過剰のヒスタミンが胃腺機能に及ぼす影響に 関する実験的, 細胞学的研究.

III. 胃粘膜表在細胞所見とそれから得られる 胃腺細胞所見への結論.

Experimental and Cytological Studies on the Effects of
Surplus Histamine to a Function of Gastric Gland.

III. Observation of the Surface-cells of the Gastric Mucosa
and a Conclusion, Obtained from Here, to the Results on
the Gastric Gland Cells.

中 井 嘉 一 Kaichi NAKAI.

〔昭和31年3月15日原稿受付〕

著者は曩にラッテを実験的なヒスタミン過剰状態に陥れるべく試みた処, 胃腺主細胞にては給食前の空腹時でも可成りの分泌機能の営為が見られ, 給食後にては分泌顆粒新生機能とその放出機能との間に不均衡が明かとなり, 且つヒスタミン過剰の度が高くなる程それが顕著で, 前者が愈々旺盛となる反面, 後者は著しく低調となり, ために主細胞は屢々異常な形態を示すと言う事実 (第I篇, 本誌, 巻9, 頁371), 他方胃腺壁細胞にても給食前の空腹時に於て分泌機能の活動があり, 給食後には更に旺盛な分泌物新生機能とこれを凌駕する放出機能が見られ, 上記主細胞の場合とは逆の関係を示すこと (第II篇, 巻9, 頁549) を知った.

以上の如き現象は, 曩に藤江等によって明かにされた処のヒスタミンの胃腺細胞機能に対する作用を適用して考えると, ヒスタミンを連日注射したことによって生じた結果であることは十分に肯定され得る. けれども個々の現象に就て見ていると, 必ずしもこれのみを以てしては納得の行く説明をなし得ない点がないでもない. 依って著者は, 胃腺主細胞及び壁細胞の分泌機能 (分泌物新生とその放出) に対して殆ど決定的な役割を演じると言われているヒスタミン様の胃壁ホルモン, 即ち藤江の productin に眼を向けんと考え, productin 分泌細胞と看做されている胃粘膜表在細胞が抱有する productin 空胞 (藤江) を観察追究することにした. 而して冒頭に記した如き胃腺主細胞及び壁細胞のヒスタミン過剰時に於ける機能的動態の特異的な変化に対し, 一層適確な解釈をなし得る資料を得られぬもの

かと期待した。本篇を第 III 篇とした所以はこゝに存する。

I. 研究材料と方法.

実験動物は成熟雄ラッテで、先ず人工食を 1 日 1 回一定時刻に投与する飼育法に 1 週間以上馴らした。次で毎日 1 回、給食後 6—7 時間を経て塩酸ヒスタミン溶液 1 cc (ヒスタミン 3 mg) の皮下注射を行いつゝ飼育を続け、注射 1, 15, 30, 45, 60 回の 5 群に分けた。而して所定の回数の注射を終えた翌日、給食直前時 (即ち最終給食より 24 時間後の所謂空腹時) と、給食より 30 分, 60 分, 1.5 時間, 2 時間及び 3 時間後の 6 段階に分けて取材した。尚正常 (対照) 例としては、人工食の時間的給食に充分馴れたラッテを無処置のまま上記と同一時間に取材した。

取材は動物をエーテルにて速かに深麻酔に陥れ、胸、腹腔を同時に開き、左心室より Luna 氏液を注入して生体固定を施し、胃壁 (Drüsenmagen) より小片を摘出、Kolster 氏液に投入して更に後固定した。爾後 4μ のパラフィン連続切片となし、Heidenhain 氏鉄ヘマトキシリン染色を施し、胃粘膜表在細胞を観察した。

II. 所 見.

胃粘膜表在細胞は円柱細胞に属し、細長く且少々歪形の核を有し、核上部には核に接して顆粒が集合して層状をなし、核下部には顆粒乃至短桿状体が散在する。なお核下部には殆ど常に脂肪染色、糖原染色では染らない空胞があり、之が著しく多数の時には核下部に限らず核側部或は更に核上部にも及ぶ。而も該空胞は空腹時に多数で、給食後一時急速に減少するが、爾後再び同一部位に増加することが知られており、また斯る消長を他の各種実験成績と総合することによって、この空胞こそ胃壁ホルモン productin (藤江) を内容としたものであらうと信じられるに至っている (藤江等：日組録, 巻 4, 頁 291; 巻 5, 頁 185; 巻 6, 頁 169; 巻 6, 頁 301; 巻 9, 頁 255)。

著者の行ったヒスタミンの連日注射実験に於いては、表在細胞の構造像には藤江等の報告した正常例のそれと比して特殊な相違は見出されない。依って著者は表在細胞核上部の顆粒、或は核下部の顆粒及び短桿状体等に就ては言及せず、専ら藤江の言う productin 空胞の消長に就て記述する。また所見の表現を簡明にせんため、胞体の抱有する空胞量に就て一定の規準を作り、各動物の表在細胞の多くが如何程の空胞を有するかを記号を以って一括的に示すことにした。

空 胞 量 表 現 の 規 準.

記 号	規 準
++++	附図 1 に示す如く、一見胞体の大半を空胞が占めるが如くに見える。
+++	附図 2 に示す如く、空胞は前者より少く、主として核下部に於て充滿している。
++	空胞 (++) 以下空胞の全く存在しない (—) までの間を適宜段階的に分け、左の如く表現する。
+	
±	
—	
	附図 3
	附図 4
	附図 5
	附図 6 の如くで、全く空胞を見ない。

1. 正常 (対照) 例.

本例に於ける表在細胞の productin 空胞量を上の基準により表現すると図 1 の如くなる。図に就て説明すると、給食前、即ち空腹時に於ては、多くの表在細胞が最

高 ++++、最低 ++ の程度に空胞を抱有する。処が給食後 30 分になると最高でも ++ の程度であり、最低は ± 程度に減じる。このことは細胞内の空胞が減少したことを物語っている。また 60

図 1. 正常 (対照) 例.

分後では最高は尚 ++ 程度であるが最低は — となり、30 分後に比べて尚空胞の減少する傾向が知られる。1.5 時間後では最高が更に + の程度に低下する。従って 60 分後より更に一段と空胞が減少するものと推察出来る。然るに 2 時間及び 3 時間後では、最高、最低共に上昇し、表在細胞に於ては空胞が次第に増加蓄積されていることが窺われる。即ち斯る表現法を用いると、最高と最低の巾が広い時は表在細胞中の空胞量には多少の差が大きいが知られ、また巾の狭い時は、多くの細胞が空胞量に於て近似の状態にあることが現わされる。

斯くの如く巾を有するグラフにすると、細胞内の空胞増加或は減少の全体としての程度が明かとなり、ひいては空胞の新生或は放出の機能為る状

態をも察することが出来る。

以下実験例所見を同様に表現すると図 2—図 6 の如くなる。

2. 実験例.

ヒスタミン注射 1 回 (図 2), 15 回 (図 3), 30 回 (図 4), 45 回 (図 5) 及び 60 回 (図 6)。

図 2. 注射 1 回例.

図 3. 注射 15 回例.

図 4. 注射 30 回例.

III. 考 察.

胃粘膜表在細胞の空胞のみに着眼して、得たる所見を考察すると、正常例及びヒスタミン注射 1 回例では、表在細胞の空胞量がその時々々に於て互に近似しており、空胞多き時は大半の細胞に多く、空胞少き時は大半の細胞に少い。即ち空胞が細胞内に多きことを以って空胞の放出が少く、細胞内に少きことを以って放出が多いものと仮定して考えると、この両例に於ては、給食より 60 分乃至 1.5 時間に互って放出が甚だしく旺盛で、爾後は次第に低下することが明かで、旺盛な放出が一過性に行われると考えられる。

処が注射 15 回以上の例になると、細胞内の空胞量には差が大きく現われ、多くの細胞が一律に空胞を放出或は

新生しているとは考え難い節が多い。而して給食前の空腹時に於ても空胞は一般に少く、給食後はそれが更に減少し、爾後徐々に軽度の増加を示す傾向が見られる。即ち前記正常例及び注射1回例が旺盛な一過性の放出であるとするならば、注射15回以上の例はあまり旺盛ではないが持続的な放出であると言うことが出来、明瞭な相違として認められる。しかし放出機能の働きかたに就て見ると、程度の差こそあれ共に給食より60分後に互って顕著であると言う点で相似している。

図 5. 注射45回例。

図 6. 注射60回例。

とまれ、ヒスタミン注射が15回以上に及ぶと胃粘膜表在細胞に於ては以上の如き変化が現われてくることは確実であるが、本空胞の細胞内に於ける新生、細胞外への放出の機転が判然としていないので、ヒスタミン注射と言う原因によって何故に斯る変調を来すかと言う問題に就ては著者は言及出来ず、唯興味ある結果として公にするに留めざるを得ない。

けれども著者は、上の結果を更に興味ある解釈に導き得る資料を有する。即ち第I篇及び第II篇に示した主細胞と壁細胞の機能営為上の変化に対して表在細胞空胞の消長を追加して再び考察することである。

主細胞に於ては(日組録, 巻9, 号3, 頁380に図示す)ヒスタミン注射が多くなる程分泌顆粒新生は持続的な旺盛さを示し、放出は反対に著しく低調となることが特異的であった。また壁細胞では(日組録, 巻9, 号4, 頁554に図示す)分泌物の新生も放出も共に持続的に旺盛であるが、放出が新生を遙かに上回る傾向が明かで、主細胞の場合とは逆の関係を示した。

藤江によれば、ヒスタミンは主細胞の分泌顆粒新生を促進し、ヒスタミンが分解した後は分泌顆粒の放出を促すことが確認されている（日組録、巻3、頁403；巻4、頁469；巻6、頁437；巻8、頁603）。依って第I編に見た如き主細胞に於ける分泌顆粒新生の旺盛さ、放出の低調さ、及びその不均衡に由来したと考えられる変性像等から考えて、ヒスタミン注射の回数を増す程生体のヒスタミン処理能力（分解能力）が低下し、ヒスタミンの蓄積現象が起るであろうことが推察される。故に給食後の表在細胞に於ける空胞量の消長をこれに追加して考えると、ヒスタミン蓄積状態の上へ更に productin（ヒスタミン様）が持続的に分泌滴加されることになり、ために主細胞に於いては顆粒新生が著しく旺盛で且持続する結果になっても当然と言わなければならぬ。従って主細胞に見られる斯る特異性はこれによって十分に説明されることになる。また主細胞の分泌物放出が注射回数多き程低下していることに対しては、低下したヒスタミン処理能力が productin の分泌に伴うヒスタミンの一層の増加により比較的には一段と低下する結果になるものと解すれば容易に説明がつく。

他方壁細胞にては、分泌物新生機能とヒスタミンとの関係は主細胞に於けると全く同様であることが証明されている（藤江：日組録、巻5、頁489；巻9、頁255）が、分泌物放出に関しては尚明確ではない。藤江はヒスタミン分解過程の比較的早期の産物、即ち主細胞の放出機能を促進するよりも尚以前の物質が壁細胞の分泌物放出を促すのではないかと想像している（日組録、巻9、頁255）。

著者は今回藤江の想定に可成りの真実性が存することを感じた。即ち表在細胞の空胞放出の様子を見ると、ヒスタミン注射の多い例にては少量ずつ長く持続する傾向があり、此時壁細胞では旺盛な新生とこれを上回る放出が持続する。旺盛な新生に対しては、前述の如くヒスタミン蓄積状態に更に productin が分泌追加されるためのヒスタミンの一層の増加に原因すると説明し得る。処が前記の如くヒスタミン分解能力は低下していると考えられるので、ヒスタミンの増加とヒスタミンが軽便に分解された産物の増加は平行的であると断定し得るし、またそれ以上分解され難いものとするれば、その産物は蓄積されることによってヒスタミンの増加を上回って増加する結果になる可能性も当然考えられる。従って若し藤江の言う如くヒスタミンの早期の分解産物が壁細胞放出機能を促進するものとするれば、本実験に於て主細胞放出機能が低下し、反対に壁細胞放出機能が著しく旺盛になっても不思議ではないことになり、著者の得た所見（第I、II篇）はすべて一応矛盾なく説明され得ることになる。

勿論これには、真実性が多いが尚仮定の域を脱しないいくつかの想定が必要であるので、将来の研究結果によってはまた異った解釈がなされるかも知れない。けれども少なくとも今日では上の如く考察することが最も合理的であると著者は信じる。而してヒスタミン過剰状態下に於ては胃粘膜表在細胞の空胞（藤江の productin 空胞）が、正常例の如く一過性に旺盛に放出されることなく、持続的に徐々に放出されるということが、著者にとっては誠に好都合な結果になったわけである。依ってこの空胞内容がヒスタミンか或はこれに非常に近い物質であること、即ち藤江の言う productin であることが化学的に直接証明され得るならば、著者の考察は一段と真実性を増すであろう。

IV. 總括的結語.

ヒスタミン過剰状態に陥れたラットの胃粘膜表在細胞に就て、藤江の言う productin 空胞の消長を検索した結果、以下の如き成績を得た。

1. 表在細胞の productin 空胞は、正常ラット及びヒスタミン 1 回注射のラットでは、図 1 及び図 2 に示す如く給食後 60 分乃至 1.5 時間に亘り顕著に放出され、爾後再び細胞内に蓄積せられる。即ち旺盛な放出が一過性に行われると考えられる。処が注射 15—60 回になると図 3, 4, 5 及び 6 の如く、給食後も productin 空胞が一般に多く、低調な放出が持続的に行われると看做される。これは表在細胞の内分泌の機能としては明かに変調と言えるであろうが、何故斯くなるかに就ては不明である。

2. 第 I 篇にて明かにした如く、ヒスタミン注射回数が増す程胃腺主細胞の分泌顆粒新生機能が給食後旺盛なまゝ異常に長く持続される事実、及び第 II 篇の胃腺壁細胞に見る同様の事実は、前項に述べた如き「productin の持続的な分泌」を以ってすれば、ヒスタミン蓄積状態の上へ更に productin が持続的に追加される結果であることになり、主細胞、壁細胞としては当然そうならざるを得ないと解せられる。

3. 第 I 篇及び第 II 篇の他の結果、即ちヒスタミン注射が多い程主細胞では分泌物放出機能が減退し、壁細胞では反対に増進すると言う事実は、第 I 及び第 II 篇では説明し得なかった。けれども藤江の確認した処及び仮定に属する処、即ちヒスタミン分解産物の中、分解の可成り進んだ産物によって主細胞放出機能が促進され、分解のあまり進んでいない産物が壁細胞の放出機能を促すと考えられる点と、著者が前 2 篇の成績から得た処のヒスタミン連日注射により、生体のヒスタミン処理能力（分解能力）が低下すると考えられる点とを第 1 項に述べた productin 空胞の消長へ結びつ

けて考えると、ヒスタミンの一層の増加と共に早期の分解産物（壁細胞の放出機能に作用する）は増加し更に蓄積されるに反し、それ以上に分解されて生じるべき分解産物（主細胞の放出機能に作用する）は生成され難く、また既存のものがあつたとしてもそれは比較的には寧ろ減少さえする結果になるから、上の事実はこれによって殆ど矛盾する處なく説明され得ることになる。

依つて著者の得た前2篇の成績に対し、本篇の結果に基いた以上の如き解釈を下すことは、今日では最も妥当であると信じる。

稿を終るに臨み、校閲を賜つた高木教授、指導して頂いた藤江助教授に謝意を表する。

Author's Abstract.

In the foregoing studies (Arch. hist. jap. Vol. 9, p. 371 and 549), the effects of surplus histamine to the peptic and the parietal cells of rats were investigated. Then 'productin' vacuoles in the surface-cells of the gastric mucous membrane, to which FUJIE (1952) has called our attention, were observed on the same material.

In normal rats or rats injected with histamine 1 time, 'productin' vacuoles were discharged from the surface-cells remarkably during 1—1.5 hrs. after administration of diet, then they accumulated again in the cells, as shown in graph 1 and 2 (p. 233, 234). Their discharge seemed to be stormy. However, in rats injected with histamine 15—60 times, the 'productin' vacuoles were generally numerous in the cells after administration of diet, as shown in graph 3, 4, 5 and 6 (p. 234, 235). The discharge of the vacuoles were lower and more durable against the former stormy one. The reason of this irregularity of the endocrine function of the surface-cells has not been understood.

One of the findings in the foregoing studies, a prolonged remarkable production of secretion granules in the peptic cells after an increase of histamine injection and an administration of diet, and the similar results in the parietal cells are understood supposing the "low and durable secretion of productin". Namely, the accumulation of histamine in the body and the durable addition of 'productin' on it must bring about the phenomena mentioned above.

The other findings, that with the increased histamine injection the discharge of secretion granules in the peptic cells went down and that in the parietal cells was promoted, were not explained at that time. But it is understood, if the observations on the 'productin' vacuoles in this paper are combined with the theory, established by FUJIE, that less splitted products of histamine promote the discharge in the parietal cells

and more splitted ones promote the discharge of the vacuoles in the peptic cells, and the theory of the author, obtained in the foregoing studies, that the splitting capability of the body against histamine goes down with the daily injection of histamine. In rats injected with histamine many times, the less splitted products of histamine (which promote the discharging in the parietal cells) increase and accumulate in the body, with the increment of histamine, whereas more splitted products of it (which promotes the discharging vacuoles from the peptic cells) not only increase but also decrease relatively against the increment of histamine in the body.

文 献.

Fujie, K. etc.: On the images of endocrine function in the surface-cells of the gastric mucous membrane. Arch. hist. jap. 5 (1952). — On the effect of gastric hormone "Productin" to the parietal cells. Arch. hist. jap. 5 (1953). — **藤江君夫**等: 腺分泌の基因に関する細胞学的研究. IV. Productin と命名したい胃壁ホルモンに就て, 日組録, 3 (1952). — V. プロダクチン (productin) の本態に就て, 日組録, 4 (1953). — VI. アトロピン注射の影響に就て, 日組録, 5 (1953). — 再びプロダクチン (藤江) の本態に就て, 日組録, 6 (1954). — 食餌温度と productin 分泌との関係に就て, 日組録, 6 (1954). — 唾液はヒスタミン (productin) を分解する. I. 人耳下腺唾液に就て, 日組録, 6 (1954). — II. 唾液腺ホルモン製剤 parotin に就ての検討, 日組録, 8 (1955). — 食餌の量と productin (藤江) 分泌との関係に就て, 日組録, 9 (1955). — 血液, 肝, 肺, 腎及び胃のヒスタミンに関する実験的研究, 日組録, 9 (1956). — **中井嘉一**: 過剰のヒスタミンが胃腺機能に及ぼす影響に関する実験的, 細胞学的研究. I. 胃腺主細胞に就て, 日組録, 9 (1955). — II. 胃腺壁細胞に就て, 日組録, 9 (1956). — **仲野 完**: 食餌の温度が胃腺細胞機能に及ぼす影響に就て, III. 胃腺細胞機能に特異性を与える因子に就ての考察, 日組録, 6 (1953).

附 図 説 明.

附図はラットの胃粘膜表在細胞で, 藤江の言う productin 空胞の抱有量を表現する規準となる代表像を示している. 各図と規準との関係は附図中に併記したが, 詳細は所見の項に附した表を参照されたい.

Explanation of Plate.

These are the surface-cells of the gastric mucous membrane of rats, as to the vacuoles contents they are standardized with the author's classification concerning the 'productin' vacuoles (FUJIE).

Fig. 1. Cells filled with 'productin' vacuoles, represented as vacuoles (++++).

Fig. 2. Cells containing many vacuoles. They fill the subnuclear region and are represented as vacuoles (+++).

Fig. 3. Cells with vacuoles (++) .

Fig. 4. Cells with vacuoles (+).

Fig. 5. Cells with vacuoles ($\pm$).

Fig. 6. Cells with vacuoles (-). They contain no vacuole.

中井論文附圖

1
空胞
(++++)

2
空胞
(+++)

3
空胞
(++)

4
空胞
(+)

5
空胞
(±)

6
空胞
(-)