和歌山県立医科大学, 第2解剖学教室 (主任: 藤江教授).
2nd Dept. of Anat., Wakayama Med. College (Director: Prof. K. FUJIE).

耳下腺摘出による血中ヒスタミン増加と顎下腺細胞分泌機能との関係に就ての実験的研究.

Experimental Study on the Relationship between Secretory Function of the Submandibular Gland Cells and Increased Histamine in the Blood after the Perfect Extirpation of the Parotid Glands.

河 合 忠 夫 Tadao KAWAI.

(Received September 28, 1957.)

著者は曩に連日塩酸ヒスタミンを皮下注射して人工的にヒスタミンを過剰ならしめようとした動物の耳下腺細胞分泌機能を形態学的に観察し, ヒスタミンが耳下腺細胞の分泌物新生並にその放出を異常に旺盛ならしめる事実を確認した. これは緒方(知)の唾液ホルモン説, 藤江の唾液の抗ヒスタミン作用並びに血中ヒスタミン調整作用説, 或は中尾の得た耳下腺摘出後血中ヒスタミンが著しく増加する実験成績等を考慮すると, 単にヒスタミンの耳下腺細胞分泌機能促進作用としてのみ受容することは出来ず, 唾液の血中ヒスタミン調整作用を裏付ける所見たり得るものと看做される.

前述の如く耳下腺摘出によって血中ヒスタミンは著しく増加する事実が示されているので, 著者はこの場合即ち注射によらないヒスタミンの過剰状態下, しかも耳下腺の存在しない状態に於ける顎下腺細胞分泌機能の変化を知る事は誠に有意義であり, 耳下腺摘出後血中ヒスタミンが著しく増加した事実の解明の一助ともなろうかと考えた. 著者が本研究を企図した所以はここにある.

I. 研究材料と方法.

実験動物としては健康雄ラッテ (体重 100—120 g) を用い, Mc Collum の人工食 (1 日 20 g) の時間的給食に馴らせた後, 空腹時を選んで左右耳下腺を全部摘出し, その翌日から術前と同じ飼育を続けた. 而して術後 1, 5, 10, 20, 30 日飼育の 5 群 (これを便宜上耳₁, 耳₅, 耳₁₀, 耳₂₀, 耳₃₀ と省略して記述する) とし, 各群とも給食前, 給食後 1/2, 1, 2, 3 時間に取材した.

取材はエーテル深麻酔下に左心室より先ず血液 1 cc を採取し, 中村寿一法によるヒスタミン定量にあて, 次で Luna 液を注入して生体固定を施し, 左右顎下腺を摘出して小片となし, Zenker 液及び Kolster 液に投じて固定した.

採取した血液からはヒスタミンを抽出分離し, 瀬良 Diazo 反応にて発色させ,

Beckman 分光光度計 (波長 $420\text{ m}\mu$) を用いて比色定量した。Zenker 液固定材料は 7μ のパラフィン切片となしヘマトキシリン-エオジン染色, Kolster 液固定材料は 4μ の切片として Heidenhain 鉄ヘマトキシリン染色を夫々施した。而して本篇の鏡検は顎下腺終末部の漿液細胞に限定した。

II. 所 見.

a) 血中ヒスタミン定量成績.

各個体から得たヒスタミン値を平均すると次表の如くなり, 耳下腺摘出動物では給食前の空腹時でもかなり高い値を示し, 給食後は更に著しく増加し, 3 時間後もなお続いている。

表 1. 血中ヒスタミン定量値 (γ/cc).

正 常 例		給食前	給 食 後 (時 間)			
			$\frac{1}{2}$	1	2	3
		0.92	1.31	1.46	1.00	0.65
耳下腺摘出例	耳 ₁	1.20	1.40	1.82	1.71	1.88
	耳 ₅	1.54	2.23	2.23	2.14	1.90
	耳 ₁₀	1.53	1.73	1.80	1.60	1.80
	耳 ₂₀	0.97	1.95	2.03	2.78	1.88
	耳 ₃₀	1.50	2.40	2.35	2.40	2.04

正常例の消長と比較すると, 耳下腺摘出例では恰も生体内に於けるヒスタミン処理が行われていないかの如き印象を受ける。

b) 顎下腺の細胞, 組織所見.

著者が曩に耳下腺に就て行った (日組録, 13, 頁 247) と全く同様の方

法を用いて表現することにした。即ち終末部細胞に就てはその抱有する分泌空胞の量, 大いさ, 並に plastosomes (pl.) の形態を, また終末部に見る腺腔に就てはその拡大の様子を主として観察し, 其他中間部, 分泌管等の導管部の管腔に特殊の所見があればそれを添加して表 2—7 にまとめた。なお分泌空胞量に関しては先篇にて採用した規準にもとづき $- \sim + + + +$ の記号を用いた。他方腺終末部細胞核については, その大きさを小, 大, 巨大の 3 種に, またその染色性を明調, 暗調, 黒染の 3 種に分けて分布状態をグラフに記した。この分類法は日組録, 13, 頁 247 を参照されたい。

各種大いさの核 (小, 大, 巨大) の分布状態を示すと図 1 の如くなる。

また核を染色性 (明調, 暗調, 黒染) によって分類した結果は図 2 の如き分布を示すことが知られた。

III. 考 察.

先ず表 2—7 に現われた結果から顎下腺細胞分泌機能の消長を見よう。細胞内の分泌空胞の状態は正常例と手術例とを比較して特に手術例に顕著であると言える様な一貫した傾向は見出し難い様である。けれども給食後分泌空胞が正常例に

表 2.

実験	時 間	分泌空胞量, 大いさ 等	Pl. の形態	腺 腔	其 他
正 常 例	給食前	++++~++++ 融合空胞多い	長桿状, 短桿状, 顆粒状	狭 小	分泌管々腔中に淡染 する臍状内容がある. 分泌管上皮の分泌物 らしい.
	給食後 $\frac{1}{2}$	+~++++ 大小不揃い, 融合空胞も多い	短桿状, 顆粒状, 長桿状	やゝ拡大	中間部管腔拡大
	1	+~++++ 大小不同, 空胞の境界不鮮明	短桿状, 顆粒状	拡 大, やゝ拡大	
	2	+++~++++ 融合大空胞多い	短桿状, 長桿状	狭 小	
	3	+++~++++ 融合大空胞多い	短桿状, 長桿状	狭 小, やゝ拡大	

表 3.

実験	時 間	分泌空胞量, 大いさ 等	Pl. の形態	腺 腔	其 他
耳下腺摘出後1日 (耳 ₁)	給食前	++++~++++ 融合空胞多い, それ以外は略々等大	短桿状, 長桿状	やゝ拡大	分泌管々腔中に空胞 をもった染色性内容あり.
	給食後 $\frac{1}{2}$	++++~++++ 大小不同, 融合大空胞を含む	太い短桿状, 顆粒状	拡 大	
	1	+++~++++ 融合した著しく大 なる空胞多い	太い短桿状, 顆粒状	拡 大	細胞間分泌小管, 中間部管腔拡大
	2	+++~++++ 融合空胞以外は 小型等大	短桿状, 顆粒状	拡 大	細胞はやゝ縮小, 中間部, 分泌管拡大
	3	+++~++++ 融合した巨大空胞 多い	超短桿状, 短桿状, 顆粒状	拡 大	同 上

表 4.

実験	時 間	分泌空胞量, 大いさ 等	Pl. の形態	腺 腔	其 他
耳下腺摘出後5日 (耳 ₅)	給食前	++++~++++ 多くは小型等大, 融合空胞もある	短桿状, 超短桿状, 顆粒状	拡 大	中間部, 分泌管の管 腔かなり拡大
	給食後 $\frac{1}{2}$	+~++++ 大小不同	短桿状, 顆粒状	拡 大	
	1	±~++++ 小空胞が大部分	短桿状, 顆粒状, 長桿状	拡 大, 染色性を示す ものあり	
	2	++++~++++ 大小差甚だ大	短桿状, 顆粒状	拡 大	
	3	+++~++++ 略々等大	短桿状, 超短桿状	やゝ拡大, 狭 小	

表 5.

実験	時 間	分泌空胞量, 大いさ 等	Pl. の形態	腺 腔	其 他
耳下腺摘出後 10 日 (耳 ₁₀)	給食前	++++~++++ 軽度の大小不同	短桿状, 超短桿状	狭 小, やゝ拡大	分泌管々腔中に瀰漫 性淡染内容
	給食後 1/2	++++~++++ 融合空胞多い	短桿状, 顆粒状	著明に拡大, 空胞性内容あり	中間部, 分泌管の管 腔甚だ拡大
	1	+~++ 大小不同	短桿状, 長桿状	拡 大	同 上, また淡染内容あり
	2	++~++++ 大小不同, 空胞境界不鮮明	短桿状, 顆粒状	やゝ拡大	同 上
	3	++++~++++ 大小不同著しい	短桿状, 顆粒状	拡 大, 空胞性内容明瞭	同 上

表 6.

実験	時 間	分泌空胞量, 大いさ 等	Pl. の形態	腺 腔	其 他
耳下腺摘出後 20 日 (耳 ₂₀)	給食前	+~++++ 略々等大であるが, 各個の境界不鮮明	超短桿状	拡 大	中間部, 分泌管とも 拡大, 染性内容
	給食後 1/2	++++~++++ 大小不同, 融合大 空胞少くない	短桿状, 顆粒状	著しく拡大, 空胞性内容明瞭	同 上
	1	++++~++++ 概ね上に同じ	同 上	同 上	同 上
	2	+~++++ 融合空胞以外は小 型, 等大	短桿状, 超短桿状	著しく拡大	同 上
	3	++~++++ 概して小型	短桿状, 顆粒状	やゝ拡大	管腔の拡大は著明で ないが, 染性内容あり

表 7.

実験	時 間	分泌空胞量, 大いさ 等	Pl. の形態	腺 腔	其 他
耳下腺摘出後 30 日 (耳 ₃₀)	給食前	++++~++++ 小型, 等大	長, 短桿状	狭 小, 空胞性内容	
	給食後 1/2	++~++++ 大小不同, 融合空胞多い	短桿状, 長桿状, 顆粒状	拡 大	中間部管腔拡大, 淡染性内容
	1	++++~++++ 多くは小型, 等大	短桿状, 顆粒状	拡 大	同 上
	2	++++~++++ 小型が多い, 融合空胞散在	短桿状, 顆粒状, 時に長桿状	拡 大, 淡染性内容	中間部, 分泌管々腔 拡大, 染性内容
	3	++++~++++ やゝ大型, 等大	短桿状, 長桿状, 顆粒状	やゝ拡大, 狭 小

図 1. 大きさを異にした核の分布状態.
Fig. 1. Distribution of nuclei of various size.

於けるよりも遅れて減少する傾向 (耳₁, 耳₁₀, 耳₂₀ の例), 或は空胞の減少が軽度でしかないという傾向 (耳₁, 耳₂₀, 耳₃₀ の例), 或は空胞の減少は正常例よりもやや強いがその後の増加は却って速かであるという傾向 (耳₅, 耳₁₀ の例) 等が夫々認められる。而して細胞中の空胞量を給食前後を通じて平均して考えるといずれの例も正常例を上回って多い。また pl. の形態は耳下腺摘出例では顆粒状乃至短桿状が大部分で他腺細胞に於て認められた (高木等) 所謂活動型を示している。

他方腺腔, 或は中間部, 分泌管等の導管部管腔は正常例と異なり, 給食前或は給食後の差別なく拡大し, また屢々淡染した内容或は小空胞性内容等を認める。従って分泌物の放出は甚だ旺盛に営まれているものと考えられる。斯る旺盛な放出機能の営為のもとに於て細胞中の分泌空胞が上の如き傾向を示したものであることは疑いないから, 分泌空胞の消長には一貫した傾向がなかったとは言え平均

図 2. 染色性を異にする核の分布状態.
 Fig. 2. Distribution of variously stained nuclei.

して正常例よりも多くの空胞を抱有していたことは、必然的に正常例よりも遙かに旺盛な分泌物新生機能が営まれているという結論に達する。即ち塩酸ヒスタミンを連日注射した時の耳下腺細胞と同様に分泌物新生機能もその放出機能もともに甚だしく旺盛であると看做される。ただ新生と放出の均衡が時により同じでないために細胞中の分泌空胞量のみを見ると各実験例毎にやや不規則な如く現われたのであろう。

一方核の大きさに就て図 1 を解釈すると、術後 20 日までは日数の増加とともに大型核の増数が顕著な傾向として認め得る。而も顎下腺では小型核と大型核の相互間に反比例的増減が明瞭でこの点先篇に報じた耳下腺細胞核とはかなり趣を異にする。藤江及び白山の実験成績を引用すると、核の増大傾向は即ち細胞に於ける分泌物新生機能の旺盛さを示すことになる。また小型核と大型核の数の間に反

比例的な関係が明かであることは細胞機能が生理的範囲内で営為されていることを示すものと言って差支えなからう。処が耳₃₀の例を見ると核の大きさは恰も正常例或は耳₁の例に逆戻りしたかの如き状態を示し、摘出後20日までは著明に増大を示して来た傾向が此時一変している。しかし今試みに1細胞2核の頻度を調べると次表(表8)の如くなり、耳₂₀と耳₃₀の両例の間にかなりの隔りが見られる。

2核と雖もその個々の大きさは小型核程度を下るものではないから、耳₃₀の例に於ける大型核の数の減少(即ち小型核の増加)をそのまま核増

表 8. 1細胞2核の分布(%).

対 照 (正常)	耳 ₁	耳 ₅	耳 ₁₀	耳 ₂₀	耳 ₃₀
10.4	7.9	10.7	11.4	11.7	13.2

大傾向の消滅と考えるのは早計であらう。即ち分裂して2核となる傾向が多いために小型核が増数し大型核が少くなるものとすれば、この場合も耳₂₀までの例と同様核の増大傾向は否定出来ない。2核が増加したことは核大いさの均衡、換言すれば細胞分泌機能の生理的営為、を保つべき反応であるとも考えられる。

また核の染色性に就て図2を見よう。耳₁、耳₂₀、耳₃₀の3例では暗調乃至黒染の核(白山によると核酸殊にRNAが多い核、著者もまた曩にそれを確認した)が殊に多く、他の例ではやや多い時もあると言う程度である。けれどもこの所見に対して核の大きさを考慮すると、耳₁と耳₃₀では大型核が少くて暗調核、黒染核が多く、耳₂₀では大型核が甚だ多くて暗調核が多いことになるので、核の増大が著しくてなお暗調核及び黒染核が顕著に多くなった先篇の耳下腺細胞核所見とはやや趣を異にすると言わなければならない。即ち後者に於ける程には核内の染性内容即ちRNA、DNAが増加しないことが窺える。

Leshnerによると唾液腺細胞の有するRNAは細胞に於ける分泌物合成に関与すると言われる。細胞分泌機能が分泌物新生に於てもその放出に於ても共に甚だ旺盛なことが細胞や導管の所見から結論され得る同種の2腺があるとし、一方では細胞核中に核酸が著しく増加し、他方ではあまり増加しないとすると、Leshnerの説を参照すれば合成される分泌物にどこか物質的な相違があるのではないかと想像される。事実緒方(知)の唾液ホルモン説によると顎下腺唾液は耳下腺唾液にくらべて効力が遙かに少いと言うし、また著者は耳下腺を摘出すると血中ヒスタミンは著しく増加するが、耳下腺を残して顎下腺と舌下腺を摘出しても血中ヒスタミンは生理的範囲以上には増加しない(未発表)ことも確認しつつあるので、恐らく耳下腺唾液と顎下腺唾液との間には何等かの相違が存することは疑いない。この辺の相違が核染色性に現われた核酸増加の多少と關聯するものではなからうか。また耳下腺摘出後血中ヒスタミンが著しく増加した事実とも関係していないだろうかと考えられる。

之等を要するに耳下腺を摘出すると血中ヒスタミンは著しく増加し、顎下腺の

分泌機能は給食に関係なく甚だ旺盛となることが終末部細胞(漿液細胞)の抱有する分泌空胞, pl. の形態, 核の形態, 或は腺腔及び導管部の状態から結論され, この点は塩酸ヒスタミンを連日皮下注射した場合の耳下腺と全く同一の傾向と言うことが出来, 恐らく血中に増加したヒスタミンによる腺機能刺激の結果であろうと思える. 従って口腔に排出される唾液のみに着眼すると耳下腺の欠如は充分に代償され得ると言い得よう. 処が細胞核の染色性を決定する核内容(核酸)の変遷は必ずしも同一の傾向を示さず, この点は Leshner や緒方の説或は著者等が確認しつつある所見に裏付けられて顎下腺唾液と耳下腺唾液との物質的な相違を信じさせる. この相違が如何なるものであるかは断言出来ないとしても, 藤江等の得た各種の成績と総合して考えると, ヒスタミン処理作用の有無と關聯したものではなからうかと推察出来るのである. 目下著者の行いつつある実験の結果が明かになれば, この点はかなり明確になされ得るであろうと考えられる.

IV. 総 括 的 結 語.

塩酸ヒスタミン(3mg)を連日皮下注射して人工的に血中ヒスタミンを過剰にしようとしたラットの耳下腺細胞分泌機能を観察した著者は, 耳下腺摘出によって血中ヒスタミンが著しく増加すると言う実験成績(中尾)に基き, 全耳下腺を摘出して血中ヒスタミンを上と相似の条件下におき而も耳下腺唾液の影響を除外し得る状態で顎下腺細胞分泌機能を観察しようと試みた.

耳下腺摘出後は顎下腺細胞分泌機能(分泌物の新生及びその放出)が給食に関係なく甚だ旺盛となることが, 腺終末部細胞の分泌空胞量の消長, pl. の形態, 細胞核の増大傾向, 腺腔, 中間部或は分泌管の拡大, 管腔内容等の所見から総合的に結論され, 先に見た耳下腺細胞に於ける傾向と殆ど軌を一にすることを知った. 処が分泌物合成に関与すると言われる核酸は先の耳下腺細胞に於けるよりも増加が少く, ために同種漿液細胞とは言いながら耳下腺と顎下腺とではその分泌物に何等かの相違があるのであらうことが推察された. 従って口腔に排出される唾液としては量的には耳下腺欠如の代償をなし得ることは明かであるが, 緒方の言う唾液ホルモン説, 藤江の言う唾液の抗ヒスタミン作用説に於て耳下腺唾液と顎下腺唾液の間に差異があっても不思議ではないように考えられる一端が窺われた.

Author's Abstract.

The author, who has previously investigated the secretory function of the parotid gland cells when histamine in the blood was increased by injections of 3mg of histamine hydrochloride daily for the periods of 1, 15, 30, 45 and 60 days, has now attempted to observe the secretory function of the submandibular gland cells under the conditoin in which histamine increased in the blood and an anti-histamic action of the parotid saliva, which has previously been demonstrated by FUJIE, was perfectly excepted. For this purpose, the author has extirpated the

parotid glands totally, because the experimental result in which the remarkable increase of histamine in the blood according to the total extirpation of the parotid glands was demonstrated, has been reported by NAKAO.

It was concluded from the observations on the quantitative fluctuation of the secretion vacuoles in the gland cells, on the form of plastosomes, on the size augmentation of the cell nuclei, on the dilatation of the gland lumen, the intercalated portion or the striated duct and on the contents in them, that the secretory function (the production and the discharge of the secretory substance) of the submandibular gland cells had become active, regardless of the administration of diet, after the extirpation of the parotid gland, and that it greatly resembled the cell function of the parotid gland cells, which the author formerly observed. However the nucleic acid in the nuclei of the submandibular gland cells, which is believed to participate in the compound of the secretory substance in the cells, increased less than in the nuclei of the parotid gland cells. Here it is noticed that the secretion of the former gland cells may differ from the one of the latter gland cells, though the cells of both glands are serous cells of the same kind.

According to these conclusions, it is regarded on the one hand that, if the parotid gland were perfectly extirpated, the saliva secreted in the oral cavity seems to be compensated by the submandibular gland, and on the other hand that, it should not cause wonder if a difference between the parotid and submandibular saliva can be found in the internal secretion theory of the salivary gland (OGATA) and in the anti-histamic action theory of saliva (FUJIE).

文 献

- 藤江君夫：唾液分泌進行時に於ける細胞核所見。解剖誌。24 (1949)。— 唾液分泌の細胞学的研究。大阪大学学位論文。1949。— 藤江君夫等：唾液はヒスタミン (productin) を分解する。I. 日組録。6 (1954)；同上 II. 8 (1955)。— 河合忠夫：過剰のヒスタミンと耳下腺細胞分泌機能との関係に就ての実験的研究。日組録。13 (1957)。— Leshner, S.: Studies on the larval salivary gland of *Drosophila*. I. The nucleic acids; II. Changes in nuclear and nucleolar volumes and their possible significance. *Expt. Cell Res.* 2 (1951)。— 中尾 孝：唾液腺摘出が胃粘膜に及ぼす影響に関する化学的、組織学的研究。日組録。10 (1956)。— 白山任男：耳下腺細胞核の形態学的研究。歯科医学。17 号 2 卷 (1954)。— 鈴木達夫：細胞機能と原形質核酸。日組録。7 (1954)。