食餌中のヒスチジンが膵細胞分泌機能に及ぼす 影響に関する実験的研究.

Experimental Study on the Effects of Histidine in Diet to the Secretory Function of the Pancreatic Cells.

古田 快太郎 Kaitaro FURUTA.

(Received July 5, 1957.)

著者は曩に蛋白質含有量を異にした人工食をもって飼育したラッテに就て膵細胞分泌機能の動態を検索した(日組録, 巻11, 頁91). その際得た所見を要約すると, 蛋白質を全く含まない食餌(0%蛋白食, 高含水炭素食)を投与すると膵細胞分泌機能は至って低調でしかなく, 長く飼育すると蛋白質不足に由来すると思える細胞変性所見が現われる. 他方含水炭素を殆ど含有しない高蛋白質食餌(80%蛋白食, 低含水炭素食)を投与すると, 分泌機能は著しく高度に旺盛で且つ投与後長時間持続され, 長く飼育すると機能的過労によると考えられる細胞変性が見られる. この両実験の中間を20%, 40%及び60%蛋白食の3種に分って同様に観察すると, 蛋白質含有の高くなるに従い80%蛋白食投与例に見た所見に近似することが知られた. 此所に於て特に興味深く思えることは, 膵細胞分泌機能殊に分泌顆粒の新生に見られる食餌性特色はその時々胃粘膜表在細胞 productin 空胞の消長から推察される productin 分泌の強弱によって説明されることである. 即ち0%蛋白食の場合は productin 空胞は胃粘膜表在細胞中に常に多数認められ, productin 分泌は甚だ低調であると考えられるに反し, 80%蛋白食の場合は全くその逆である. 従って膵細胞に見られた分泌顆粒新生機能の強弱は食餌成分の如何に依る productin 分泌の特異性に附随した現象であると看做される.

Productin を提唱した藤江は, その本態がヒスタミン様の物質であることを各種の実験成績から確信して居り, 最近では胃粘膜表在細胞中の productin 空胞の内容がイミダゾール核を有する物質であることを組織化学的に証明した. 著者の得た膵細胞機能の変化に関する所見とそれが productin 分泌と関係していると考え得る所見とから推論すると, 膵細胞機能の変化は食餌中の蛋白質の絶対量に基因するのか, 又は蛋白質量に關聯した

ヒスチジン量の多少が原因するのかを明にすることは興味ある問題であるように思える。

此所に於て著者は0%蛋白食が脾細胞分泌機能を著しく低下せしめた事実を対照とし、0%蛋白食にヒスチジンを添加して飼育した場合の脾細胞機能を検索したいと考えた。これが本研究を企図した所以である。

I. 研究材料と方法.

実験動物は成熟雄ラッテで人工基礎食の時間給食に馴らせた後、以下に示す実験食餌にかえて同様の飼育を続け、実験食餌毎に10日及び20日間飼育の2群を作った。所定の飼育を終えた翌日、同一の実験食餌の投与直前と投与後(即ち11回及び21回目の投与後) $1/2$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2 及び3時間に屠殺取材した。取材はエーテル深麻酔下に先ず左心室より Luna 氏液を注入して生体固定を施し、次で脾、胃より小片を摘出して Kolster 氏液に投入した。爾後は型の通り処理し 4μ のパラフィン切片となし、Heidenhain 氏鉄ヘマトキシリン染色を施した。

表 1. 実験食餌の呼称と処方(%).

	食餌の呼称	カゼイン	澱粉	砂糖	McCullum 混合塩	寒天	肝油	オリザニン	Histidin
対 照	人工基礎食	14.7	60.8	10.0	2.0	2.0	10.0	0.5	—
	0%蛋白食	0.0	75.5	10.0	2.0	2.0	10.0	0.5	—
本 実 験	1mg Histidin 食	0.0	75.5	10.0	2.0	2.0	10.0	0.5	1匹分に 1mg
	5mg Histidin 食	0.0	75.5	10.0	2.0	2.0	10.0	0.5	1匹分に 5mg

II. 所 見.

a) 体重の測定.

実験動物 50 数匹の体重を平均すると、表 2 の如き結果を得る。表中の() は実験前体重と比較した減少率%である。

表 2. 実験動物の平均体重(g).

	実験前	実験後 5 日	10 日	15 日	20 日	備 考
0%蛋白食 (対照)	108.5	103.3 (4.8)	90.6 (16.5)	88.3 (18.6)	82.3 (24.2)	日組録, 巻11, 号 1, 頁 91
1mg Histidin 食	121.5	116.0 (4.5)	104.8 (13.7)	100.4 (17.4)	94.5 (22.2)	
5mg Histidin 食		118.9 (2.1)	107.3 (11.7)	105.9 (12.8)	96.8 (20.3)	

即ち蛋白質を全く含まない 0% 蛋白食を対照とすると, 1 mg のヒスチジンを添加した場合には体重の減少は少々少く, 5 mg を添加すると更に少くなることが明かである.

b) 膵細胞所見 (表 3, 4, 5 と 6).

膵細胞の所見を表現するに当っては著者が曩に試みたと全く同様の方法 (日組録, 巻 11, 号 1, 頁 91) を用いたし, また本篇所見の対照は先篇中の正常所見及び 0% 蛋白食 10 回, 20 回投与の所見であるので膵細胞所見に関してはそれをこゝに再述することを避けた. 従って日組録, 巻 11, 号 1. 「膵細胞機能像の食餌性特異性に就て」を参照されたい.

c) 胃粘膜表在細胞の productin 空胞.

表在細胞中に抱有される productin 空胞 (藤江) の多少を重晒の試みた表現法 (日組録, 巻 10, 号 2, 頁 293) を引用して現わすと表 7 の如くなる.

0% 蛋白食投与例と比較するとヒスチジン添加の例では給食後 1 時間に於ける表在細胞中の productin 空胞が明かに少く, また 1 mg 例と 5 mg 例を比較すると 2 時間後に於ける productin 空胞が後者に於て遙かに少い. 斯くの如くこれ等 Histidin 食例に於ける消長は 0% 蛋白食例に見たそれよりも正常例のそれに可成り近似的であることが注目される.

d) 所見小括 (図 1—図 7).

考察に便ならしめるため, 表 3—6 中に示した「推察される新生機能と放出機能の強弱」, 並びに表 7 の productin 空胞の多少を同一図中に現わし, 既報の正常例, 0% 蛋白食 10 回及び 20 回投与例と比較対照することにした.

III. 考 察.

先ず表 3—6 に示された処を 0% 蛋白食の所見 (日組録, 巻 11, 頁 91) と比較考察すると, 分泌顆粒量は給食前, 給食後 1/2, 1, 2 時間に於て Histidin 食の場合が遙かに多く, 給食後 3 時間では概ね等しいか少々多い程度である. 而してまた Histidin 食では給食前後を通じての量的消長が増減ともに明瞭且つ著明で, 0% 蛋白食例の全般的に少量で僅かな増減しか認められなかった所見とくらべて顕著な差異である. 其他分泌顆粒の大小差, plastosomes (pl.) の形態等から推察すると, Histidin 食では可成り活潑な分泌顆粒新生が行われているものと考えられる. 他方分泌顆粒の放出は細胞中の分泌顆粒量や腺腔内容から察知するより他ないが, 全般的に 0% 蛋白食の場合を上回って活潑であると認められる. 以上膵細胞の分泌顆粒新生並に放出両機能の営為状態は図 3, 4, 6 及び 7 に示した通りで, ヒスチジン 1 mg

表 3. 1 mg Histidin

	分 泌 顆 粒		Pl. の形態
	量	大いさ, 分布等	
給 食 前	+~++	大小差少, 分布疎	やや太い長桿狀, 短桿狀
給 食 後 1/2時間	+~++++	大小差かなり多, 分布やや密	長桿狀, 短桿狀, 顆粒狀
1 時間	+~++	大小差少 (小型)	長桿狀, 短桿狀, 顆粒狀
1 1/2時間	+~++++	大小差少, (小型多し) 分布密	短桿狀, 顆粒狀, 長桿狀
2 時間	+~++++	大小差多, 分布密	長桿狀, 短桿狀, 顆粒狀
3 時間	±~++	大小差少, 分布疎	太い短桿狀, 長桿狀, 顆粒狀

註 1. ラット脾細胞の分泌顆粒が非染色化(空胞化)することは珍らしく、著者は囊の 0%蛋白質, 10回以上投与の例にて初めて認めた。斯る所見が本例に於ても処々に認められる。

表 4. 1 mg Histidin

	分 泌 顆 粒		Pl. の形態
	量	大いさ, 分布等	
給 食 前	+~++	大小差少, (小型) 分布密	長桿狀, 短桿狀, 顆粒狀
給 食 後 1/2時間	+~++++	大小差やや多, (小型が多い) 分布密	太い短桿狀, 長桿狀, 顆粒狀
1 時間	+~+++++	大小差やや多, 分布密	太い短桿狀, 顆粒狀, 長桿狀
1 1/2時間	++~++++	大小差多, 分布やや疎	短桿狀, 顆粒狀, 長桿狀
2 時間	+++~+++++	大小差少, 分布疎	短桿狀, 長桿狀, 顆粒狀
3 時間	-~++	小 型, 分布疎	太い長桿狀, 短桿狀, 顆粒狀

食, 10回投与.

推察される 新生機能の 強弱	腺 腔 (内容)	推察される 放出機能の 強弱	備 考
甚弱～弱	空 虚, 一部に顆粒散在	甚弱～弱	註 1
弱～中	空虚が主, 顆粒散在, 一部に集団	弱	註 2
弱～中	空虚, 顆粒散在, 顆粒集団	弱～中	註 2
中～強	顆粒散在, 顆粒集団, 空虚	中	註 2 の細胞は比較的少数, ラ 氏島周囲の細胞は特に分泌顆 粒が多い (++++程度)
弱～中	顆粒散在, 空虚, 時に集団	弱～中	註 2
弱～中	空虚, 顆粒散在	甚弱～中	註 2 腺腔は狭小

註 2. 膵細胞底部, 殊に核附近に分泌顆粒大の空胞が単独に或は数個集合して認められることがある. これもまた 0%蛋白食, 10回以上投与の例に於てのみ認めた特有の所見で, 既に先篇にて示摘した通りである.

食, 20回投与.

推察される 新生機能の 強弱	腺 腔 (内容)	推察される 放出機能の 強弱	備 考
弱	空 虚, 一部顆粒散在	甚弱～弱	註 2
中～強	空 虚, 一部顆粒散在, 顆粒集団	甚弱～弱	
中～強	顆粒散在, 空 虚, 顆粒集団	弱～中	註 1, 註 2
中～強	顆粒散在, 空 虚, 淡染内容	中	中間部管腔中に淡染性内容 あり
中	空 虚, 顆粒散在, 淡染内容	弱～中	
弱～中	顆粒散在, 空 虚, 黒 染	弱～強	註 2, 中間部管腔中に黒染内容あ り

表 5. 5 mg Histidin

	分 泌 顆 粒		Pl. の形態
	量	大きさ, 分布等	
給 食 前	+~+++	大小差多, 分布密	長, 短桿狀
給 食 後 1/2時間	+++~++++	大小差甚多, 分布密	短桿狀, 顆粒狀, 長桿狀
1 時間	+~+++	大小差少, 分布密	短桿狀, 長桿狀, 顆粒狀
1 1/2時間	±~++	大小差少, (小型) 分布密	長, 短桿狀, 顆粒狀
2 時間	±~++	大小差多, 分布やや疎	短桿狀, 長桿狀, 顆粒狀
3 時間	-~+	大小差少, (小型) 分布やや疎,	やや太い 長, 短桿狀, 顆粒狀

表 6. 5 mg Histidin

	分 泌 顆 粒		Pl. の形態
	量	大きさ, 分布等	
給 食 前	+~+++	大小差少, 分布密	やや太い長桿狀, 短桿狀, 顆粒狀
給 食 後 1/2時間	±~++	大小差多, 分布密	短桿狀, 顆粒狀, 長桿狀
1 時間	+~+++	大小差甚多, 分布密	顆粒狀, 短桿狀, 若干長桿狀
1 1/2時間	+~+++	大小差少, 分布密	短桿狀, 長桿狀, 顆粒狀
2 時間	+~++	大小差多, 分布やや疎	短桿狀, 顆粒狀, 長桿狀
3 時間	+~++	大小差少, 分布やや疎	短桿狀, 長桿狀, 顆粒狀

食, 10回投与。

推察される新生 機能の強弱	腺 腔 (内容)	推察される放出 機能の強弱	備 考
弱～中	顆粒散在, 空 虚	弱	註 1
中～強	顆粒散在, 空 虚	弱	註 1
弱～強	顆粒散在, 淡染内容, 空 虚	弱～中	
弱～中	顆粒散在, 空 虚, 顆粒集団	中	註 1, 註 2
中	顆粒散在, 空 虚, 顆粒集団	中	註 2
中	顆粒散在, 顆粒集団, 一部空虚	中～強	註 2

食, 20回投与。

推察される新生 機能の強弱	腺 腔 (内容)	推察される放出 機能の強弱	備 考
弱	顆粒散在, 空 虚, 顆粒集団	弱～中	註 2
弱～強	顆粒散在, 顆粒集団, 空 虚	中～強	註 2
強～甚強	顆粒集団, 空 虚, 顆粒散在	弱～強	註 2 (少数例)
弱～中	顆粒散在, 空 虚	甚弱～弱	註 2 (少数例)
中	顆粒散在, 顆粒集団	中～強	註 2 (少数例)
弱～中	空 虚, 一部顆粒散在	甚弱～弱	註 2 (少数例)

表 7. Productin 空胞の量.

	給 食 前	給 食 後 (時 間)					備 考
		1/2	1	1 1/2	2	3	
人工基礎食 (正常例)	+~++++	-~++	-~+		±~++	+~++++	対照例 (既発表)
0%蛋白食, 10回投与	-~++	-~++	-~++++		±~++++	+~++++	
0%蛋白食, 20回投与	+~++++	+~++++	+~++++		+~++++	+~++++	
1mg His- tidin 食, 10回投与	++~++++	±~++	±~++	-~++	±~++++	+~++++	本篇 実験例
1mg His- tidin 食, 20回投与	++~++++	-~++	-~+	±~++	±~++++	+~++++	
5mg His- tidin 食, 10回投与	+~++++	±~++	-~++	±~++	±~++	±~++++	
5mg His- tidin 食, 20回投与	+~++++	-~++++	-~+	-~++	±~+	+~++++	

よりも 5 mg の例に於てより活潑な営みが察知され、正常例 (図 1), 0% 蛋白食例 (図 2, 5) と比較すると更に興味深い。処が前実験に於て 0% 蛋白食投与の際に限って認められた細胞の異常所見の一部, 即ち分泌顆粒間に空胞が認められること, 或は細胞底部に集合した小空胞が出現すること等は Histidin 食の本実験に於てもやはり全般的に認められる (表中の註 1, 2). 従つてこの種異常所見は恐らく蛋白質欠乏に由来したものであつて

細胞の分泌機能低下に原因した退化的変化ではなからうと結論することが出来る。

膵細胞分泌機能, 特に分泌顆粒新生を促進すると信じられる胃壁ホルモン productin は 0%

図 1. 正常例. □ 膵細胞の新生機能, ■ 膵細胞の放出機能, 胃粘膜表在細胞の productin 空胞保有量 (-~++++).

蛋白食実験では給食後ごく僅少放出されるのみであることが胃粘膜表在細胞 productin 空胞の消長から推知せられ、膵細胞機能の低下は恐らくこの productin 分泌に随伴した現象であろうと著者は考えた。処が Histidin 食実験に於ては(表7)胃粘膜表在細胞の productin 空胞は給食後顕著に減少を示し、給食後2—3時間で再び増加が認められ正常時の消長と近似した傾向が認められる。また1mgと5mgの両例を比較すると、前者では

一旦減少した後の空胞増加が後者よりも少々早いこと、換言すれば5mg例の方がより強く、より長く空胞の放出がなされたと考えられることが有

図 2. 0%蛋白食, 10回投与.

図 3. 1 mg Histidin 食, 10回投与.

図 4. 5 mg Histidin 食, 10回投与.

図 5. 0%蛋白食, 20回投与.

図 6. 1 mg Histidin 食, 20回投与.

図 7. 5 mg Histidin 食, 20回投与.

意義な相違の如く思える。斯くの如く膵細胞がヒスチヂンを添加した0%蛋白食投与の場合には0%蛋白食のみ投与の場合よりも遙に活潑な分泌機能営為を示したことと胃粘膜表在細胞から productin がより多く放出されたと看做される所見とはよく一致し、本篇で得た膵細胞所見がこの点に関しては矛盾のないものであることが確信される。けれども一アミノ酸たるヒスチヂンの添加が斯くも有効に作用するのは何故であろうか。吉野谷(日組録, 巻1, 頁363, 371)はトリペプチッド以下アミノ酸に至る物質は膵

細胞分泌顆粒の新生に対しては殆ど促進作用がないことを認め、膵液の消化作用の対象が可成り高分子の蛋白質であることを暗示している。氏の用

いた物質はカゼイン及びペプトンの酸分解産物の少量であるからこの中にヒスチジンがどれ程含まれているかは不明である。若しこの成績がヒスチジンが少量に過ぎたための結果であるとすれば、氏の如く膵液の作用対象が高分子の蛋白質であるが故にアミノ酸が膵細胞機能の刺激とならないのは寧ろ当然であろうとする考え方は著者の成績からすれば誤りに近いと思える。目下教室の西岡はアミノ酸中の如何なる構造の物質が productin 分泌を最も旺盛ならしめるかを検索中であるので、氏の成績が明かになればこの問題は自ら解決されるであろう。著者は今回得た成績の興味は、1. ヒスチジンがヒスタミンと同系の物質であるが故にヒスタミン様であると言われる productin の分泌を正常に近く保ち得たのであろうか、2. ヒスチジンが productin 分泌を促進する物質であるのか、或は 3. ヒスチジンの存在が蛋白質の欠乏を或程度救い得て腺細胞の機能的退化を防いだのであろうか、と言う3点に集中されると思う。従って本実験成績を更に有意義ならしめるためには0%蛋白食にて10日及び20日間飼育した動物の膵細胞がはたして分泌機能殊に分泌顆粒新生を活潑に営為し得る能力を保有しているか否かを明かにする必要があると考える。

IV. 総 括.

曩に著者は0%蛋白食(無蛋白人工食)でラッテを10日及び20日間飼育したところ、膵細胞の分泌機能は同一食の給食後も甚だ低調であり、同時にヒスタミン様と信じられまた膵細胞分泌機能に促進的に作用する所の胃壁ホルモン productin (藤江)の分泌も至って微々たるものであることを認めたので、この現象が蛋白質の絶対量の不足に基因するものか或はヒスタミンに関係あるアミノ酸たるヒスチジンの不足に原因するものかを明かにせんとして、1 mg 及び 5 mg のヒスチジンを0%蛋白食に添加した Histidin 食で上と同一期間飼育した。その結果膵細胞の分泌機能は Histidin 食給食後可成り活潑に営為され、正常ラッテのそれに近似的であることが注目せられ、また productin 分泌にも殆ど正常に近い傾向が認められた。他方体重の減少は0%蛋白食飼育に於けるよりも稍々軽減されることも明かにされた。けれども0%蛋白食例に認めた所の蛋白質の欠乏に由来すると看做される膵細胞構造上の異常所見はなお認められ、ヒスチジンの存在が蛋白質の欠乏を軽減したとは必ずしも考えられない。とまれヒスタミン様であると言われる胃壁ホルモン productin によって分泌機能、殊に分泌顆粒新生機能を促進される膵細胞に於て、食餌中にヒスチジンが存在すれば蛋白質の絶対量が不足であっても機能的退行を示さなかった事実は誠に

有意であると考えられる.

Author's Abstract.

Previously the author fed rats a non-protein diet during 10 and 20 days and observed morphologically that the secretory function of the pancreatic cells is quite inferior even after the administration of the same diet and the secretion of the gastric hormone *productin* (FUJIE) which is believed to be a histamine-like substance secreted from the gastric epithelial cells and to promote active pancreatic secretion is also minor. The author, hereat, performed similar experiments using author's histidine-diet (non-protein diet added histidine hydrochloride daily 1 mg and 5 mg per rat), in order to give a solution for the problem of the cause of the above phenomenon, that is: Is it due to the lack of absolute quantity of protein? or Is it due to the lack of histidine which is an amino-acid connected to histamine?

Results obtained here are manifested as follows. The secretory function of the pancreatic cell and the secretion of *productin* have been initiated actively after the histidine-diet administration and they are similar to that of normal rats; the loss in weight was somewhat minor in the case of feeding histidine-diet than in that of non-protein diet; however the abnormalities in the cell structure, which are marked only in the cases of non-protein feeding and believed to be due to the lack of protein, are also here so often recognized that it can hardly be considered that histidine can mitigate the protein lack. It is noticeable that the secretory function, especially the production of zymogen granules of the pancreatic cells which is promoted by the histamine-like gastric hormone *productin*, is not disturbed when histidine was contained in diet, even if protein extremely lacked in the diet.

文 献.

重栖孝康: 食餌中の蛋白質量と胃腺細胞機能との関係に就ての実験的研究, II. 胃粘膜表在細胞 *productin* 空胞 (藤江) の消長とその意義に就て, 日組録, 10 (1956). — **藤江君夫**等: 組織化学的に見た胃粘膜表在細胞 *productin* 空胞の内容に就て (口演), 第21回近畿解剖学会, 1957, 6月. — **古田快太郎**: 膵細胞機能像の食餌性特異性に就ての研究, 日組録, 11 (1956). — **吉野谷清美**: 膵細胞の分泌機転に就て, I. ペプトン及びアミノ酸投与実験, 日組録, 1 (1950). — II. ペプトン分解産物投与実験, 日組録, 1 (1950).