

## 電子顕微鏡の発展とその東洋医学への応用

渡 仲三

明治鍼灸大学大学院 形態学

### はじめに

形を見る学問、形態学は、Leeuwenhoek (1632～1723)<sup>1)</sup> が光学顕微鏡を発明し、彼自身、微生物を観察した研究を初めとし、さらに1665年に至って Robert Hooke<sup>1)</sup> という学者が、コルクをスライスして、光学顕微鏡 (図1) で観察して細胞 (cellura) を発見して以来、医学・生物学に応用され、急速の進歩を遂げて来た。しかし、医学・生物学の研究の歴史をたどって見ると、必ずしも形態学は医学・生物学の主導権を握って来たとも思われない。例えば、ノーベル賞の受賞者を見ても、生理学者や生化学者が多い。その一つの原因は、形は見えても、形態学だけでは、機能の解明が困難なためであろう。しかし、形態学のもっとも強みは、細胞や組織が拡大して目で見えると

いう事であろう。ものを確かめる場合、目で確認することは如何なる場合でも重要であり、不可欠である。さらに、1930年代に至って、電子顕微鏡が開発されて以来、医学・生物学での形態学は確固たる地位を築いたといっても過言ではあるまい。その功績の結果、電子顕微鏡のハードの面ではドイツの電子顕微鏡を開発した Ernst Ruska (1907～1988)<sup>1)</sup> (図2) がノーベル物理学賞 (1986)<sup>1)</sup> を、またソフトの面では米国の G. E. Palade という学者が、ノーベル医学・生理学賞 (1974)<sup>2)</sup> を受賞したことも伺い知られよう。これからの、二十一世紀の時代においても、肉眼解剖学を始めとして、形態学は多少の形を変えらるゝとしても、医学・生物学分野において重要な地位を占めるであろう。それはともかく、本総説においては、まず

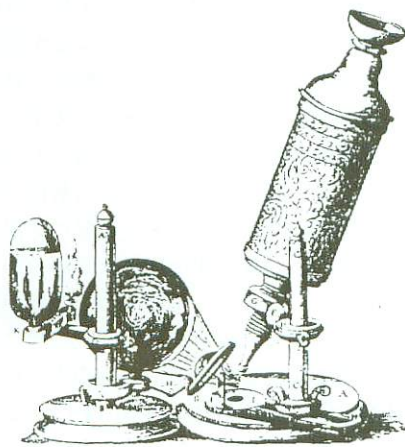


図1 Robert Hooke (1665) がコルクの細胞を観察した光学顕微鏡。

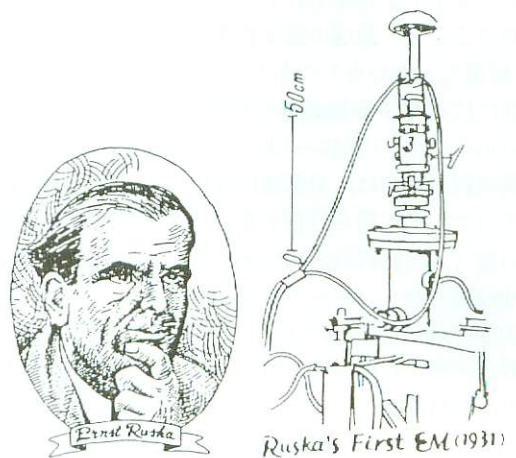


図2 電子顕微鏡を発明してノーベル物理学賞を受賞 (1986) した Ernst Ruska の肖像とその第一号機。

簡単に著者の辿って来た光学顕微鏡の時代から電子顕微鏡時代への過渡期を振り返って見るとともに、電子顕微鏡学の東洋医学へのわれわれの研究成果についてご紹介したいと思う。

### 1. 光学顕微鏡と電子顕微鏡の相違

形態学の研究をする場合、医学・生物学分野では、肉眼解剖は別として、細胞や組織を拡大して見る必要があり、前記したように、光学顕微鏡が先ずこれに応用された。Robert Hooke<sup>2)</sup>は、コルクを薄切りした切片を観察して、多角形をした小区画に、cellula (小室) の名称を付したという。これが細胞の観察の始めである。以来、医学・生物学分野においても、光学顕微鏡を応用した組織学という分野が開発され、膨大な研究成果が集積した。しかし、人間の欲望は限りなく、さらに、微細な構造が観察できないかと、ハードの面で光学顕微鏡に代わるさらに分解能の高い観察機器が要求された。それに伴って、前記したように、ドイツのベルリン工科大学高圧研究室のMax Knoll研究室のErnst Ruska (1907~1988)<sup>1)</sup>が、陰極線オシログラフにわずかばかりの手を加えて、電子線で像を結ぶ装置、すなわち電子顕微鏡を開発した(図2)。この形態学分野への応用によって、医学・生物学分野でのこの方面の研究は、周知のごとく、急速の進歩を遂げた。先ず、分解能(解像力ともいう)の面でも、光学顕微鏡の分解能に比べ電子顕微鏡の分解能ははるかに高い。Ernst Abbe (1840~1905)<sup>3)</sup>の理論によれば、顕微鏡の場合は、分解能は波長/開口数で表されるので、開口数を計算すると、光学顕微鏡では開口数(入射側媒質の屈折率 $\times$  sin 最大入射角)は油浸系対物レンズを用いた場合でも、 $1.52 \times \sin 90$ 度が理論上算出されるので、波長が530nmの緑色光を用いた場合、解像力は350nmとなり、また、紫外線を用いた場合でも、200nmが限度である。一方、電子顕微鏡の場合、用いる電子線の波長は0.05Åと短いので、おのずからその分解能は高いということになる。因に、電子顕微鏡の分解能は1Åに迫ろうとしている。実際の拡大率で

考えると、光学顕微鏡では、直接倍率がたかだか1,000倍なので、これを写真技術で引き伸ばしても、10,000倍がやっとである。一方、電子顕微鏡の場合は、現時点では、直接倍率が100万倍に迫っているのだから、条件さえ整えば、写真的に伸ばすと実に、1,000万倍の像が得られることになる理屈である。

### 2. 光学顕微鏡像と電子顕微鏡像の対比

古くは、形態学の解剖学といえ、肉眼解剖しか無く、神経、血管の走行や、筋肉の形態、内臓の外観などは分かったものの、その内部構造は全く不明であった。その後、前記したように、Leeuwenhoek<sup>4)</sup>によって最大拡大率270倍の光学顕微鏡が発明され、Robert Hookによって細胞学に応用されるに至って、細胞の形態を見る学問は急速の進歩を遂げた。肉眼の分解能は、視力の良い者で、約0.1mmであるから、細胞の大きさが0.1mm以上あれば肉眼でも、見えるはずである。しかし、女性の卵子でも、たかだか0.2mmなので、見たとしても点ぐらいにしか見えないであろう。したがって、光学顕微鏡の開発は当時画期的な発明であったに違いない。人間の一般の細胞の大きさはかなりまちまちであるが、仮に直径30 $\mu$ mとすると、これを1万倍に拡大すれば、直径30cmになるので、細胞内小器官の内、糸粒体やGolgi装置、中心小体、分泌顆粒などが観察しえられたのである。しかし、この分解能では、時によると分泌顆粒と糸粒体とが区別しえず、糸粒体から分泌顆粒が形成されるなどの論文も出たのである。一方、1940年代に至って、分解能のはるかに高い、電子顕微鏡が医学・生物学に応用されるに及んで細胞の内部が手に取るようになり、画期的であった。しかし、また一つの問題が生じたのである。それは、光学顕微鏡研究の際には、切片を染色液で染色して、核や細胞の内部構造物を何種類かの色に染め分けて観察出来たのに反し、電子顕微鏡では、その拡大率は高いものの、像が白黒にしか表現出来ないことであった。つまり、テレビや一般のカメラでは、白黒からカラーに進

んでいる時代に、何か逆行している感があったのである。

特に困ったのは、今までの光顕の業績と、新しく得られた電顕のデータとがうまくマッチせず、電顕像の形態学的意味が分からず苦労したものである。そこで考え出された方法が、「隣接切片対応法」<sup>4)</sup>という方法である。これは電顕用にプラスチックに包埋した組織ブロックをまず薄く切つて(0.1 $\mu$ m以下)、電子染色して電子顕微鏡で観察し、写真撮影した後、厚切り切片(0.5~1.0 $\mu$ m)を作り、光顕染色して光学顕微鏡で観察し、写真撮影して、両者の像を対比してその所見を判断するという方法である(Lacy, 1957)<sup>6)</sup>。これによって、例えば膵臓ランゲルハンス島のインスリン分泌細胞の分泌顆粒が、光顕のアザン染色でオレンジ色に染色され、グルカゴン分泌細胞の顆粒が、赤色に染色され、一方、ソマトスタチン分泌細胞の顆粒が青色に染色されるのに対し、電顕写真では、これらの分泌顆粒がすべて、白黒の像として表現されたのである。一応、両者の切片が極めて近接しており、ほぼ同一の細胞を比較しているので、説得力があり、それはそれで成果が挙げたのであるが、欲をいえば、全く同一の切片で、光顕と電顕の像を対比したいという欲望から、次ぎにわれわれが開発したのが「同一切片対応法」<sup>5)</sup>という方法である。この方法はプラスチックに包埋した組織をガラスナイフで0.5~1.0 $\mu$ mの厚さに切断して、まず光顕的に染色して光学顕微鏡で観察して、写真撮影し、次いでその切片に電子染色を施した後、電子顕微鏡で観察するのである。この場合の両者の像は全く同一細胞の像ということになる。さらにわれわれはその後、「同一切片三段観察法」<sup>7,8)</sup>も開発し、膵臓ランゲルハンス島の研究で成果を挙げた。すなわち、同一切片を①光顕、②透過電顕、③走査電顕と次々に観察し、この3者の所見を対比したものである。この場合、免疫染色なども行って成果を挙げた<sup>9)</sup>。

### 3. 細胞病理学の研究

1858年にドイツの有名な病理学者である

Virchow<sup>10)</sup>という学者が、Zellularpathologieという著書を出版し、その中で、「現在の病理学は、組織(細胞塊)を観察して病気の診断を行っているが、近い将来においては個々の細胞を観察することによって病気の診断ができるようになるであろう」と予言している。著者はこれにもとづいて電子顕微鏡を駆使して「実験病理学的研究」を行い、ある程度の成果を挙げてきた<sup>11-13)</sup>。われわれの研究した細胞は主として、肝細胞と膵臓の内・外分泌細胞であるが、これらの超微形態を、その機能変化や病態変化にしたがって①正常状態、②機能亢進状態、③機能低下状態及び、④病的状態に分類し、それらの所見を図3に示すように集大成した。すなわち、①正常構造の場合には(図3左上)、細胞の核はほぼ球形を示し、核質内のクロマチンは多少は異質クロマチンはあるものの、比較的分散し、核小体も中等度の大きさに認められる。また、細胞質については、粗面小胞体はほぼ層板状に配列し、一部に小胞状の断裂も認められる。糸粒体は中等度の大きさを示し、特に長いものや分裂像は認められない。ゴルジ装置は中等度に拡大している。膵臓外分泌細胞の場合、チモゲン顆粒は形が一定し、中等度の数を保有することが多い。②細胞の機能が亢進すると(図3右上)、核は肥大し、形が大きくなるとともに、クロマチンは分散し、正クロマチンが増加し、機能亢進の所見を示す。また、核小体もRNAの合成が活発となり、拡大するとともに、網目構造(nucleolonema)の所見を示す。細胞内小器官については、粗面小胞体は機能亢進の像である小胞状断裂を示し、ゴルジ装置も拡大し、いわゆる幼若な分泌顆粒であるcondensing vacuole(濃縮空胞)が目立つ。糸粒体は数を増し、球形のものが多く、時にその分裂も認められる。③機能低下の場合には(図3左下)、核は萎縮して輪郭が不規則になるとともに、クロマチンは凝集して異質クロマチンとなり不活性化することが多い。細胞内小器官の粗面小胞体は癒合し、層板状構造を示すことが多い。ゴルジ装置も萎縮し、濃縮空胞は見当たらない。糸粒体は癒合して長くなったり、

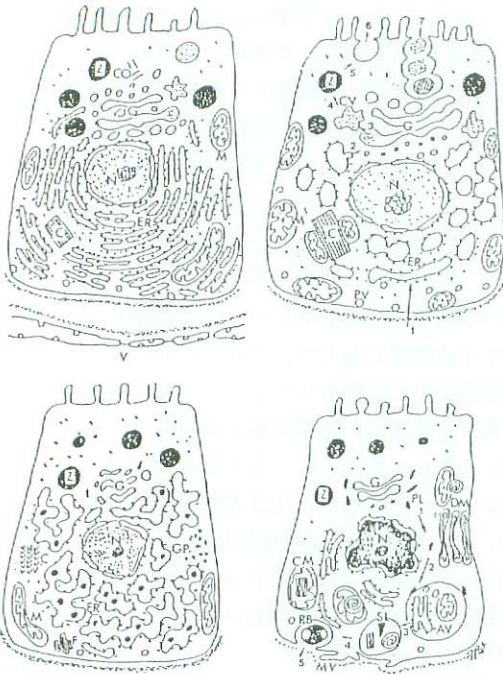


図3 腺外分泌細胞の機能変化に伴う細胞の変化の様式図。

左上：正常状態，右上：機能亢進状態，左下：機能低下状態，右下：病的状態。

N；核，ER；粗面小胞体，G；ゴルジ装置，M；糸粒体，Z；チモゲン顆粒，C；結晶，GP；グリコーゲン顆粒，F；脂肪滴，CV；濃縮小胞（幼若分泌顆粒），PV；飲小胞，PL；一次ライソゾーム，RB；遺残小体，MV；微絨毛，CO；中心小体，AV；自家食胞，CM；結晶糸粒体，V；毛細血管。矢印と数字は細胞内の物質の移動の順序を示す。詳しくは参考文献No.13を参照。

枝分かれ状の変った形態を示すことが多い。分泌顆粒は生産と需要のバランスで決まるが、少ないことが多い。④細胞傷害の場合には（図3右下）、まず核内に核封入体（脂肪滴，結晶，グリコーゲン顆粒など）が出現したり，核膜が細胞質を包み込みながら，核内にくびれ込まれる，偽核封入体が出現することがある。細胞内小器官については，糸粒体が膨化し拡大するとともに，クリスタは消失し，また糸粒体の中に，結晶構造やミエリン様構造が出現することがある。さらに特異な所見として，いわゆる自家食胞が出現する。これは細胞

の中に正常でない傷害部分が発生すると，その部分を平滑な限界膜がこれを取り囲み，その傷害部分を処理する方法である。この傷害部分を取り囲む限界膜は，ゴルジ装置の近辺に存在するGERL系（Golgi-associated Endoplasmic Reticulum-Lysosome System）<sup>14</sup> というライソゾーム（lysosome）形成系に由来する二重の膜がまず取り囲み，次いでその二重の膜の内側の膜が破れ，それとともにその限界膜の中に閉じ込められていた一次ライソゾームが活性化して，内部の傷害部分が消化される。消化された内容物はタンパク，脂肪，グリコーゲンなどに別れ，生体によって再利用される。この際，一次ライソゾームが不足の場合には，GERL系から一次ライソゾームが補給されるという。この自家食胞の一次ライソゾームによって消化されつつある状態を二次ライソゾームという。なお，二次ライソゾームが完全に消化された場合にはこれを遺残小体（residual body）という。この内容の残りかすは，やがて開口分泌方式によって，細胞外に吐き出される。残った細胞質は核が生きている限り，再び，形は小さくなるが，回復して生き残るが，しかし，核が崩壊する karyorrhexis（核崩壊）となると，細胞は死滅する。細胞が細胞質の部分壊死から回復する過程では，糸粒体が分裂・増殖し，また粗面小胞体は核膜から急激に増殖するため，しばしば，切片上において，渦状の配列を取ることがある。この現象を理解するためには，広口ピンの口から，多量の紙袋を重ねて押し込み，ピンの口に近くところで，カットした状態を考えれば，理解することができるであろう。

#### 4. 電子顕微鏡的形態学の東洋医学研究への応用

A. 漢方薬の効果についての電子顕微鏡的研究  
われわれは漢方薬の効果について，特に，甘草のエキス成分の一つであるグリチルリチンという成分の効果について多くの研究を試みた<sup>15-27</sup>。その多くは，動物に毒物（CCl<sub>4</sub><sup>17</sup>，PCB<sup>16</sup>，γ-BHC<sup>17</sup>，マイトマイシンC<sup>17</sup>，Cd<sup>23</sup>），ストレプトゾトシン<sup>22</sup>）を投与して肝傷害や腎傷害

を惹起せしめるとともに、これにグリチルリチンを投与して、これらの傷害を修復しようという試みである。薬剤によって臓器傷害の形態は多少異なるが、 $CCl_4$ 投与の場合、肝細胞はまず前記の細胞病理学の項で述べた如く、機能低下の所見を示し、やがて細胞傷害へと移行する。この場合、毒物の性状とその量によって、毒性の強い場合には、細胞機能の低下の時期が短く、すぐに細胞は傷害される。 $CCl_4$ の場合などでは、 $0.05\text{ml}/100\text{g}$ 体重1回投与によって、まず脂肪肝に陥り、やがて細胞は強い壊死に陥る。これに対し、グリチルリチン ( $20\text{mg}/\text{kg}$ 体重、週2~3回筋注)を $CCl_4$ とともに併用投与すると、肝細胞の $CCl_4$ による傷害は消失ないし軽減される。さらにわれわれは、強力な化学発癌物質である3'-methyl-4-dimethyl-aminoazobenzene (3'-Me-DAB)をマウスの飼料の中に0.06%の割合に混入して1年間投与するとともに、一方、毒物と共に、グリチルリチンを $20\text{mg}/\text{kg}$ 体重ずつ、週1~2回筋注して、約1年間にわたって肝組織を観察したが<sup>20)</sup>、実験6カ月後には強い肝傷害が発生し、ついに11カ月後には3例中1例(約30%)に、さらに12カ月後には3例中2例(約60%)に肝ガン(hepatoma)が発生した。これに反し、グリチルリチンの投与群では全く肝ガンの発生を見なかった。その後、さらに例数を増やして実験を追試したが、やはりグリチルリチン併用投与群では、肝ガンの発生率は極度に低く、また個々の肝臓でのガンの発生数やガンの大きさも小さいことが証明された。その他、薬物による膵傷害や遺伝性糖尿病に対してもこのグリチルリチンが有効であることがわれわれの研究で明らかとなっ

た。さて、このグリチルリチンが如何なる作用機作で細胞傷害を防止するかについては、初めわれわれは、この漢方薬が細胞の膜系をいち早く修復するのであろうと、その超微形態から判断したが、後にわれわれの仮説は、生化学者によって証明された<sup>42,43)</sup>。すなわち、毒物が細胞の膜系に作用すると、細胞膜から phospholipase- $A_2$ などが流出してアラキドン酸カスケード反応系に働いて、細胞傷害を惹起するが、これに対して、グリチルリチンはこの細胞傷害性の phospholipase  $A_2$ や cyclooxygenase の活性を阻害し、結果的に、プロスタグランディンの産生を抑制し、細胞の膜系の傷害が防止せられるのであるという。発癌の防止についてはこの説明では十分ではないが、これについては、仮説の域を脱しないが、グリチルリチンやハリ治療などには核の遺伝子の損傷を防止する効果があるのかも知れない。実際に $CCl_4$ による細胞核の異常所見(核封入体や偽核封入体)が、グリチルリチンの投与やハリ治療によって消失した(図4, 図5参照)。

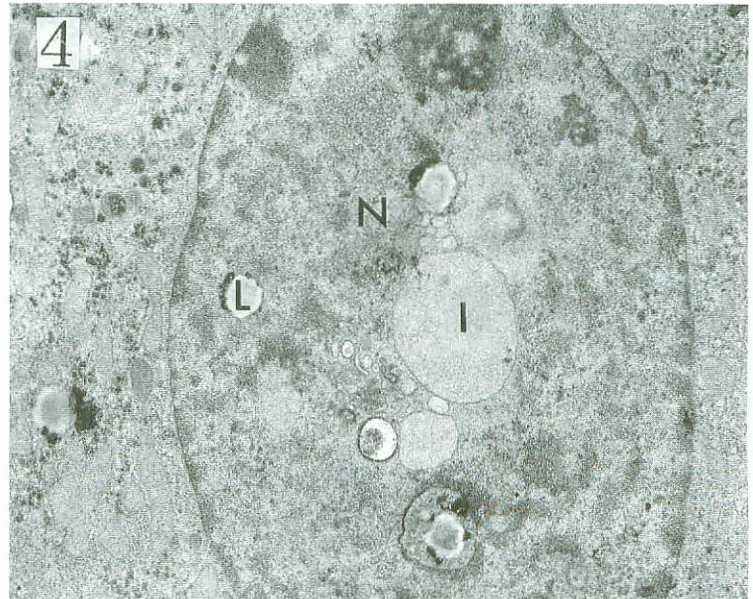


図4  $CCl_4$ 投与マウスの肝細胞の核(N)の変化。核内に封入体(I)と脂質滴(L)が認められる。9,000倍

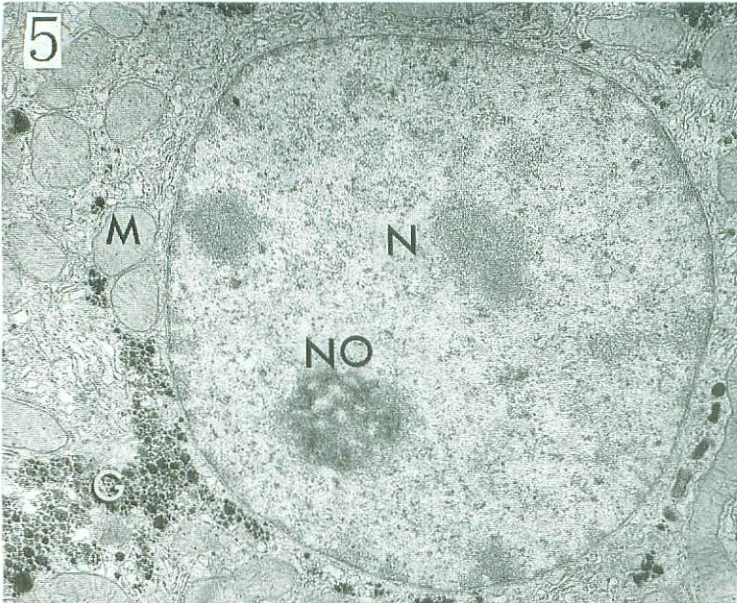


図5 CCl<sub>4</sub>投与と共に、ハリ治療を行ったマウスの肝細胞の核(N)は正常で、核小体(NO)も大きい。M;糸粒体、9,000倍

#### B. ハリ治療の効果についての超微形態学的研究

われわれは、東洋医学の鍼灸の効果についても、種々の動物実験や人体実験を試みた<sup>28-40)</sup>。手始めはCCl<sub>4</sub>に対するハリの効果の実験であり、やはりその有効性が認められた(図4, 5)。特に、CCl<sub>4</sub>投与実験においては、ハリ刺激によって中枢神経から放出せられるという神経分泌物質(β-エンドルフィン、エンケファリン)に対して拮抗作用をもつというナロキソンという内在生オピオイド物質に拮抗する物質と作用の類似したレバロルファンという化学物質をハリ治療とともに併用投与した結果、ハリの有効性が阻害せられ、ハリの作用機序の一端も伺い知ることができた。塩化第二水銀(昇汞)によるマウスの腎傷害に対しても、ハリの有効性が超微形態的に証明された<sup>33)</sup>。特に昇汞によって、糸球体の上皮性、血管性の基底膜が損傷し不連続にこれが肥厚したのに反し、ハリ治療群では、基底膜の肥厚が完全に抑制された。さらに、われわれは、ハリ刺激に細胞の老化を防

止する作用はないかと考え、約2年間にわたって研究を行った。その結果、ハリに老化防止効果のあることが判明した<sup>44)</sup>。ツボは中脘、天枢、気海、肝兪、脾兪、腎兪及び大腸兪を取り、単刺法により深さ1~2mm程度の施針を週2回ずつ行った。その結果、無処置の群のマウスは、0.5年、1年、1.5年、2年とじょじょに細胞が老化して行ったのに反し、ハリ治療を行った群では、老化が確実に防止し得られた。肝臓及び膵臓内・外分泌部を観察したが、無処置群ではいずれも実質細胞に、自家食胞が出現し明らかな老化が認められたが、一方、ハリ治療群では、自家食胞が減

少・消失し、ハリ刺激に延命効果のあることが解った。作用機序については幾つかの可能性が考えられるが、特に、ハリによる免疫力の保持が考えられる。すなわち、超微形態的にも、われわれが1980年代に発見した生体防御に働く、「脂質貯蔵細胞(lipid-storing cell)」<sup>23, 26, 38, 40, 41)</sup>という細胞の数が増加しさらにマクロファージも増加し、特にこの二者が接着する所見が認められた(図6参照)。この所見については、後述するとして、ハリの有効性が証明された。なお、この実験系の中で、さらに発光ダイオード(LED; light emitting diode, ピーク波長660nm)をハリ刺激の代わりに、5Hz(パルス幅100ms)のサイクルで、ファイバー光束として前記経穴に照射した。その結果は、ハリ治療の効果より弱い、老化防止にやはりある程度の効果のあることが解った。図7は発癌性物質といわれるニトロサミンの一種のDMNという化学物質を投与したマウスに対する漢方治療(グリチルリチン)(△)とハリ治療(■)を行った際のマウスの死亡率を見たグラフである

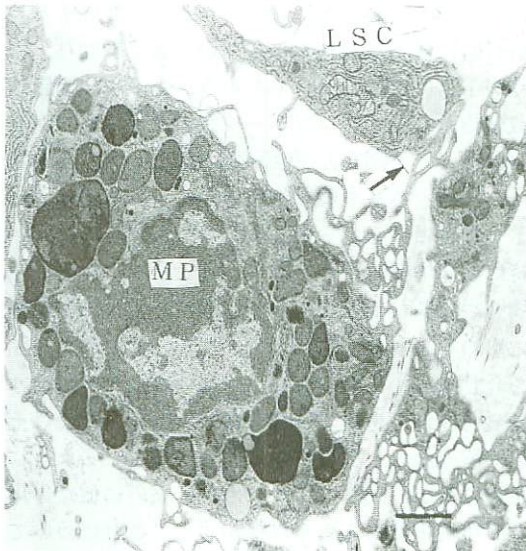


図6 亜鉛を1回投与した後、1週間、グリチルリチンを投与したマウス脾臓の間質に出現した「脂質貯蔵細胞」(LSC)とこれに複雑な突起を出して接触(矢印)するマクロファージ(MP).

が、両者の治療によって死亡率が減少したが、さらに、毒物を投与しない動物への、漢方薬投与(□)、ハリ刺激(▲)を行った例でも、無処置コントロール(○)に比べ、死亡率の低いことも解った。つまり、両者とも予防的に用いれば延命効果があるということになる。

C. 灸の効果についての電子顕微鏡的研究

灸の効果についても検索したが、一つはラットに  $CCl_4$  によって肝傷害を惹起せしめ、一方、 $CCl_4$  と共に、頭頂部の百会(GV20; 動物では天門という)に半米粒大の灸を1日置きに2週間施灸した<sup>40)</sup>。その結果、傷害群では  $CCl_4$  によって肝の実質細胞が傷害されたのに反し、灸をすえた群では、傷害の殆どが消失していた。さらにハリ治療で認められた「脂質貯蔵細胞」が施灸群では多数出現し、マクロファージとの接触も認められた<sup>38, 40)</sup>。

Cumulative Mortality in the Experiment

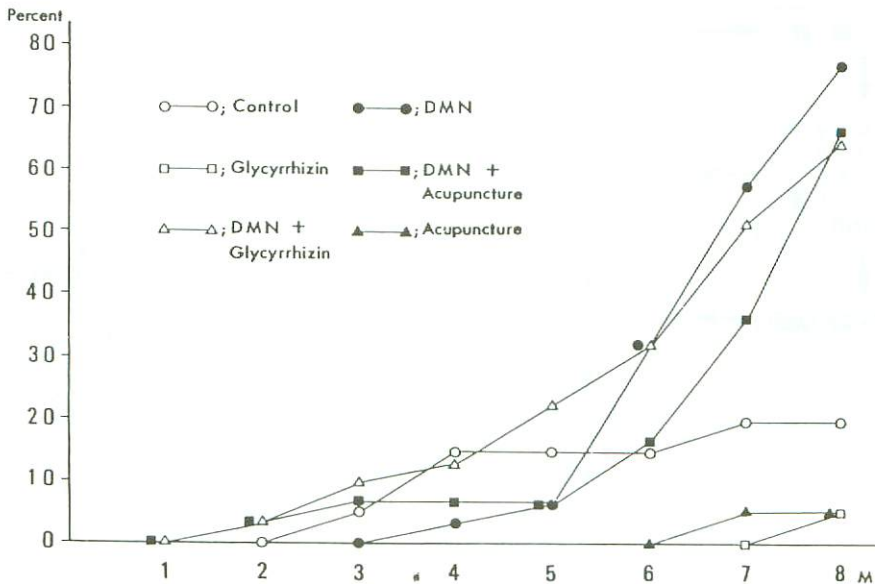


図7 化学発癌物質(DMN)をマウスに投与して、これに漢方薬(グリチルリチン)治療とハリ治療を行った際の死亡率の集計グラフ。

5. 東洋医学の疾患治療効果と老化防止効果についての考察

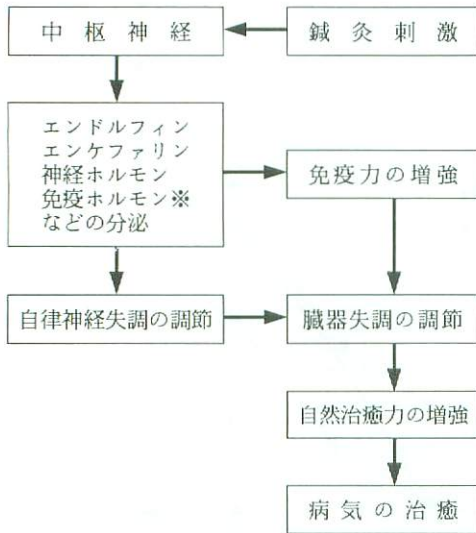
以上の如く、東洋医学（漢方、鍼灸）には実験的疾患の治療や老化防止、ひいては延命効果のあることが電子顕微鏡学的に証明されたが、その作用機序についてはどのような機序で行われるのか、諸説いまだ確定しない感がある。紙数の都合もあり、ここでは詳しい理論は省くとして、われわれの研究から、その機序を考察し、また、漢方、ハリ及び灸の作用の共通点を探りたいと思う。漢方の作用機序については古来、「医食同源」の思想があり、生活上の食において、足らざるところを補い（食養生、漢方薬）、余るところを瀉する（食事制限）という思想であり、本実験においては、恐らく毒物の投与によって、細胞が傷害を受け、その傷害の結果、足らざる物質や異常物質が生じて細胞の回復が遅れたのが、漢方薬投与によってその不足分が補充されたり、異常物質が除去されたりして（「脂質貯蔵細胞」は生体内の毒

物をその脂質滴の中に貯蔵し、これを処理する）、相対的に代謝系がスムーズに働くようになり、細胞が正常に回復したのであろう。さらに「脂質貯蔵細胞系」とマクロファージ系のコオペレーションによって（図6）、免疫系が賦活したことも考えられる。ハリや灸の作用機序については図8に示すように、それらの経皮的な刺激が中枢神経、特に自律中枢に至り、恐らくそこから神経内分泌物質や特殊なホルモンが分泌され、生体防御機構に働くものと考えられよう。また、これらの経路を介して、あるいは直接、生体の免疫系が賦活される可能性も忘れてはならない。漢方、鍼灸はその治療方法としては、かなり異なっているように思われるが、図9に示すように、案外に似た作用機序が根本にあるような気がする。これについてはさらに詳しい研究が待たれよう。

終わりに

以上、「第3回明治東洋医学院学術集談会（平

鍼灸の効果を示す模式図



※免疫を増強する脳ホルモン(PACAP-38)が最近発見された(有村 章, 米国チューレン大学教授, 中日新聞, 平成元年11月12日, 朝刊)

図8 鍼灸の効果を示す模式図.

東洋医学

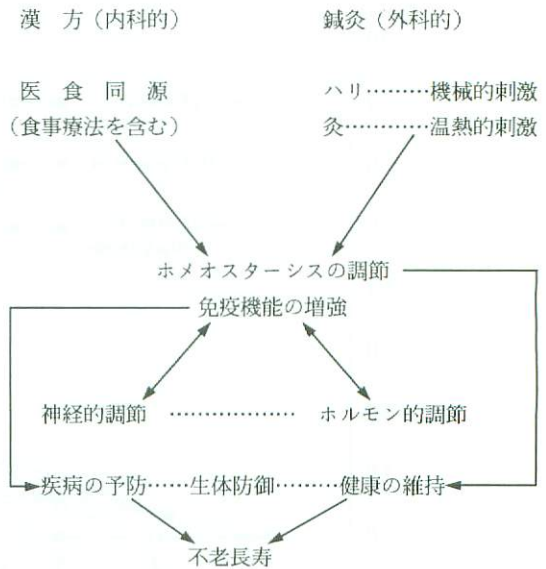


図9 東洋医学の漢方と鍼灸の作用およびそのメカニズムを示す図.



成7年1月13日)で発表した特別講演の内容に基づいて、総説として纏めたが、紙数の都合もあり、意の尽くせない部分も多々あると思われるが、これについては、原著なり参考文献をお読み戴ければ幸いである。この小著が多少なりとも若いこれからの有能な東洋医学の研究者の参考になり、また、形態学ことに電子顕微鏡が東洋医学の研究特に「人間科学」の発展に応用されれば著者の望外の喜びである。

### 参考文献

- 1) 朝倉健太郎, 安達公一: 電子顕微鏡をつくった人びと。初版, 医学出版センター, 東京, pp1~248, 1989.
- 2) 藤田尚男, 藤田恒夫: 標準組織学(総論)。第1版, 第7刷, 医学書院, 東京, pp1~223, 1979.
- 3) 渡 仲三: 組織学(医学要点双書2)。初版, 金芳堂, 京都, pp1~370, 1985.
- 4) Watari N, Tukagoshi N, Honnma Y: The correlative light and electron microscopy of the islets of Langerhans in the pancreas in some vertebrates. *Arch. Histol. Jap.*, **31**: 371~392, 1970.
- 5) Watari N, Hotta Y, Mabuchi Y: Comparative light and electron microscopic study of the adrenal gland of the snake. *Arch. Histol. Jap.*, **40**: 81~85, 1977.
- 6) Lacy P E: Electron microscopic identification of different cell types in the islets of Langerhans of the guinea pig, rat, rabbit and dog. *Anat. Rec.* **128**: 255~267, 1957.
- 7) Watari N, Hotta Y, Mabuchi Y, et al: Three-way observations of the identical structures within the same sections by light microscopy, HVEM and SEM. *Proc. 5th Internat. Congr. on High Voltage Electron Microscopy (Kyoto)*, pp343~346, 1977.
- 8) Hotta Y, Watari N, Mabuchi Y: Three-way observations of the identical cell elements within the same sections by light microscopy T. E. M. and S. E. M. *J. Clin. Electron Microsc.*, **10**(5,6): 647~648, 1977.
- 9) 渡 仲三, 堀田康明: 免疫組織化学によるホルモン局在の証明, 特に免疫電顕法の「同一切片対応法」への応用. *The Hitachi Scientific Instrument News*, **27**(3): 1~5, 1984.
- 10) Virchow R: *Zellularpathologie*, Zwanzig Verlesungen, August Hirschwald Berlin, 1858.
- 11) 渡 仲三: 各種実験条件下における細胞の変化の超微形態学的研究, 特に cellular pathology の立場から. *J. Clin. Electron Microsc.*, **12**(3,4): 229~248, 1979.
- 12) 渡 仲三: 睪内・外分泌の超微形態変化, 特に病的変化を中心に. *医学のあゆみ*, **144**(5): 301~306, 1988.
- 13) 渡 仲三: 超微形態学的臨床病理学, 細胞の核および細胞小器官の変化を中心に. *日本産婦人科病理・コルボスコピー学会雑誌*, **9**(2): 112~118, 1991.
- 14) Novikoff P M, Novikoff A B, Quintana N, Hauw J-J: Golgi apparatus, GERL, and lysosomes of neurons in rat dorsal root ganglia, studied by thick section and thin section cytochemistry. *J. Cell Biol.*, **50**: 859~886, 1971.
- 15) 渡 仲三: 化学物質による肝傷害とその治療に関する電子顕微鏡的研究. 1. PCB肝傷害のグリチルリチンによる治療. *J. Clin. Electron Microsc.*, **8**: 165~188, 1975.
- 16) Watari N, Torizawa K, Kanai M, et al: Ultrastructural observations of the protective effect of glycyrrhizin for mouse liver injury caused by oral administration of detergent ingredient (LAS). *J. Clin. Electron Microsc.*, **10**(1,2): 121~139, 1977.
- 17) 渡 仲三: 実験肝傷害時におけるグリチルリチンの効果についての電子顕微鏡的研究. *Minophagen Med. Rew.*, **10**(Suppl.): 73~80, 1973.
- 18) 渡 仲三: 化学物質による肝傷害ならびに肝がんの予防および治療に関する研究. *Minophagen Med. Rew.*, **22**(4): 170~177, 1977.
- 19) 渡 仲三: 甘草成分に癌の予防効果ーグリチルリチンー. *Modern Medicine of Japan*, **59**: 33~37, 1977.
- 20) 渡 仲三: 化学物質による肝がんの発生とその防御に関する超微形態学的研究. *Proc. Symp. Wakan-Yaku*, **11**: 23, 1978.
- 21) 渡 仲三, 馬淵良生, 堀田康明ら: S T Z 糖尿病に対する甘草成分, グリチルリチンの効果についての超微形態学的研究. *糖尿病動物*, **1**: 272~276, 1987.
- 22) 渡 仲三, 馬淵良生, 堀田康明: 甘草エキス成分(グリチルリチン)のストレプトゾトシン糖尿病膵に対する効果についての超微形態学的研究. *J. Med. Pharmaceut. Soc. Wakan-Yaku*, **4**: 306~307, 1987.
- 23) 渡 仲三, 馬淵良生, 堀田康明ら: カドミウム投

- 与による膵傷害に対するグリチルリチンの効果についての超微形態学的研究. *J. Clin. Electron Microsc.* 22(3): 289~295, 1989.
- 24) 渡 仲三: 糖尿病膵の形態学的研究. 漢方薬—その医薬学的研究の最先端. 代謝, 29(臨時増刊): 254~263, 1992.
- 25) 渡 仲三, 馬淵良生, 加藤博之ら: NODマウス糖尿病膵に対するグリチルリチンの効果についての形態学的研究(その1). *Minophagen Med. Rew.* 35(5): 356~359, 1990.
- 26) 渡 仲三, 馬淵良生, 加藤博之ら: NODマウス糖尿病膵に対するグリチルリチンの効果についての形態学的研究(その2). *Minophagen Med. Rew.* 35(6): 425~430, 1990.
- 27) 渡 仲三, 本郷孝博: 遺伝性糖尿病マウス膵傷害に対するグリチルリチンの効果. *J. Traditional Med.* 11: 328~329, 1994.
- 28) 渡 仲三, 黒野保三: 実験的肝傷害に対するハリの効果についての超微形態学的研究(I). *自律神経雑誌*, 25(3, 4): 168~190, 1978.
- 29) Watari N, Kurono Y, Kanai M, et al: Fine structural analysis of acupuncture mechanism in treatment of mouse liver injury caused by carbon tetrachloride. *J. Clin. Electron Microsc.* 11(5, 6): 493~494, 1978.
- 30) 渡 仲三: 二, 三の実験的疾患に対するハリの効果についての超微形態学的研究. 第20回日本医学会総会講演記録集, 2: 1820~1827, 1979.
- 31) 渡 仲三, 黒野保三: 実験肝傷害に対する鍼の効果. *現代東洋医学*, 1(1): 22~31, 1980.
- 32) 渡 仲三, 黒野保三, 石神龍代ら: 薬物性肝傷害に対するハリの予防効果についての実験的・超微形態学的研究. *全日本鍼灸学会雑誌*, 31(4): 315~322, 1982.
- 33) 渡 仲三, 馬淵良生, 堀田康明ら: 実験的腎傷害に対するハリの効果についての超微形態学的研究. *東洋医学研究財団昭和57年度年次報告集*, pp75~84, 1983.
- 34) 渡 仲三, 馬淵良生, 黒野保三ら: 二, 三の実験的疾患に対するハリの効果についての形態学的研究. *全日本鍼灸学会雑誌*, 33(2): 125~133, 1983.
- 35) 黒野保三, 石神龍代, 渡 仲三ら: 鍼刺激のヒト免疫系に与える影響(4). *全日本鍼灸学会雑誌*, 34(1): 23~27, 1984.
- 36) 中村弘典, 黒野保三, 渡 仲三: 糖尿病に対する鍼治療の症例報告(2). *全日本鍼灸学会雑誌*, 34(3, 4): 257~262, 1985.
- 37) 黒野保三, 石神龍代, 堀 茂ら: 鍼刺激のヒト免疫系に与える影響(V). 特に単クローン性抗体を用いた Laser Flow Cytometry による解析. *全日本鍼灸学会雑誌*, 36(2): 95~101, 1986.
- 38) 渡 仲三, 馬淵良生, 金井美晴ら: 施灸によるイモリの膵臓の超微形態的变化, 特に「脂質貯蔵細胞」の消長について. *東洋医学研究財団平成2年度年次報告集*, pp35~42, 1990.
- 39) 豊田勝良, 渡 仲三, 王 瑞霞: 頭痛に対する鍼灸効果についての一考察. *医道の日本*, 50(12): 18~35, 1991.
- 40) Watari N, Mabuchi Y, Honnda N, et al: Therapeutic effect of moxibustion for rat pancreatic injury caused by the administration of carbon tetrachloride, with special references to the occurrence and function of "lipid-storing cells". *Biomed. Res.* 11(Suppl): 11~17, 1990.
- 41) 渡 仲三: "伊東細胞"とその兄弟たち—伊東細胞と類似細胞を"脂質貯蔵細胞系"に統一したい. *医学のあゆみ*, 152(10): 641, 1990.
- 42) 森沢成司: グリチルリチンの作用機構. —その基本にあるもの—. *Minophagen Med. Rev.* 27: 173~178, 1982.
- 43) 大槻健蔵, 菅原新一郎, 石川 暁ら: グリチルリチン結合性プロテインキナーゼの性質. *医学のあゆみ*, 157: 191~192, 1991.
- 44) 渡 仲三, 馬淵良生, 豊田勝良: 膵臓組織の老化に対するハリの効果の超微形態学的研究. *東洋医学研究財団平成元年度年次報告集*, pp32~40, 1989.

## Development of Electron Microscopy and its Application to Oriental Medical Research

WATARI Nakazo

*Department of Morphology, Meiji College of Oriental Medicine.*

**Summary:** It is usually thought that the oriental medicine is rather empirical but not scientific, although oriental medicine has been applied to many diseases including chronic ones. To analyze this problem, we have performed a number of morphological experiments mainly using electron microscopical methods and found that oriental medical treatments including Chinese herbs, acupuncture and moxibustion were effective for some experimental diseases, such as chemical injuries of the liver, pancreas (exocrine and endocrine portions) and kidney along with the alterations do to aging. The mechanism of oriental medical treatments are also speculated and concluded that the oriental medical treatments may activate the natural healing system in some way, as well as activate the immune system. In the first part of the paper, the development of the electron microscopical instruments and techniques, especially during the transitional period between light and electron microscopical research were described to facilitate the reader's understanding.