

マウス乳腺の実質と毛細血管の構造に関する透過電顕的観察

— 処女, 妊娠, 泌乳および退行期の変化 —

松元光春・倉谷裕司*・西中川 駿・大塚閏一

(家畜解剖学研究室)

昭和62年8月10日 受理

Fine Structure on the Parenchyma and Capillaries of the Mouse Mammary Gland from Virgin through Pregnancy, Lactation and Involution

Mitsuharu MATSUMOTO, Yuji KURATANI, Hayao NISHINAKAGAWA

and Junichi OTSUKA

(Laboratory of Veterinary Anatomy)

緒 言

正常および実験条件下における乳腺の微細構造に関して、透過型電子顕微鏡（以下透過電顕と略す）を用いた研究は、過去においてヒトを含む種々の哺乳動物でなされてきた。しかしながら、これらの大部分の報告は乳腺実質、とくに腺胞、導管系の形態学的変化に主眼を置いたものであり、乳腺の血管、とくに毛細血管についての記載は極めて少ない^{5, 16)}。一方、乳腺以外の血管の微細構造に関しては、過去において数多くの報告があり、とくに毛細血管内皮の物質の通路については、生化学的手法を含むあらゆる方法から検討が重ねられている。

前報¹¹⁾で、マウスの処女, 妊娠, 泌乳および退行期という生理的条件の変化に伴う乳腺の血管分布、とくに毛細血管の立体的構築を血管鋳型標本を用いて走査電顕的に観察し、さらに、乳腺の凍結割断標本により乳腺実質および脂肪組織と血管分布との関連をも検索した。本論文では、処女, 妊娠, 泌乳および退行期における乳腺の血管、とくに毛細血管壁の微細構造に視点を置き、乳腺実質ならびに脂肪組織との関連性について透過電顕的に観察した。

材 料 と 方 法

材料には、JCL-ICR 系雌マウス65例を用い、前報¹¹⁾と同様に、処女期は生後90日齢、妊娠期は5, 10, 15, 18日目、泌乳期は0, 5, 10, 15, 20日目、退行期は5, 10, 15日目の各日齢のものをそれぞれ5例ずつ

つ使用した。

マウスはペントバルビタールナトリウムで麻酔し、左総頸動脈より放血屠殺後ただちに剥皮して、左腹鼠径部第1乳腺の中心リンパ節の前後2部位から組織を採取した。採取した組織片は、約1mm³の大きさに細切後、リン酸塩でpH 7.4に緩衝された1.25% glutaraldehydeと1% osmic acidの混合液中、あるいは45mg/mlのsaccharoseを含む1% osmic acidで、4℃で2~3時間固定し、上昇系エタノールで脱水、Epok 812に包埋した。1μmの厚切り切片は1% methylene blue染色を施し、光顕用観察に供した。超薄切片は酢酸ウラニルとクエン酸鉛で二重染色を施し、透過電顕(JSM-100C)を用いて加速電圧80kVで観察した。

一方、光顕用に、同一マウスの左腹鼠径部第1乳腺から電顕用材料採取部位に隣接する部位の組織を採取し、Bouin液で固定後、常法によりパラフィン包埋し、6μmの連続切片を作製し、Hematoxylin-Eosin染色ならびにAzan染色を施した。また、右腹鼠径部第1乳腺はBouin液で固定後、Hematoxylinで単染色してwhole mount標本を作製し、導管系の発育状態について観察して電顕的観察の一助とした。

結 果

乳腺実質、脂肪組織および間質、とくに血管周囲腔と毛細血管壁に見られた形態学的特徴を各時期について順次記述していくが、毛細血管については、内皮細胞および基底板上における形態学的変化に主眼をおいて検索した。

1. 処 女 期

この時期の乳腺は、大部分が脂肪組織からなり、脂

* 福岡市役所, 福岡市中央区天神 1-8-1
Fukuoka Municipal Office, 8-1 Tenjin 1, Chuoh-ku,
Fukuoka, 810

肪細胞はほとんどが unilocular 脂肪細胞であった。脂肪細胞の核は蓄積した大量の脂肪滴によって一方に押しやられ、狭い細胞質には比較的多くのミトコンドリアが見られ、全幅を横切るクリスタをもっていた。一方、bud は不規則な形をした細胞集団として脂肪組織中に混在していた。bud の細胞 (Fig. 1) には、基質の電子密度に大きな変異があり、クロマチンが辺縁部に存在する核をもっていた。電子密度の高い暗調細胞では、遊離リボゾームが多く、粗面小胞体が比較的良好に発達し、核の周囲にはゴルジ装置も見られた。電子密度の低い明調細胞では、リボゾーム、粗面小胞体ともより少なく、ゴルジ装置もほとんど見られなかった。ミトコンドリアは両細胞型とも、円形ないし短杆状を呈して細胞質中に散在していた。隣接細胞間の接合は、多くは指状嵌合によるが、一部で結合複合体も見られた。bud を取り囲む細胞は、細胞質内のとくに基底部に多数の myofilament が存在し、間質に向かって細胞質突起を形成して鋸歯状を呈しており、基板も厚い傾向にあった。導管の自由面には短い微絨毛が見られ、管腔内には電子密度中程度の均質で微細顆粒状の物質が充満していた。間質には膠原線維および線維芽細胞が存在し、所々に形質細胞も見られた。また、線維芽細胞の突起が血管周囲腔に入り込んで毛細血管を取り囲んでいる場合もあった。

次に、毛細血管はその大部分が連続型毛細血管 (Fig. 2) であり、脂肪細胞、導管および bud に接近、あるいはそれらの間質に存在していた。毛細血管の内皮は 1~3 個の内皮細胞で構成され、その外側は比較的厚い基板によって完全に取り囲まれていた。bud 付近のものでは、基板がたるんで蛇行しているものも見られた。細胞膜の基底側および管腔側には小胞状陥入 (形質膜小胞, plasmalemmal vesicle) が存在し、限界膜をもった電子密度中程度の小胞 (vesicle) が細胞質のいたるところに散在していた。辺縁ヒダは一方の細胞辺縁部から突出するものが大部分で、長さは短く、また、微絨毛様の短い突起も見られた。内皮細胞の接合面には一般に閉鎖帯が形成されていた。一方、内皮は電子密度中程度の基質をもった暗調細胞とこれよりも電子密度の低い基質をもった明調細胞で構成されているものが多かった。核は円形あるいは不整形を呈し、粗面小胞体、ゴルジ装置の発達は悪く、また、ミトコンドリアは小型で円形ないし短杆状を呈し、クリスタは少なかった。暗調細胞では遊離リボゾームが細胞質中に散在していたが、明調細胞ではポリゾームになっている場合があった。これら連続型毛細血管の

ほかに、おもに主導管に分布している血管の一部に、有窓型毛細血管 (Fig. 3) が見られたが、非常に少なかった。また、細胞の形態は連続型とほぼ同様であった。脂肪細胞に分布する毛細血管内皮細胞は一般に実質に分布しているものよりも明調であった。

2. 妊 娠 期

妊娠 5 日目では、bud 周囲に筋上皮細胞が認められるようになり、その細胞質の突起が bud を取り囲むように長く伸びていた。一方、脂肪細胞の基底面には形質膜のくぼみが基板に沿って密に並んでいた。

この時期の bud 周囲に存在する毛細血管には、内皮が明調細胞だけで構成されているものが見られ、そのような毛細血管では、細胞質中にポリゾームが散在し、線維構造が認められ、粗面小胞体はほとんど見られず、形質膜小胞および小胞の数は少なかった。一方、脂肪組織中の毛細血管は、脂肪細胞にはさみ込まれるような状態で存在しているものが多く、bud 周囲の毛細血管に比べて壁が薄い傾向にあり、形質膜小胞の数は多かった。また、小胞は、大小の小胞が癒合しつづつあるように見えるもの、連珠状に連結しそれがさらに形質膜小胞とつながっているものなど種々の形態が見られた。毛細血管の基板には、脂肪細胞の基板と部分的に癒合してしまっただけに見える部位もあった。辺縁ヒダは太くて短く、また、微絨毛様突起も短かった。

妊娠 10 日目になると、部分的に腺胞の形成が見られ、腺胞細胞の自由面には短い微絨毛が存在し、隣接細胞との接合面は平坦なものが多かった (Fig. 4)。また狭い腺腔には、電子密度中程度の均質な物質が充満していた。一方、導管は単層の立方ないし円柱上皮で形成され、一般に暗調であった。核は大きく、円形、卵円形ないし楕円形を呈し、粗面小胞体が発達し、ミトコンドリアも多数散在していた。自由面には短い微絨毛があり、管腔には微細顆粒状の物質が充満していた。脂肪細胞には大差はなかった。また、腺胞および導管周囲の間質には、膠原線維や線維芽細胞のほかに形質細胞が多かった。

この時期の毛細血管は、腺胞および導管周囲では 5 日目とほとんど変わらず、微絨毛様突起がやや増加している程度であった。脂肪細胞周囲では、辺縁ヒダが幾分長くなっていた。

妊娠 15 日目では、腺胞細胞の細胞質内には非常に大きな脂肪滴が形成され、これによって核は基底面に押しやられていた。また、小さな脂肪滴も多く見られ、種々の電子密度をもった蛋白質顆粒が細胞頂部に限界

膜を有する集合体を形成しているものもあった (Fig. 5). また、自由面には不規則な形の細胞質の突起が見られ、腺腔には分泌顆粒が充満していた。一方、導管は自由面に比較的長い微絨毛を形成しており、頂部付近には小さな脂肪滴が多量に集積し、管腔内には電子密度中程度の均質無構造物と微細顆粒が見られた。

腺胞周囲の毛細血管は、比較的楕円形に近い形で、しかも腺胞に近接して見られるものが多くなっていた (Fig. 5)。また、内皮細胞基底側から間質に細胞質突起を出しているものや、辺縁ヒダおよび微絨毛様突起を多数出しているものもあった。一方、導管周囲にある毛細血管の内皮細胞はポリゾームを多くもち、明調で比較的壁の厚いものが多い傾向にあった。また、脂肪細胞間にある毛細血管は壁が薄くて、微絨毛様突起も多く見られた。

妊娠末期の18日目になると、腺胞細胞の分泌顆粒はさらに増加し、細胞質の大部分が脂肪滴で占められる腺胞細胞も見られた。また、細胞質内には粗面小胞体が極めてよく発達し、ミトコンドリアも多数見られた。この時期の腺胞細胞で特徴的な所見は、妊娠中期まで認められなかった細胞基底部の基底陥入 (basal infolding) が、ヒダの数は少ないものの明らかに見出されたことで、とくに毛細血管に面する部位で多く認められた (Fig. 6)。一方、この時期まで少数ではあるが残っている脂肪細胞は基質の電子密度が低く、なかには崩壊しつつあるものも見られた。血管周囲腔は腺胞付近、脂肪組織内のいずれにおいても狭くなっていた。

毛細血管の内皮細胞は、腺胞に接するものでは電子密度のやや高い基質を有し、細胞質内の小胞は癒合や連珠状のつながりをしばしば見せていた (Fig. 6)。また、脂肪細胞に分布する毛細血管は、脂肪細胞基底部に極めて接近し、小胞も多く散在していた。

3. 泌乳期

泌乳0日目の腺胞細胞は、丈の高いものと低いもの、明調あるいは暗調な細胞が混在していた。暗調細胞では、粗面小胞体が極めてよく発達して層状をなし、遊離リボゾームが多く、核は暗調で核小体が大きく、核上部にはゴルジ装置が著しく発達していた (Fig. 7)。明調細胞は粗面小胞体が暗調のものより少なく、核は大型で明るく核小体が明瞭であった。いずれの細胞もミトコンドリアは円形ないし短杆状を呈し、クリスタは明瞭であり、脂肪滴および蛋白質顆粒が細胞質内に散在していた。自由面には微絨毛が疎らに突出し、基底陥入は少なかった (Fig. 7)。腺腔には限界膜をもつ

た脂肪滴およびこれをもたない大小の蛋白質顆粒が存在していた。一方、残存する脂肪細胞は、基質の電子密度が著しく低く、遊離リボゾームはほとんど見られず、限界膜をもった小脂肪滴と円形ないし短杆状のミトコンドリアが散在するだけであった。

毛細血管は腺胞に沿って多く見られ、その内皮細胞は管腔に向かって隆起、肥厚しているものが多く、形質膜小胞および小胞の数は増加していた。辺縁ヒダは一般に長いものが多く、また、微絨毛様突起は細くて長いものが血管腔に向かって蛇行していたり、あるいはまっすぐに突出し、なかには対側の細胞質頂部に接近しているものもあった。内皮細胞基質の電子密度は中程度で、ポリゾームが細胞質中に散在し、核付近にはゴルジ装置も見られた。

泌乳5日目の腺胞細胞には、電子密度の高い暗調細胞と中程度の明調細胞、さらにこれよりも電子密度が低く、小器官が疎らで、蛇行する粗面小胞体と電子密度の高い小円形顆粒をもつ細胞の3種類が認められ、いずれの細胞においても0日目よりも明らかに基底陥入が増加していた。

毛細血管は発達した腺胞にはさまれて極めて接近して存在し、壁はやや薄くなる傾向がみられた。内皮細胞の形質膜小胞は連珠状につながったものや3~4個の小胞と癒合したものなどが見られ、その数は多く、また、小胞も細胞質全体に非常に多数見出された。辺縁ヒダは著しくのび、微絨毛様突起も細く長くなり、その数も増加していた (Fig. 8)。この傾向は腺胞細胞の基底陥入が多数ある部位に位置する毛細血管にとくに認められた。微絨毛様突起は、著しいものでは蛇行したり、あるいは輪状になって細胞質に細い茎で連結されたような形を呈しており、その輪の中には電子密度中程度の均質な物質を含んでいた。

泌乳10日目になると、腺胞はよく発達した単層の立方上皮で構成され、一般に細胞頂部が隆起していた。暗調細胞では、核は円形でゴルジ装置がよく発達し、ゴルジ空胞は蛋白質顆粒を含んで膨大していた。細胞自由面は長い微絨毛を有し、基底部にはヒダの細い基底陥入が著しく発達していた (Fig. 9)。また、基底面の近くにまで多数のミトコンドリアが分布し、層状の粗面小胞体が密に分布していた。一方、明調細胞では、細胞質全体にミトコンドリアが分布し、粗面小胞体は暗調細胞よりも配列が不規則であり、基底陥入はヒダが比較的太かった。いずれの細胞においても基底部付近に小胞の集塊が見られた。

毛細血管は腺胞に非常に接近しており、壁は一般に

薄かった。とくに暗調細胞で基底陥入が著しく発達した部位に接する毛細血管の基底側には大きな陥凹が配列しており、そのために鋸歯状を呈しているように見えた。また、壁が著しい凹凸のために極めて不規則になったものや波状を呈しているものなども見られた。基底板の厚さには変化はみられないが、腺胞細胞の基底板と接しているような部位も認められた。内皮細胞の形質膜小胞は、この時期に最も多く、細胞質内の小胞もとくに暗調細胞で著しい増加が見られた。細胞質には遊離リボソームが多数存在し、ポリソームも多かった。また、粗面小胞体に cisterna の拡張が見られ、その中に電子密度の高い物質を含んでいた。5日目頃から著しいのびが目立つようになってきた微絨毛様突起は、この時期には最も長く蛇行しているものが多く、方向も一定せず、輪状構造も頻繁に見られ、辺縁ヒダも長かった (Fig. 9)。

泌乳15日目では、腺胞細胞は10日目とほとんど変わらず活発な分泌を営んでいた。暗調細胞頂部の微絨毛は多数見られるのに対し、極めて電子密度の低い細胞の頂部の微絨毛は疎らであるかまたは認められなかった。

毛細血管は壁が非常に薄くなっているものが多いほかは、形態学的に10日目と大差はなかった。また、時折ライソゾーム様の小体が細胞質内に認められた。

泌乳末期の20日目では、腺胞細胞の形態は一般に小型化しており、細胞基質の電子密度の異なる細胞が混在していた。細胞質内には、大きく発達したミトコンドリアが多数見られ、ライソゾームも所々に見られた。自由面の微絨毛は長くてよく発達しており、細胞基底部は、基底板を伴って大きな鋸歯状を呈しているものが多く、とくに暗調細胞では、著しく細くなった基底陥入のヒダが特徴的であった。また、細胞基底部に沿って筋上皮細胞の突起が帯状にのびていた。この時期になると脂肪細胞が出現しており、その細胞質には大小多数のミトコンドリアが存在し、細胞基質の電子密度は一般に高く、ポリソームが散在していた。また、細胞質内には多数の脂肪滴を含んでいた。間質には膠原線維が多くなる傾向があった。

腺胞付近にある毛細血管の形態は、泌乳15日目と大差はないが、基底陥入が長くのびている部位の毛細血管は極めて不規則な突起を有していた。一方、脂肪細胞近くの毛細血管は多数の小胞を有し、そして脂肪細胞に近接していた。さらに、この時期になると、内皮細胞から遊離した基底板のたるみが見出され、間質に向かって著しく蛇行していた (Fig. 10)。

4. 退 行 期

離乳後5日目の腺胞細胞は基質の電子密度が低くなり、大小多数の空胞が形成され、いたるところにライソゾームが散在していて、一部には細胞質の崩壊が認められた。また、腺腔には細胞片が見出された。腺胞の基底部では全体的に筋上皮細胞は間質に向かって特異的な突起を形成していた。脂肪細胞は泌乳20日目で見られたものよりも多くのミトコンドリアを有し、限界膜をもった大小様々の脂肪滴を含んでいた。

一方、腺胞に接近している毛細血管は、壁の薄いものが多く、内皮細胞の形質膜小胞や小胞はやや減少しており、また、基底板のたるみをもつものもあった (Fig. 11)。脂肪細胞に分布している毛細血管は、脂肪細胞に閉じ込められるように極めて接近して存在している場合が多く、細胞質内には多数の小胞が存在し、形質膜小胞は脂肪細胞と向かい合う面に多い傾向にあった。

離乳後10日目になると、崩壊しつつある腺胞細胞の基底部には、肥厚して myofilament を多数含んだ筋上皮細胞が存在し、毛細血管は、筋上皮細胞を介して腺胞と向かい合う場合が多かった。腺胞細胞にはもはや基底陥入は存在せず、その基底板は筋上皮細胞の基底板に連続して極めて蛇行した状態で見られ、これはさらに間質に向かって長くのびていた。一方、脂肪細胞は大きな脂肪滴をもち、全幅を横切るクリスタをもつミトコンドリアが細胞質内に散在していた。間質には線維芽細胞の突起や膠原線維が多く出現していた (Fig. 12)。

腺胞付近に存在する毛細血管では、形質膜小胞および小胞は5日目と大差はなかった。辺縁ヒダや微絨毛様突起は、短くて数が少なく、基底板のたるみや蛇行も認められた (Fig. 12)。一方、脂肪細胞に隣接した比較的壁の薄い毛細血管には、腺胞細胞のものよりも形質膜小胞および小胞が多く認められ、小胞の癒合もよく見られた。

離乳後15日目になると、腺胞はほとんど退化し、代って出現した脂肪組織と導管のみが見られ、乳腺は処女期のものとよく類似していた。

毛細血管は処女期のものほとんど変わらないが、小胞の数はそれよりも多かった。

考 察

毛細血管の微細構造については、過去において数多くの報告がなされてきた。毛細血管は内皮の構造によって、連続型毛細血管、有窓型毛細血管、洞様毛細血

管などに分類されている。今回の乳腺の検索では、連続型および有窓型の毛細血管が見られたが、有窓型は主導管に分布する血管の一部に認められるのみであった。この傾向は物質透過が最も盛んになると思われる泌乳中期においても変化がなかった。Takada and Hattori¹⁸⁾が従来連続型毛細血管と思われていた皮膚で有窓型のものを見出した場合のように、乳腺を詳細に検索することにより、有窓型の見出される頻度が高くなる可能性もあるが、一般有窓型として記載されている毛細血管では、内皮細胞に多くの窓がみられるのに対し、乳腺ではその数も極めて少ないことから、マウスの乳腺における毛細血管は大部分が連続型毛細血管であると考えるのが妥当であろう。

Sandborn¹⁶⁾は、乳腺の毛細血管の内皮細胞は肥厚型であり、細胞質にはかなりの量の粗面小胞体、ミトコンドリア、細胞膜の陥入があり、小胞体と細胞膜の陥入の間に細線維の架橋があると述べている。しかし、乳腺の毛細血管はその生理的变化により内皮細胞の肥厚程度や小胞の数などに著しい変化が生じていると思われる。すなわち、内皮細胞の肥厚に関して、本観察では、腺胞細胞基底部の基底陥入が初めて見出される妊娠末期から一般に薄くなる傾向がみられ、以後泌乳期を通じて、離乳後も10日目頃まではこの傾向が継続していることから、毛細血管側に起こる形態的变化が初乳の生成に始まり、乳汁分泌を行うという腺胞の機能的变化に先行しているという可能性が推測される。

本観察でとくに注目された形態学的変化として、辺縁ヒダや微絨毛様突起があるが、辺縁ヒダに関して、Fawcett^{6,7)}は能動輸送的な物質の取り込みに関与すると記載し、小林⁹⁾は辺縁ヒダが多く見られるのは鳥の眼球の櫛状突起や魚の脈絡膜であり、ヒトを含む哺乳類にはあまりないことから、少なくとも哺乳類では辺縁ヒダによる輸送は、重要な意味をもたないと推論している。微絨毛様突起に関しては、透過電顕によってその形態学的な変化を精査した報告は、著者らの知る限りでは見当たらない。本観察で腺胞や bud に分布している毛細血管では、辺縁ヒダは処女期から妊娠中期にかけては太くて短いものが多いが、妊娠末期から分娩後には比較的細くて長いものが目立つようになり、泌乳中期には著しくのび、蛇行も見られるようになり、この傾向は離乳するまで続いた。また、微絨毛様突起は辺縁ヒダよりも出現率が高く、泌乳中期から末期にかけて著しく蛇行した細長い突起を形成しており、時には輪状構造も見られた。従って、少なくともマウス

乳腺の毛細血管においては、これらの辺縁ヒダや微絨毛様突起の形成により、それによって囲まれた液性成分や粒子を細胞内に取り込んでいる可能性が十分考えられる。あるいは取り込みという作用のほかに、流体力学的な働きによって血管壁に近い血液の流速を遅らせているとも考えられる。いずれにせよ、腺胞の乳汁産生が最も高い泌乳中期に、これらの構造物が著しく増加していたことは、腺胞の活動と密接な関連があるものと思われる。

次に内皮細胞に見られた形質膜小胞および小胞については、Palade¹⁴⁾により最初に毛細血管で認められ、その後すべての血管内皮に、その数や大きさは多少異なるが普遍的に存在することがわかっている。Palade¹⁴⁾はこれらが物質輸送に関与する構造であると提唱し、Bennett²⁾も細胞の物質吸収過程における膜流動現象を考えた。Moore and Buska¹²⁾は小胞による物質の輸送を cytopempsis と呼んでおり、Ehrenbrand⁵⁾は泌乳中乳腺の毛細血管内皮細胞で同様の現象を見出している。一方、Kobayashi¹⁰⁾は小胞または小胞の連なりが内皮細胞を貫いて、血管腔と組織腔に同時に開いている場合を小胞管と呼び、毛細血管に見られる小胞は内皮を貫く小胞管の断面であろうとの説をなし、物質が隔膜のついた小胞管の中を連続的に移行しうることを提唱し、Simionescu¹⁷⁾もこの説を支持する報告を行っている。また、Bundgaard⁴⁾は細胞質内の小胞と形質膜小胞とが連続していたことから、小胞は形質膜から分枝した永久的あるいは半永久的陥凹構造であると記載している。いずれにせよ、乳腺の毛細血管ではこれらの構造が泌乳期、とくに中期に多数見出されたことから、乳汁産生に必要な、大量の栄養分の供給に、小胞による物質の移動が深く関わっていることが示唆される。

一方、処女期の bud 付近の毛細血管および退行期の崩壊しつつある腺胞付近の毛細血管で、時折認められた基底版のたるみに関して、Radnor¹⁵⁾が退行期乳腺の筋上皮細胞基底版で同様の所見を報告しているが、毛細血管の基底版にこのような現象が現われるという報告は見当たらない。Radnor¹⁵⁾は蛇行した筋上皮細胞の基底版は、退行している筋上皮細胞から分泌され、本観察においても認められているような腺胞周囲に存在する基底版物質は、退行しつつある乳腺実質の周囲に結合組織が配置されるまでの間の supporting matrix として作用することを示唆している。本観察では、毛細血管の基底版にこのような形態的变化が処女期、退行期といずれも乳腺実質の活動が休止し

ていると思われる時期で見出されたことから、血流の減少によって毛細血管が萎縮し、内皮の収縮に対応しきれなかった時にたるみが生じたとも考えられる。また、基底板が間質に向かって蛇行した突起を形成している場合には、それが血管周囲を支持している役目もあるのではないかと考えられる。

乳腺実質において、毛細血管と密接な関連性をもつと思われる最も著明な形態学的変化は、腺胞細胞基底部に形成される基底陥入である。乳汁生成に関して、この基底陥入が特定の成分吸収に重要な役目を果たしていることは、幾人かの研究者により指摘されてきた。Bommeli³⁾は腺胞細胞の形質膜基底部に basal system of fold として知られる陥入が存在することを観察し、これらの構造に alkaline phosphatase 活性を見出すとともに、それが H₂O およびイオンの移動に機能していることを示唆している。一方、木村⁸⁾は Wister 系ラットの授乳期腺胞細胞の基底部に多くの basal infolding を見ており、そこに Na⁺-K⁺-ATPase 活性の存在を証明している。また、馬場¹⁾はヒトの授乳期乳腺で basal infolding がしばしば認められ、これが毛細血管に接する腺胞細胞形質膜に著明であって、筋上皮細胞にはまったく認められず、basal infolding と接する血管内皮細胞には pinocytotic vesicles が多いことから、血管内皮細胞と腺胞細胞との間の物質移動を反映した形態であろうと述べている。本観察においては、基底陥入は妊娠末期の腺胞細胞に少数ではあるが明らかに見出され、泌乳期では馬場¹⁾と同様の所見が得られた。また、離乳後は腺胞基底部はそのほとんどが筋上皮細胞で覆われるが、筋上皮細胞の存在しない部位においても基底陥入は認められなかった。また、Morales and Pelozo¹³⁾は腺胞細胞基底面には基底陥入が恒常的に存在してはいるが、基底陥入をもたない領域もあり、その分布が一樣でないとしている点は本観察と一致する。さらに本観察において、同じ基底陥入でも腺胞細胞の機能的時期の相異によってヒダの形態に差が生じることが見出された。これらのことから、基底陥入は乳汁生成に必要とされる H₂O や電解質その他の特定成分に対し、その吸収面積を著しく増加させることにより吸収過程を容易にするための構造であると思われる。さらに、この形態学的変化に呼応して、毛細血管内皮細胞における形質膜小胞および小胞の増加、さらには辺縁ヒダおよび微絨毛様突起の数や蛇行の増加などが密接に関連していることが示唆される。

要 約

乳腺実質および脂肪細胞の発達、退縮と毛細血管壁の構造との関連を JCL-ICR 系雌マウス65例の腹鼠径部第1乳腺を用い、処女、妊娠、泌乳および退行の各時期について透過電顕的に観察した。

1. マウス乳腺の毛細血管は連続型毛細血管が大部分で、有窓型毛細血管はまれにしか見られなかった。
2. 処女期から妊娠中期において、毛細血管は導管系からやや離れた部位に位置し、内皮細胞には、短い辺縁ヒダと少数の微絨毛様突起を有し、小胞も数が少なかった。妊娠末期では、毛細血管は導管および腺胞に近接しているものが多く、また、辺縁ヒダは伸張し、小胞もやや増加していた。さらに腺胞細胞の基底面には、基底陥入が出現していた。
3. 泌乳期では、腺胞に近接する毛細血管の内皮細胞は薄くなり、辺縁ヒダや微絨毛様突起は管腔に向かって細く長くのびているものが多くなり、また、小胞および形質膜小胞は著しく増加し、連珠状や癒合したものが多かった。腺胞細胞の基底陥入もさらに顕著であった。このような傾向は中期で最大であった。
4. 退行期には、腺胞の退縮、崩壊に伴い、基底陥入は消失し、内皮細胞の辺縁ヒダや微絨毛様突起は短くなり、形質膜小胞や小胞は減少し、また、基底板のたるみと蛇行が見られ、毛細血管の構造は処女期のものに類似していた。

以上の観察から、腺胞細胞の基底陥入の形成と毛細血管内皮細胞の小胞の数、辺縁ヒダおよび微絨毛様突起の形態の変化は、とくに乳汁産生と密接な関連のあることが示唆された。

文 献

- 1) 馬場憲臣：正常乳腺ならびに乳腺の良性および悪性腫瘍の電子顕微鏡的観察。臨床電顕誌, **6**, 141-168 (1973)
- 2) Bennet, H. S.: The concepts of membrane flow and membrane vesiculation as mechanisms for active transport and ion pumping. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **2**, 99-103 (1956)
- 3) Bommeli, W.: Die Ultrastruktur der Milchdrüsenalveole des Rindes, insbesondere die Basalfalten des Epithels und der Mitochondrien-Desmosomen-Komplex. *Zbl. Vet. Med. C.*, **1**, 299-325 (1972)
- 4) Bundgaard, M., Frøkjær-Jensen, J. and Crone, C.: Endothelial plasmalemmal vesicles as elements in a system of branchings invaginations from the cell surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **76**, 6439-6442 (1979)
- 5) Ehrenbrand, F.: Beiträge zur Orthologie der lactier-

- enden Milchdrüse. *Acta Histochem.*, **18**, 1-50 (1964)
- 6) Fawcett, D. W.: Structural specializations of endothelial cell junctions. *Anat. Rec.*, **142**, 231 (1962)
- 7) Fawcett, D. W.: Comparative observations on the fine structure of blood capillaries. in Orbison, J. L. and Smith, D. (eds.), *The peripheral blood vessels*. p.17-44, Williams and Wilkins, Baltimore (1963)
- 8) 木村 隆: 乳汁分泌機構に関する電子顕微鏡学的研究. 日産婦誌, **21**, 301-308 (1969)
- 9) 小林 繁: 毛細血管内皮層における物質の通路. 医学のあゆみ, **75**, 469-474 (1970)
- 10) Kobayashi, S.: Ferritin labeling in the fixed muscle capillary. A doubt on the tracer-experiments as the basis for the vesicular transport theory. *Arch. Histol. Jpn.*, **32**, 81-86 (1970)
- 11) 松元光春・倉谷裕司・西中川 駿・大塚閏一: マウスの乳腺組織とその血管構築に関する走査電顕的観察—処女, 妊娠, 泌乳および退行期の変化—. 鹿大農学術報告, No. **38**, 69-78 (1988)
- 12) Moore, D. H. and Buska, H.: The fine structure of capillaries and small arteries. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **3**, 457-462 (1957)
- 13) Morales, C. R. and Pelozo, C.: Ultrastructural study of the basal plasmamembrane of the cow's mammary alveolar cell. *Zbl. Vet. Med. C.*, **7**, 273-275 (1978)
- 14) Palade, G. E.: Fine structure of blood capillaries. *J. Appl. Phys.*, **24**, 1424 (1953)
- 15) Radnor, C. J. P.: Myoepithelium in involuting mammary glands of the rat. *J. Anat.*, **112**, 355-365 (1972)
- 16) Sandborn, E. B.: Cells and tissues by light and electron microscopy. II. p.257-268, Academic Press Inc., Montreal, Canada (1970)
- 17) Simionescu, N., Simionescu, M. and Palade, G. E.: Permeability of muscle capillaries to small hemepptides. Evidence for the existence of patent transendothelial channels. *J. Cell Biol.*, **64**, 586-607 (1975)
- 18) Takada, M. and Hattori, S.: Presence of fenestrated capillaries in the skin. *Anat. Rec.*, **173**, 213-220 (1972)

Summary

Some structure-variations on the parenchyma and capillaries of the mouse mammary gland from virgin through pregnancy, lactation and involution were examined by transmission electron microscopy.

The structure of the blood capillaries distributed over the mammary gland was mainly of continuous type, being rarely of fenestrated type throughout the various stages.

From virgin to the middle stage of pregnancy, blood capillaries were located around the mammary ducts. Endothelial cells of these capillaries had the short marginal folds and a few microvillous processuses, and a fewer vesicles and plasmalemmal vesicles. During the late stage of pregnancy, most of the capillaries came to be more closely located at the mammary ducts and alveoli, and the marginal folds got to be prolonged. Adding to this, vesicles and plasmalemmal vesicles increased in small numbers, and alveolar epithelial cells came to have basal infoldings in the basal regions.

In the lactating mammary gland, endothelial cells of blood capillaries neighboring alveoli possessed thinner cytoplasm, numerous marginal folds and microvillous processuses came to be prolonged slenderly to the lumen. Furthermore, vesicles and plasmalemmal vesicles increased in numbers, and came to be fused in a cluster. These findings were noted to be most remarkable in the middle stage of lactation.

After weaning, basal infoldings came to be disappeared as the alveolar epithelial cells regressed. Endothelial cells of blood capillaries came to have the shortening marginal folds and microvillous processuses. Vesicles and plasmalemmal vesicles of these cells decreased in numbers, and basal lamina of blood capillaries came to be both loosened and meandered.

On the basis of these observations, it was ascertained that the following items were closely related with the milk secretion: ① the constant presence of basal infoldings in alveolar epithelial cells from the late pregnancy to the stage of lactation, ② the changes of number of vesicles and plasmalemmal vesicles in the endothelial cells of blood capillaries, and ③ the morphological changes of the marginal folds and microvillous processuses in those.

Explanation of figures

Bar in each figure indicates $1\mu\text{m}$.

- Fig. 1. 90days of age intact virgin mouse. Showing the mammary bud.
- Fig. 2. Continuous capillary in the mammary gland on 90-day-old virgin mouse.
- Fig. 3. Fenestrated capillary in the mammary gland on 90-day-old virgin mouse.
- Fig. 4. Bud in the mammary gland on 10th day of pregnancy.
- Fig. 5. 15th day of pregnancy, showing a capillary beneath alveolar epithelial cells.
Inset: Apical portion of alveolar epithelial cell containing protein granules and fat droplet.
- Fig. 6. 18th day of pregnancy, showing a capillary neighboring alveolar epithelial cell.
Note the basal infoldings of alveolar epithelial cell.
- Fig. 7. Epithelial cells lining alveolous in the mammary gland of mouse on partrition day.
- Fig. 8. Capillary in the mammary gland of 5th day of lactation.
- Fig. 9. 10th day of lactation, showing a capillary between alveoli. Note basal infoldings of alveolar epithelial cells and marginal infoldings and microvillous processus in lumen of capillary.
- Fig. 10. Capillary in the mammary gland on 20th day of lactation. Showing loosening of basal lamina of capillary.
- Fig. 11. 5 days after weaning, showing a capillary having the marked loosening basal lamina.
- Fig. 12. Capillary in the mammary gland on 10th day after weaning.



