投与ラットの病態学的変化。和漢医薬学会誌 4, 138-148, 1987
- 8) “実験動物の飼育管理と手技”（今道友則監修）、ソフトサイエンス社、東京、p. 252, 1979
- 9) ホスファターゼの組織化学。“病理技術マニュアル4—病理組織化学とその技術”（日本病理学会編）、医歯薬出版株式会社、東京、pp. 14-23, 1986
- 10) 佐野 豊：ズダン黒E（Sudan black B）染色。“組織学研究法、”南山堂、東京、p. 480, 1981
- 11) McManus, J. F. A. : Histological and histochemical uses of periodic acid. *Stain Tech.* 23, 99-108, 1948
- 12) 佐野 豊：過沃素酸-Schiff 反応（PAS 反応）。“組織学研究法、”南山堂、東京、pp. 455-456, 1981
- 13) フォイルゲン反応（Feulgen）。“病理組織標本の作り方（第6版）”（渡辺陽之輔、坂口 弘、細田泰弘監修）、医学書院、東京、pp. 160-161, 1986
- 14) メチルグリーン・ピロニン法。“病理組織標本の作り方（第6版）”（渡辺陽之輔、坂口 弘、細田泰弘監修）、医学書院、東京、pp. 162-164, 1986
- 15) Reynolds, E.S. : The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* 17, 208-212, 1963



- 16) Morton, R.K. : The phosphotransferase activity of phosphatases—2. Studies with purified alkaline phosphomonoesterases and some substrate-specific phosphatases. *Biochem. J.* **70**, 139-150, 1958
- 17) Staum, B.B., Hamberger, R.J. and Goldberg, M. : Tracer microinjection study of renal tubular phosphate reabsorption in the rat. *J. Clin. Invest.* **51**, 2271-2276, 1972
- 18) Chen, T.C., Castillo, L., Korycka-Dahl, M. and De Luca, H.M. : Role of Vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine. *J. Nutri.* **104**, 1056-1060, 1974
- 19) Krawitt, E.L., Stubbert, P.A. and Ennis, P.H. : Calcium absorption and brush border phosphatases following dietary calcium restriction. *Amer. J. Physiol.* **224**, 548-551, 1973
- 20) Moriuchi, S. and De Luca, H.F. : The effect of Vitamin D<sub>3</sub> metabolites on membrane proteins of chick duodenal brush borders. *Arch. Biochem. Biophys.* **174**, 367-372, 1976
- 21) Ogawa, K., Saito, T. and Mayahara, H. : Ultrastructure of lysosome. *細胞* **2(4)**, 2-13, 1970
- 22) 加藤敬太郎 : Lysosome の酵素化学—Lysosome 酵素の合成と細胞内輸送について—。代謝 **9(4)**, 259-266, 1972
- 23) 小川和朗, 安部省吾 : ライソゾーム。遺伝 **27(6)**, 29-40, 1973
- 24) Kurahashi, Y. : Function of lysosome. *細胞* **2(4)**, 14-25, 1970
- 25) 谷川久一 : 肝臓の構造と機能。“肝, 胆, 腎疾患の臨床,” 南山堂, 東京, pp. 1-11, 1974
- 26) 村岡松生, 相磯貞和, 三浦総一郎, 田中 義, 北洞哲治, 水野嘉夫, 朝倉 均, 土屋雅春, 日比紀文, 鈴木絃一, 横田 暉, 宇都宮利善 : 潰瘍性大腸炎における腸管外合併症の検討。日本消化器病学会雑誌 **75(11)**, 1727-1734, 1978
- 27) 南京医学院, 南京中医学院中西医结合研究組, 南京中医学院附属医院 : 对中医“脾”本質的研究探討—95例脾虚泄瀉研究分析。新医薬学雑誌 **3**, 1-6, 1979
- 28) Ohsawa, K., Kano, A. and Hoshi, T. : Purification of intestinal brush border membrane vesicles by the use of controlled-pore glass-beads column. *Life Sci.* **24**, 669-678, 1979
- 29) 相川正道, 翠川 修 : 正常腎組織構造—尿管。腎臓疾患の病理と臨床 (図説), 南山堂, 東京, pp. 23-34, 1981
- 30) 織田敏次, 岡 博 : 腸上皮細胞の微細構造。“消化管機能と病態,” 中外医学社, 東京, pp. 28-38, 1981
- 31) 山元寅男 : 形態学的立場から見た消化吸収—小腸吸収細胞を中心として—。“消化器臨床生理 (2巻)” (消化器臨床生理研究会編), 医事出版社, p. 7, 1978
- 32) 織田敏次, 鈴木 宏 : 肝の機能—4. 核酸代謝 nucleic acid metabolism。“肝臓の病気,” 中外医学社, 東京, pp. 27-53, 1972
- 33) 北野厚生, 小林絢三, 村井雅己, 田中吉三介, 片山照義, 山口勝治, 桑島士郎, 山本祐夫 : Carrageenan による潰瘍性大腸炎の実験モデル作成に関する研究。日本消化器病学会雑誌 **75(11)**, 1719-1726, 1978
- 34) 李 傳英, 馬 永華, 王 宝玉, 薛 隆翠 : 脾虚泄瀉証動物模型的研究。浙江中医雜誌 **8**, 355, 1982
- 35) 沈 自尹, 王 文健 整理 : 中医虚症弁証参考標準。中西医结合雑誌 **6**, 598, 1986
- 36) 杜 如竹 : 中医“証”的動物模型研制的思路和方法初探。遼寧中医雜誌 **3**, 41-44, 1985