

# 脳の新しい細胞を追って

## —間藤細胞の形態と機能—

了徳寺大学医学教育センター教授

相川 英三

### 要旨

蛍光性顆粒周囲細胞 (FGP cells) がラットおよびヒト脳の細血管壁に認められる。この細胞の持つ顆粒が蛍光顕微鏡下で黄色の自然蛍光を有し、Virchow-Robin 腔に分布するなどから fluorescent granular perithelial (FGP) cells (蛍光性顆粒周囲細胞) と名付けた。さらに、その細胞の微細構造を観察すると、若齢期では顆粒が電子密度の高い充実性の構造をしているが、加齢により空胞化し、高齢では泡状を呈する。FGP 細胞は免疫組織化学的には、マクロファージの表層抗原を持ち、スカベンジャー受容体陽性細胞でもある。これらのことから、血液脳関門 (blood-brain barrier) の機能に深く関わり、脳内のスカベンジャー細胞としての役割を担っていることが明らかになった。現在、この蛍光性顆粒周囲細胞 (FGP 細胞) は Mato cell (間藤細胞) と呼ばれている。

キーワード：間藤細胞, マクロファージ, 脳血管, BBB

### Studies on Mato Cells in Brain

Eizo Aikawa

Center of Medical Education, Ryotokuji University

### Abstract

The fluorescent granular perithelial cells (FGP cells) of rats and humans were found in the perivascular space around fine cerebral blood vessels. Their profiles and intracellular inclusions varied with the age. Immunohistochemical studies indicated that scavenger receptors are expressed only in FGP cells, and some surface markers of macrophage are also detected. These results indicate involvement of FGP cells in the blood-brain barrier and scavenger functions in the central nervous system. This FGP cells are named as Mato cells.

Keywords: Mato cell, FGP cells, macrophage, scavenger receptor, BBB

### はじめに

脳組織は神経細胞 (ニューロン) と 3 種類の神経膠細胞 (星状膠細胞, 希突起膠細胞, 小膠細胞) から構成されている。大脳皮質には神経組織の他に多くの血管が存在する。脳実質内の血管系は互いに密な結合 (tight junction) を持った内皮細胞と周皮細胞から構成される毛細血管と、内皮細胞および 1 ~ 3 層の平滑筋細胞から構成される細血管とがある。脳の毛細血管は基底膜を介して星状膠細胞の終足に接している。この部位にいわゆる血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) が存在して、脳実質細胞内への異物の侵入を制限しているとともに、脳の内部環境を維持している<sup>1)</sup>。この血液脳関門については、最近の分子生物学的研究により、一旦脳の毛細血管内皮細胞に取り込まれた異物が、P-glycoprotein などのトランスポーターの働きによって能動的に血液中に汲み出されているために、脳組織への移行が制限されていると解釈されている<sup>2)</sup>。しか

し、この説も未だ確立されてはいない。

血液脳関門の主役とされる毛細血管に連続する細血管（細動静脈）では、tight junction を有する内皮細胞とその基底膜の外側に1～3層の平滑筋細胞が存在している。この平滑筋細胞の外側に、従来記載されていなかった、蛍光性顆粒に富む血管周囲細胞が存在し、この細胞に基底膜を介して星状膠細胞が接していることを間藤らが明らかにした<sup>3) 4)</sup>。脳の血管内皮細胞による活性アミンの取り込みに関する研究途上で案出した特殊な脳の伸展標本の観察によるものである<sup>5)</sup>。出生直後のラットから老齢ラットまでの脳を用い、脳細血管の周囲細胞について透過電子顕微鏡および走査電子顕微鏡を用いて精査した結果、この周囲細胞は特殊な細胞であることが確認された<sup>6)</sup>。この蛍光性顆粒を有する血管周囲細胞を fluorescent granular perithelial cells: FGP cells と称し、ヒトおよび各種の哺乳動物この細胞の種々の条件下での動態について研究を進めた<sup>7)</sup><sup>8)</sup>。1996年に FGP cells はスカベンジャー受容体陽性であることを発表してからは、この細胞は間藤細胞 (Mato cell) と呼ばれるようになった<sup>9) 10)</sup>。

## I . 細血管壁細胞の観察法

蛍光顕微鏡標本の作製途上案出したのが間藤の伸展標本作製法である<sup>4)</sup>。ラットの大脳表面から採取した小ブロックの組織を2枚のスライドガラスの間に挟み、軽く圧迫し、左右に引くことによって、立体的に走っている血管系が平面上にほぼ長軸に沿って伸び、長い経過をたどることが可能になった。この方法で得られたラット脳皮質の標本をホルマリンガス固定後、蛍光顕微鏡によって観察すると、黄色の自然蛍光を有する顆粒を含んだ細胞が細血管壁に沿って分布していることを明らかになった (図1)。この細胞が上述した蛍光性顆粒周囲細胞 (FGP cells) である。この伸展標本は組織化学的検索にも適している。

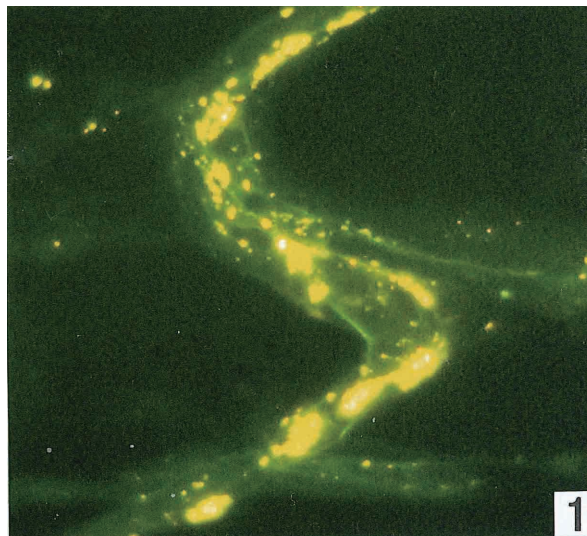


図1. ヒト伸展標本の蛍光顕微鏡像。細血管壁に沿って間藤細胞の顆粒が蛍光を発しているのが認められる。

## II . 蛍光性顆粒周囲細胞の組織化学的特性

蛍光性顆粒周囲細胞 (FGP cells) はヒト、ラット、マウス等の脳細血管に分布しているのが認められる。細胞内顆粒はPAS染色に陽性で、酸性フォスファターゼ、非特異的エステラーゼ、アリルスルファターゼ、リパーゼ等を含み、いわゆるライソゾームに属する顆粒である。ラットでは、これらの酵素反応は若い標本で強く認められるが、老化に伴い反応性が著しく低下し、細胞は大型化するとともに、脂質を染色する Sudan black B に好染するようになる (図2)。次に、FGP細胞の形態を電子顕微鏡で観察すると、同細胞



は内皮細胞，平滑筋細胞に比し，原形質は明るく，少量の粗面小胞体，ミトコンドリア，リボゾームを有し，大小様々な円形の顆粒が認められる．生後5ヶ月までのラットでは，顆粒は充実性で電子密度が高いが，ラットが高齢化するにつれ，充実性顆粒の一部に小空胞が認められるようになる（図3）．さらに生後1.5~2年になると顆粒は小空胞に満ち，次第に空胞の癒合が生じ蜂の巣状の封入体（inclusion body）が認められるようになる．これらの細胞を走査電子顕微鏡で観察すると，その顆粒は多数の小球から形成され，断面は蜂の巣状を呈している（図4）．

FGP細胞と細血管の平滑筋細胞との境界には明確な基底膜が存在し，外側の星状膠細胞との境界には限界膜（glia limitance）が認められる．



図2. 24ヶ月ラットFGP細胞のSudan black B染色．細胞は大型化し，多くの空胞を除き細胞全体が濃染しているのが認められる．

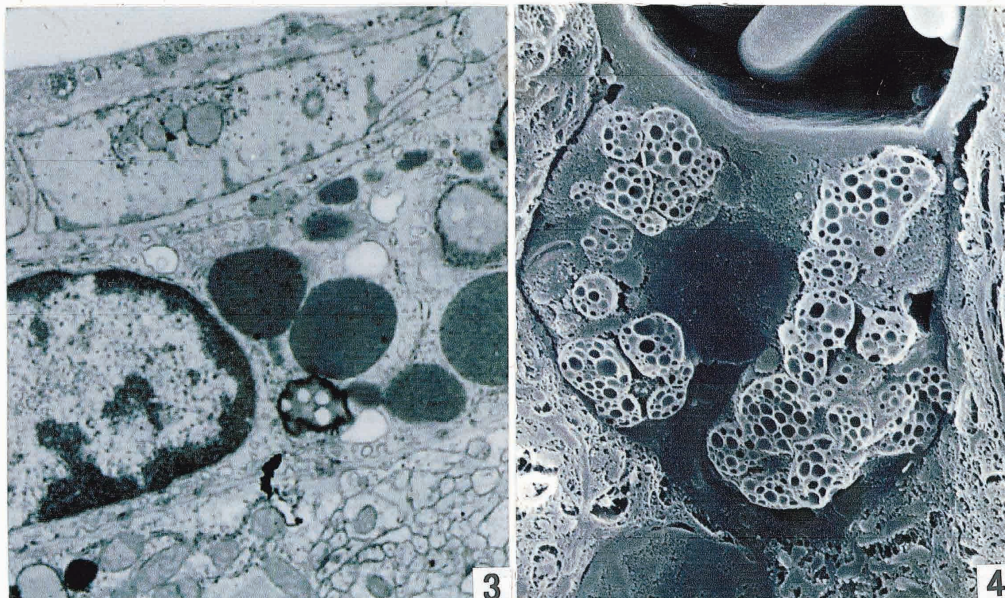


図3. 生後5ヶ月ラット細血管壁の透過電子顕微鏡像．内皮細胞の外側に明るい平滑筋層があり，基底膜を介して大型のFGP細胞が認められる．電子密度の高い充実性の顆粒と一部空胞にある顆粒が存在する．FGP細胞の外側には星状膠細胞が接している．

図4. 16ヶ月ラットFGP細胞の走査電子顕微鏡（SEM）像．細胞内には多くの空胞を持った顆粒が互いに癒合しているのが認められる．



### Ⅲ .FGP 細胞の外形

走査電子顕微鏡で観察すると、FGP 細胞の外観は周皮細胞と類似しているが、基底膜の外側にあつて、その細胞内小器官の構造が周皮細胞と異なっている。この標本では酸処理によって神経組織を取り除き、小血管と FGP 細胞の外形を明らかにした (図 5)。さらに、この細胞の外側には星状膠細胞の限界膜 (glia limitans) が存在する。したがって、FGP 細胞は従来のウイルヒョウーロバン腔 (Virchow-Robin space) に相当する部位に位置していることになる。次に、観察法で記した脳皮質伸展標本を PAS 染色で観察すると、PAS 陽性の顆粒で FGP 細胞の輪郭がほぼ明らかとなる。同細胞の胞体は全体的に紡錘形を呈し、細胞相互が長い突起で互いに連結して、細血管をネット状にとり囲んでいるのが認められる。最も出現頻度が高い部位は細動脈の分岐部である (図 6)。電子顕微鏡で観察すると、細胞内に含まれる顆粒は、ラットの場合、生後 5 ヶ月位までは電子密度が均一の小顆粒であるが老齢化するにつれて顆粒内に空胞が多くなり、最終的には空胞に満ちた顆粒が互いに癒合して大型の顆粒となる。これは取り込んだ異物を消化する能力が老化に伴い衰えると摂取した物質が蓄積し細胞は大型となり泡沫化すると考えられる。さらに老齢ラットでは顆粒に相当する部分が血管腔に突出して観察されるようになる (図 7)。

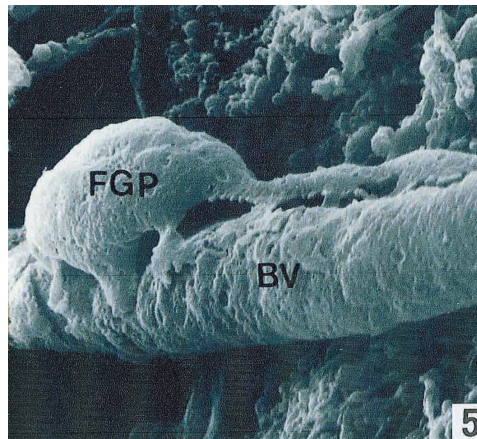


図 5. 生後 6 ヶ月の細血管と FGP 細胞を示す SEM 像。オスミウム酸処理によって周囲の組織を取り除いてある。FGP 細胞は突起を出して血管に接している。

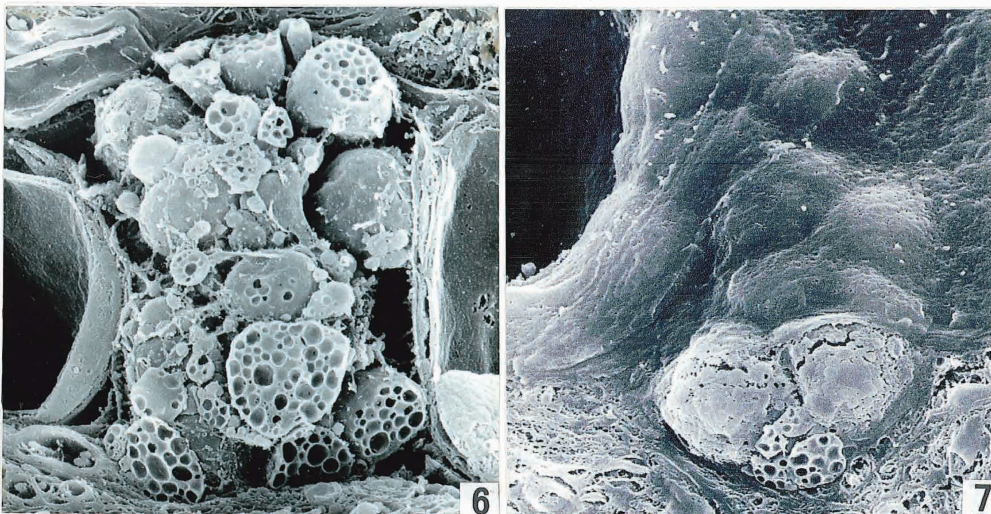


図 6. 12 ヶ月ラットの細血管分岐部に存在する FGP 細胞の SEM 像。FGP 細胞内の多数の顆粒を示す。

図 7. 24 ヶ月ラットの細血管壁の SEM 像。FGP 細胞の大型化した顆粒に相当する部分が内腔に突出しているのが認められる。図の下部は断面像で顆粒の内容が確認できる。

#### IV. FGP 細胞の機能

脳皮質伸展標本を用い、間藤らは各種抗体に対する反応性を調べ、ラット FGP 細胞はマクロファージ類縁細胞であることを明らかにした。これまで、中枢神経系で細胞の残骸や傷害された細胞を取り除くマクロファージと云われてきた小膠細胞 (Hortega's cell) にはスカベンジャー受容体の反応は明確ではないが、FGP 細胞に強く反応することが証明された (図 11)。また、FGP 細胞は Class II の MHC 抗原を有し、抗原提示能を有することが示された。他に強い反応を示すものとして常在型マクロファージのマーカーである ED2 が明らかにされた (図 10)。次にラットの脳血管における BBB の実験をおこなった<sup>7)</sup>。細血管領域においても当然毛細血管領域と同様に、内皮細胞間には tight junction が発達している。しかし、末梢の静脈に HRP (horseradish peroxidase) を投与したところ、HRP は血管壁を通過して血管基底膜の外層にある FGP 細胞に集まることが示された (図 8)。このことは脳血管の血液脳関門機構は従来云われているような内皮細胞間の tight junction と基底膜に依存しているだけでなく、FGP 細胞が何らかの形で血液脳関門に関与していることを物語っている。

次いでフェリチンをラットの脳室内に投与したところ、FGP 細胞内に取り込まれることが明らかになった (図 9)。これは神経組織の老廃物が星状膠細胞を経て FGP 細胞に運ばれ、酵素機能で消化されると考えられた。その後、FGP 細胞への脂質の取り込みについては原形質膜上に LDL receptor が存在していることが明らかとなった。しかし、FGP 細胞は単球由来のマクロファージと異なり、貪食能はなく、固形成分を取り込むことは不可能で、液状物や小顆粒のみを摂取する特殊な細胞である。

Scavenger receptor に関しては、scavenger receptor knockout マウスの間藤細胞は発育が強度に抑制され、形態も線維芽細胞様になり、細胞内顆粒もほとんどなく、最終的には変成に陥ることが明らかとなった<sup>10)</sup>。

臨床的な問題の一部として、Alzheimer 病での間藤細胞の動態について興味ある研究がされている<sup>11) 12)</sup>。

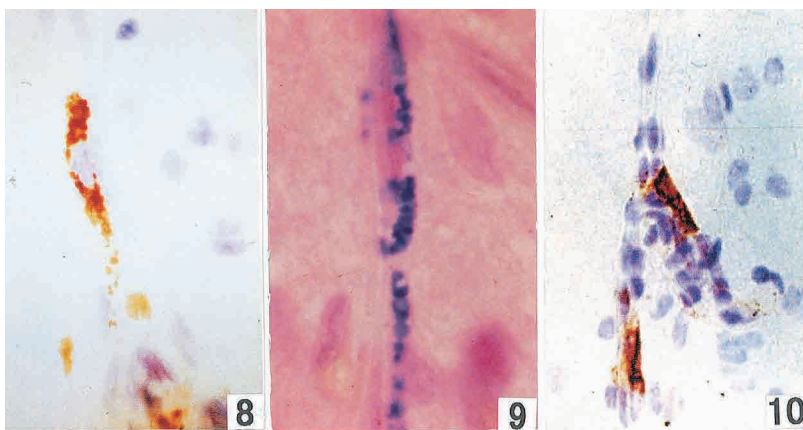


図 8. ラットの静脈に注入した HRP が FGP 細胞に取り込まれている像を示す。

図 9. ラットの脳室内に投与したフェリチンが細血管周囲の FGP 細胞に取り込まれている。

図 10. マクロファージのマーカーである ED2 に FGP 細胞が検出される。

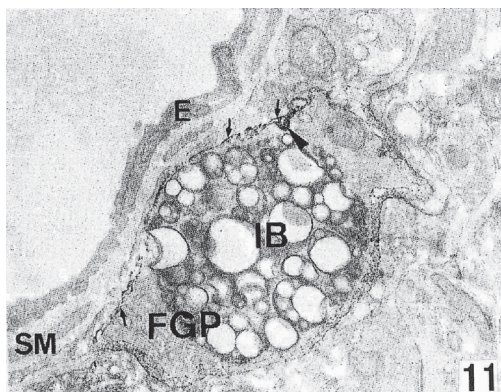


図 11. 2F8 抗体によるスカベンジャーレセプターの反応。FGP 細胞の原形質膜上に反応が分布している。飲窩に強い反応が認められる<sup>9)</sup>。



## おわりに

1924年にHortegaは脳の中に小膠細胞 (microglia) という細胞を発見し、この細胞が脳内のゴミ処理をしていると考えた。ReeseとKarnovskyは1967年に、脳の動脈に peroxidase を打ち込んで、これが脳の血管から漏れないことを提唱した<sup>1)</sup>。これらの定説は間藤らの研究によって覆されることになった。

これまで述べたことは間藤らの研究の一部であり、各種の条件下での多数の実験データおよびヒトでの臨床病理に関するデータは興味あるものである。多くの病理学者は脳の血管壁に接して出現している細胞をミクログリアあるいは疾患特異のものと考えて納得してきた。しかし、「Mato cell (間藤細胞)」が明らかになってみると、疾患特異の細胞としてきたものを間藤細胞にあてはめることによって病理学的に解明しうること気が付いたようである。日本人の名前のついた細胞は、肝臓にある「伊東細胞」について二例目であることは、共同研究者としてこの上ない喜びである。

## 文献

- 1) Reese TS, Karnovsky MJ: Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 34:207-217, 1967
- 2) Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, Bertino JR : Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 695-698, 1989
- 3) Mato M, Ookawara S, Kurihara K: Uptake of exogenous substance and marked infoldings of the fluorescent granular pericyte in cerebral fine vessels. *Am J Anat* 157:329-332, 1980
- 4) Mato M, Ookawara S, Aikawa E, Kawasaki K: Studies on fluorescent granular perithelium (FGP) of rat cerebral cortex—especially referring to morphological changes in aging. *Anat Anz* 149:486-501, 1981
- 5) Mato M, Ookawara S: A simple method for observation of capillary nets in rat brain cortex. *Experientia* 35:501-503, 1979
- 6) Mato M, Aikawa E, Mato TK et al: Tridimensional observation of fluorescent granular perithelial (FGP) cell in rat cerebral blood vessels. *Ant.Rec.*215:413-419, 1986.
- 7) Mato M, Sakamoto A: Distribution of fluorescent granular perithelial cells along cerebral blood vessels. *Excerpta Medica* 4-61, 1994
- 8) Mato M, Ookawara S, Kurihara K: Regression of granular pericytes in cerebral fine vessels of rats after administration of a vitamin E deficient diet. *Experientia* 336:1112-1113, 1980
- 9) Mato M, Ookawara S, Sakamoto A, Aikawa E et al: Involvement of specific macrophage-lineage cells surrounding arterioles in barrier and scavenger function in brain cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3269-3274, 1996
- 10) Mato M, Ookawara S, Sakamoto A: Growth retardation of Mato's fluorescent granular perithelial cells in scavenger receptor knockout mice. *Ant Rec* 247:307-316, 1997
- 11) Aikawa E, Nakazawa, T, Nishikawa M: Administration of amyloid  $\beta$  -protein and amyloid  $\beta$  -protein precursor into perivascular FGP cells of human and rat brain. *Italian J Anat Embryol* 104:suppl n-1,5, 1995
- 12) Honda M et al.: Immunohistochemical evidence for a macrophage scavenger receptor in Mato cells and reactive microglia of ischemia and Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 245:734-740, 1998