奈良県立医科大学，解剖学教室（主任：上田教授）と
大阪大学医学部，第1解剖学教室（主任：高木教授）
Dept. of Anat., Nara Med. College (Director: Prof. T. UEDA) a.
I. Dept. of Anat., Med. School, Osaka Univ.
(Director: Prof. K. TAKAGI).

膵分泌の基因に関する細胞学的研究.

III. 胃壁ホルモンに関する知見.

Cytological Studies on the Cause of Pancreatic Secretion.

III. Knowleges on Gastric Hormones.

藤江君夫と松井正彦 Kimio FUJIE
a. Masahiko MATSUI.

〔昭和26年10月20日原稿受附.〕

著者等の一人藤江は数年前より膵分泌の基因を膵細胞微細構造の動態より追及せんとする研究に従事し，吉野谷氏を協同研究者に得て既に興味ある種々の新事実を公表した（日本組織学記録，巻1，号4及び巻2，号3）。今その主な結果を要約すると，1. 膵細胞の分泌機能には分泌顆粒を放出する機能と分泌顆粒を新生する機能を区別する事が出来，而も両機能は別個の刺激によつて営まれる事，2. 分泌顆粒放出機能は専ら Sekretin によつて支配せられる事，3. Sekretin を十二指腸壁をより内分泌せしめる要因は塩酸或は栄養素そのものではなく，栄養素が胃内の塩酸と混合する際生ずる何等かの物質 x が塩酸と共存したものであり，而もこの x なる物質は各栄養素によつて特異的なものである事，4. 胃内に食物が入ると膵細胞には分泌顆粒新生が認められる事等である。之等の内 1. 2. 3. は既に実験証明せられたものであるが，4. は事実の観察のみに当まり之が実証は残されて居る。

今 4. の事実を更に詳細に述べると，胃内に食物が入ればそれが十二指腸へ移行し得る状態（正常状態）であつても，十二指腸へ移行せざる状態（幽門結紮の状態）にあつても膵細胞に於ては著明な分泌顆粒新生像が認められ，而もその新生像は食物の性状によつて特異的である。更に又興味ある事実は，同一食物でも直接十二指腸へ注入するか或は食道を体外に開口せしめて経口的に攝取した食物が胃に達しない様にして攝食させるとこの機能像は全く認める事が出来ない。

藤江は之等の事実を以て膵細胞に於ける分泌顆粒新生機能は，胃と膵の間に存する未知の刺激路によつて支配されるものであらうと信じた。

そこで余等はこの未知の刺激路が如何なる種類のものであるかを検索し之を実証せんと志し、本研究を企図した。

I. 研究材料と方法.

実験動物としては従来と同様成熟せるラッテを使用し、人工基礎食（三栄養素、Vitamin 並に塩類を適当に混合調製）を用ひて時間的給食に馴らせた。而して膵細胞の分泌機能を最も強く刺激する脂質（ゴマ油 1cc）を実験用食餌とし、之を最終人工基礎食投与後 24 時間を経て口腔よりゾンデで胃に注入する事を以て給食とした。而して給食後 30 分、60 分、1.5 時間、2 時間に血液 1cc を採取し之を給食せざるラッテの皮下に注射した。又他方予め幽門を結紮したラッテに給食し、同様の方法にて採血、正常未給食ラッテの皮下に注射した。注射後は 20 分、40 分と膵の薄片を取材、被採血ラッテ即ち給食ラッテは採血と同時に膵の薄片を取材した。

固定は Luna 氏液を心臓より注入した後膵薄片を取り之を Kolster 氏液に投入。染色は Heidenhain 氏鉄ヘマトキシリンを用ひた。

更に余等は上記の方法によつて進めた研究の結果より、今一步実験を進める必要に迫られた故に、豚胃粘膜の 0.4% 塩酸抽出液（1 つは煮沸抽出、他は 37°C にて抽出）を作成し、之を中和して未給食ラッテの皮下に注射し注射後 20 分、40 分と取材した。取材の方法、染色法等は前記と同じである。

II. 所 見.

A. 血液の皮下注射実験.

a) 対照例 (Fig. 1, 2).

給食前即ち人工基礎食投与後 24 時間を経たラッテにあつては、膵細胞は Fig. 1 に示す如く稍肥大を示し分泌顆粒は粗大且同大で胞体に中等量充滿し、腺腔は空虚で染性内容は認められない。Pl. は長桿状をなすものが大部分で形態変化に乏しく、細胞は明かに機能静止像を示して居る。

給食前のラッテより採血し之を他の給食前のラッテに注射すると 20 分後にあつては膵細胞は Fig. 2 に示す如く給食前の細胞像と何等異る所見がない。之は注射と云ふ単なる刺激が膵細胞像に影響を及ぼさない証左と云える。

b) 給食ラッテの血液を未給食ラッテに注射する実験 (Fig. 3-14).

実験食餌（ゴマ油 1cc）給食後 30 分にあつては膵細胞は Fig. 3 に示す通り、分泌顆粒は対照に比し稍減少を示し腺腔には胞体内の分泌顆粒と

同様の濃黒染せる顆粒が団塊をなして認められる. Pl. は太く短く, 短桿状, 顆粒状或は垂鈴状のものが多く認められる.

斯るラットの血液 1cc を採取し未給食のラットに皮下注射すると 20 分後に於て膵細胞は分泌顆粒の減少を示し, 腺腔には染色性内容が認められる. Pl. は稍纖細ではあるが, 短桿状より顆粒状に至る種々の段階のものが認められ可成りの形態変化を示す (Fig. 4). 更に 40 分後になると分泌顆粒は中等量に近いが大小不揃が目立ち, 腺腔には濃黒染色性顆粒性内容を認める. Pl. は長桿状乃至糸状のものが顯著で, 顆粒状, 連珠状, 短桿状のものは少数認めるに過ぎない (Fig. 5).

給食後 60 分になると細胞像は Fig. 6 の如く分泌顆粒の減少は給食後 30 分の所見より更に著しく, 細胞尖端部に密に集積し細胞中心部に向つては漸次粗に分布し且大小不揃である. 腺腔は濃染顆粒性内容に富む. Pl. は著明な形態変化を示し, 短桿状, 連珠状, 垂鈴状, 顆粒状等種々のものがある.

このラットより採血して皮下注射したラットにあつては注射後 20 分では Fig. 7 の如く分泌顆粒の放出と Pl. の形態変化が明瞭に認められ, 40 分後にあつては更に著しい事が知られる (Fig. 8).

給食後 1.5 時間にあつては分泌顆粒の減少著明で細胞尖端部に少量集積するに過ぎず, 腺腔中には多くの放出顆粒の団塊を認める. Pl. は旺盛な分泌顆粒新生を窺はしめるに充分なる形態変化を示して居る (Fig. 9).

このラットの血液を皮下に注射した未給食ラットにあつては注射後 20 分にして膵細胞像は Fig. 10 の如く, Fig. 9 に著しく近似となり, 分泌顆粒の減少, 放出, Pl. の形態変化共に給食した場合と区別し難い. 40 分後になると多くの細胞にあつては分泌顆粒が次第に蓄積成育の方向にあるを示し, 大いさ殆同一となり量も亦中等量に近い. 腺腔には少数の淡染色顆粒を認める他は均等な淡染物質を認めるのみである. Pl. は尙著明な形態変化を残して居るが, 一部に於ては次第に長桿状乃至糸状のものを形成する傾向を示して居る (Fig. 11). 又一部の細胞にあつては 20 分後の所見 (Fig. 10) に類似して居る.

給食後 2 時間になると細胞は肥大し分泌顆粒は大小不揃ではあるが中等量に増量して居る. 腺腔には尙少量の黒染顆粒塊が認められる. Pl. は纖細となり長桿状のものは或は顆粒状, 連珠状等のものがある (Fig. 12).

このラットの血液を注射されたものにあつては, 注射後 20 分にして細胞は縮小し, 分泌顆粒は著明に減少, 腺腔は顆粒性内容に富み, Pl. の形態変化も著明で, 恰も給食後 60 分の所見 (Fig. 6) に相似して居る (Fig.

13). しかし 40 分後になると Fig. 14 に示す如く分泌顆粒は中等量であるが細胞中心部に近くは小型顆粒の存在が目立つて居る. Pl. は顆粒状, 亜鈴状, 連珠状等著しい形態変化を示す反面繊細なる長桿状のものの出現も認め得る. 腺腔は淡染性内容に富むが濃染顆粒は認められない.

c) 幽門結紮ラッテに給食しその血液を正常未給食ラッテに注射する實驗 (Fig. 15-22).

幽門を結紮したラッテに如何なる食餌を投与しても脾細胞には殆ど分泌顆粒の放出像を認めることが出来ない. 之は既に第 1 回の報告で明かな処であるが (本誌巻 1, 号 4), 所見説明の便宜上此所にも再び今回の實驗で得た所見を簡単に記述する.

幽門結紮後給食して 30 分を経過すると脾細胞は Fig. 15 に示す如く分泌顆粒は胞体の過半を占め密に集積し, その一部は腺腔中にも認められる. 然し之は正常ラッテに給食した場合の放出とは趣を異にし, 腺腔に集団をなすことなく, 2-3 の顆粒が粗に散在するのみで恰も押出された如き感じである. 他方 Pl. は著明な形態変化を示し, 顆粒状, 亜鈴状のものが最も多く, 太き短桿状のものが之に次いで居る.

処がこのラッテより採血し, 幽門を結紮せざる正常の而も未給食のラッテの皮下に注射すると 20 分後に於ては脾細胞は Fig. 16 の如く分泌顆粒は中等量ではあるが密に重積し, 細胞中心部には小型のものを混じ, 又 Pl. は長桿状体より顆粒体に至る各種のものを交え著しい形態変化を示す. 之を正常未給食ラッテのそれ (Fig. 1), 或は未給食ラッテの血液を注射して 20 分を経たもののそれ (Fig. 2) と比較すると本例に於ける血液注射が Pl. に与える影響の如何に著しいかを容易に窺ふことが出来る.

給食後 60 分を経ると脾細胞像は Fig. 17 に示す如くなり, 分泌顆粒は充滿し粗大顆粒も認められる. 腺腔は全く空虚なもの, 或は圧出された分泌顆粒を少数認めるもの等あり. Pl. は前記 Fig. 15 に類似の著明な形態変化を示して居る.

このラッテの血液を注射した正常未給食ラッテにあつては, 20 分後に於て脾細胞像は分泌顆粒中等量密に重積し, 腺腔は殆どすべて空虚であるが一部の腺腔には圧出された顆粒が少数散在している. Pl. の形態変化は前例に見たと同様著明である (Fig. 18).

給食後 1.5 時間を経ると分泌顆粒の蓄積は更に著明となり多くの粗大顆粒を散見する. 腺腔には少数の顆粒が圧出されて居る. Pl. はいづれも顆粒状, 亜鈴状, 連珠状等を呈して居る (Fig. 19).

このラッテの血液を注射した正常ラッテにあつては脾細胞は Fig. 20 に

見る如く分泌顆粒は密に充満し腺腔中へも一部圧出されて居る. Pl. は著明な形態変化を示し旺盛な顆粒新生機能を物語つて居る.

給食後 2 時間では膵細胞の分泌顆粒は核を細胞底へ圧するばかりに充満し而も粗大顆粒が多い. 腺腔には粗に散在する黒染顆粒が認められる. Pl. は太き短桿状或は垂鈴状のものが大部分を占めて居る (Fig. 21).

このラットの血液を注射すると 20 分後に於て正常未給食ラットの膵細胞は前記給食後 1.5 時間の血液を注射した場合に見た如き細胞像 (Fig. 20) を呈して居るものの他に Fig. 22 に見る如き分泌顆粒は超充満の状態で, Pl. は顕著な形態変化を示す細胞が少なからず認められる. 之は真に注目に価すると云えやう.

B. 胃粘膜の 0.4 % 塩酸抽出液注射実験.

以上の実験成績より明かな如く, 胃内に食物が入ることによつて膵細胞に分泌顆粒新生像が認められるのは, 胃内に食物が入つた個体の血液中にその因子が潜んでいるがためである. そこで余等は胃粘膜よりその因子を抽出することを企図し, 豚の胃粘膜を 0.4 % 塩酸中に投入して煮沸し, 之を苛性ソーダにて中和した. 而してこの抽出液を種々量を変えて正常未給食ラットに注射し, 20 分, 40 分後の膵細胞を観察した. 又煮沸抽出の代りに 37°C にて抽出したものを同様に実験した.

d) 対照例 (Fig. 23, 24).

注射と云ふ刺激が膵細胞像に殆ど影響を及ぼさない事は前記実験の a) 対照例からも明かではあるが, 尙念のため抽出液注射実験の対照として生理的食塩水 1.0cc を皮下に注射する実験を試みた. これによると注射後 20 分 (Fig. 23), 40 分後 (Fig. 24) 共に全く機能静止の像を示して居る.

e) 煮沸抽出液 0.5cc 注射実験 (Fig. 25, 26).

煮沸抽出液を正常の空腹ラットに皮下注射すると, 20 分後 (Fig. 25) にあつては膵細胞は著しく肥大し分泌顆粒は肥大した胞体の過半に充満, 爲に核は細胞底へ圧迫されている. 分泌顆粒は粗大なものが多いがその他に小型顆粒をも混じて居る. 腺腔は拡大して居ないがその中には分泌顆粒と思はれるものが散見せられる. Pl. は太く短きもの多く, その他顆粒状, 垂鈴状等のものも認められ形態変化が著しい. 注射後 40 分を経過すると細胞は Fig. 26 に示す如く, 分泌顆粒は肥大した胞体に中等量密に重積し, 腺腔中にも多数の顆粒が認められる. Pl. の形態変化は 20 分後より更に著明であり又その数も多い.

f) 煮沸抽出液 1.0cc 注射実験 (Fig. 27, 28).

e) 実験に使用した抽出液の倍量を注射すると 20 分後では Fig. 27, 40

分後では Fig. 28 に示す如き細胞像を得る。之は 0.5cc 注射の場合と大差ないが、40 分後に於ける所見は 0.5cc 注射時よりも効果が一層明かな如くに思はれる。

g) 煮沸抽出液 1.5cc 注射實驗 (Fig. 29).

抽出液 1.5cc を注射しても 0.5cc 注射の三倍の効果は認められず、20 分後では e), f) 實驗の 20 分後 (Fig. 25, 27) と大差なく、注射量増加によると思はれる影響は殆ど現はれない。然し 40 分後になると 1.5cc の場合は可成り分泌顆粒の蓄積が著しい (Fig. 29)。

h) 37°C 抽出液注射實驗 (Fig. 30-35).

豚胃粘膜を 0.4 % 塩酸中に浸し 37°C にて抽出したる液を注射すると、煮沸抽出した液を注射した場合と類似の影響が膵細胞に認められる。唯細胞が肥大するに至らないと云ふ点に於てのみ煮沸抽出液と異なる様に思える。依つて各例の所見の記述は之を省略し各例の代表像のみを示して説明に代える。即ち Fig. 30 は 0.5cc 注射 20 分後であり、Fig. 31 は同 40 分後、Fig. 32 は 1.0cc 注射 20 分後、Fig. 33 は同 40 分後、Fig. 34 は 1.5cc 注射 20 分後、Fig. 35 は同 40 分後の所見である。

i) 十二指腸粘膜抽出液及び之に胃粘膜抽出液を混合して注射する實驗 (Fig. 36, 37).

十二指腸粘膜の 0.4 % 塩酸抽出液中には Sekretin の含有されて居る事は衆知の事実であり、本研究に於ても既に初篇の實驗に用ひて居る。この抽出液を注射すると膵細胞に於ては分泌顆粒の減少が著明であるが、Pl. の形態変化は殆ど認められず、換言すれば分泌顆粒新生の機能は殆ど刺戟されないものと言える。今回の實驗に於ても特に新たに豚の十二指腸粘膜より抽出液を作つて空腹ラッテに注射したが、注射後 20 分にあつては膵細胞は Fig. 36 に示す如く既に發表した結果と何等異なる処がない。即ち分泌顆粒は明かに減少を示し腺腔中に放出されて居るが、Pl. は細い長桿状を示すものが大部分である。処がこの抽出液 (1cc) に同量の胃粘膜抽出液を加えて同様に注射すると膵細胞は Fig. 37 に示す如き様相を呈する。即ち分泌顆粒は中等量より稍多いが、細胞尖端部には密に集積し他は比較的粗であり、腺腔中には多くの顆粒性内容を認める。Pl. は著しい形態変化を示し、十二指腸粘膜抽出液のみの注射の場合 (Fig. 36) と比すると最早説明の要なき程明確なる差を示す。

之等の所見は Sekretin と胃粘膜抽出液による二つの影響が同時に現はれたものとして容易に理解することが出来る。

III. 考 察.

胃に食物が入ると膵細胞に於ては食物の性状によつて特異的な分泌顆粒新生への動態が認められる. 而して同一食物でも十二指腸へ直接注入するか, 或は食道を体外に開口して攝取した食物が胃に入らない様にして攝食させると之が認められない. 斯る点より膵細胞に於ける分泌顆粒新生機能は胃と膵の間にある何等かの刺戟路によつて支配せられて居るらしいと云ふ事が容易に察知せられる. 今何等かの刺戟路と假定したが, 之を分析して考えると種々な可能性ある路が推察し得る.

その一つとして考えられるものは神経路である. しかし胃粘膜に源を發して直接膵に至るが如きロカールな神経路は可能性と云ふ点からは根拠が薄い様に思える. 従て神経路として考え得るものは, 先づ胃壁よりの求心路がありそれが再び遠心路を介して膵に至るものを考えるのが妥当であらう. 既に町田・吉野谷両氏は自律神経末梢を電氣的に刺戟する事によつて膵細胞に分泌顆粒放出像或は分泌顆粒新生像を認めて居る. 従つて神経路が膵細胞に影響を与えることは否めない. けれども之は電氣的に刺戟した場合の所見であつて通常攝食後の消化時に於て神経路がどの程度に作用して居るかは尙不明と云はなければならない. 一例を藤江と吉野谷によつてなされた前篇の成績より引用すると, 膵細胞は Sekretin 抽出液を注射すると注射量の多少に応じて種々の程度に分泌顆粒放出像を示すが, 幽門を結紮して食物が十二指腸へ移行不能の状態にして攝食させるか, 或は又食道を体外に開口せしめ食物が胃に入らない様にして攝食させると共に放出像は全く認めることが出来ない. 斯る点より考えると, 分泌顆粒放出機能は副交感神経の末梢を電氣的に刺戟することによつて促進せられる(町田と吉野谷)とは雖も, 攝食の際には殆どその影響が現はれてない様に察せられる. 従つて實驗的には分泌顆粒新生の方向に作用することが明かな神経路があるとしても, 通常の攝食に際しては上記放出の方向に作用する神経路と同様殆ど影響しないのではないかと考えられる.

神経路の他に考え得る可能性ある刺戟路は, 十二指腸粘膜より Sekretin が内分泌せられ, それが血行性に膵細胞を刺戟して分泌顆粒を放出せしめると同様に, 胃粘膜より未知の物質が内分泌せられ, それが血行を介して膵細胞の分泌顆粒新生機能を刺戟すると云ふ類の, 所謂ホルモンによる処の刺戟路である.

膵細胞に於て, 分泌顆粒放出機能と新生機能が別個に存在し, 而も前者が Sekretin なるホルモンによつて刺戟せられるものであれば後者も亦或種ホルモンによつて刺戟されるとしても不思議ではない. 又そのホルモン

の存在を実証するに当つても神経路の実証の場合の如く開腹手術をなして電氣的に刺激すると云つた不自然な手段を採る必要はなく、分泌顆粒新生が旺盛に行はれて居る時期さえ明かにすることが出来れば、その個体より血液を採り之を新生機能が静止して居る時期の他の個体に注射すればよいわけで、可及的自然に近い状態で実験する事が出来る。

以上の様な理由から余等は神経路の追及は一応保留し、先づホルモンによる刺激路の有無を検討すべく実験を進めた。

既に所見の項からも明かに察知される如く、余等は a) b) c) の3実験によつて余等の想像する如きホルモンがはたして血液中にあるや否やを知らんと試みた。町田、藤江・吉野谷等によつて既に明かにされた如く、膵細胞の分泌機能は放出、新生共高級脂肪（豚脂、ゴマ油等）によつて最も強度に刺激せられ、次でカゼイン、ペプトン等の高分子蛋白質であり、次で澱粉等の高分子の炭水化物である。依つて本実験にはゴマ油を実験用食餌とした。

実験に先立ち給食前即空腹時にあるラットより採血して之を同じ状態にある他のラットの皮下に注射し、両者の膵細胞（採血ラットは採血直後取材、注射ラットは注射後 20 分に取材）を比較すると両者の間に何等の相違なく（Fig. 1, 2）、共に機能は全く静止した像を示し、単に血液を注射すると云ふ刺激のみでは膵細胞機能に影響の現はれない事が知られる。

ゴマ油を給食すると膵細胞は著明な機能像を示し、細胞微細構造上に脂質特有の動態が認められる。之は既に町田、藤江・吉野谷が明かにして居るが、今回は前人の成績を借用することなく別個に実験した。その所見は動物の個体差と考えられる多少の相違はあつても細胞微細構造の動態と云ふ根幹の問題には何等の相違が認められない。即ちゴマ油給食後 3) 分（Fig. 3）、60 分（Fig. 6）、1.5 時間（Fig. 9）、2 時間（Fig. 12）の細胞像がそれである。本篇に於けるこの機能像はこれ自身が問題ではないので詳細は所見の項に譲るが、膵細胞がかかる機能像を呈して居るラットより血液（1cc）を採取し之を給食前のラットに皮下注射して、注射後 20 分、40 分と膵細胞を見ると給食後の変化と殆ど併行した所見が得られる。即ち給食 30 分後（Fig. 3）のラットより採血して注射した空腹ラットにあつては注射後 20 分（Fig. 4）にて分泌顆粒の減少、腺腔への放出、PL の形態変化等全く血液を提供したラットの膵細胞に類似の機能像を示し、40 分後（Fig. 5）になると放出は認められるが PL の形態変化は少ない。しかし分泌顆粒は大小不揃で既に多くの分泌顆粒が新生された事を物語つて居る。脂肪投与後最も旺んな機能像を呈するのは 60 分より 1.5 時間に亙る

間である。この場合の血液注射の影響を見ると、給食 60 分後 (Fig. 6) の血液注射によつては注射後 20 分 (Fig. 7), 40 分 (Fig. 8) 共給食ラットのそれと殆ど同程度の機能像を呈し、殊に 40 分後にあつては新生機能の旺盛なるを物語つて居る。給食後 1.5 時間 (Fig. 9) の血液注射により 20 分後には Fig. 10 の如く、40 分後には Fig. 11 の如く、共に放出、新生の旺盛なるを物語る。又給食後 2 時間 (Fig. 12) では放出が新生に劣る様になるためか漸次分泌顆粒の蓄積する像が認められるが、この血液注射によつては 20 分後 (Fig. 13) には放出やゝ強きかに思はれる機能像を呈し、40 分後 (Fig. 14) になると明かに新生が放出を上廻る如き像となり Fig. 12 に類似して居る。

以上の如く膵細胞機能が旺んに営まれて居るラットの血液を膵細胞機能が静止状態にあるラットに注射すると例外なく機能静止の状態が破られ、旺盛な機能像を呈する。此事は注射した血液中に膵細胞機能を刺戟する物質が含まれて居る事を如実に物語つて居る。其の中でいづれの場合にも膵細胞中の分泌顆粒が減少し腺腔中に多数の顆粒性内容を認める事は (Fig. 4, 5, 7, 8, 10, 11), 細胞の分泌顆粒放出機能が刺戟されて居る事を示し、血液中に Sekretin の存する事が明かである。此の事実は今日既知の事実であり何等新鮮味を覚えるものではない。

処が著しく吾人の注目を惹くことは、Pl. が対照例に比して著しい形態変化を示し分泌顆粒の新生機能が旺盛に行はれて居る事を物語つて居る事である。試みに Sekretin のみを注射した影響を考えると、藤江と吉野谷は既に前篇 (本誌卷 1, 号 4) に於て Sekretin 注射の場合には分泌顆粒の放出は認められるが Pl. の形態は全く静止型である事を示し、余等も亦本実験に於てそれを認めた (Fig. 36)。斯くの如く Sekretin によつては分泌顆粒新生機能は殆ど影響を受けない。従つて血液注射によつて得た上記の結果は、その血液中に Sekretin の他に Pl. の形態変化を著明ならしめる物質、換言すれば分泌顆粒新生を促進する物質が含まれ、而もそれが Sekretin と同一物でない事を明確に示して居る。

斯る 2 物質の存在を考慮して上記各例の細胞像を見るとその所見の理解が容易である。即ち給食後 30 分にあつては血液中に於ける両物質の量が未だ少なるため注射後 40 分にして Pl. は既に旧に復しつゝあるのが認められ、給食後 60 分乃至 1.5 時間ではその血液中にある物質の量は夫で注射後 40 分にて Pl. は尙著明な形態変化を残し、又放出機能漸く衰へ新生顆粒が次第に蓄積せられんとする給食後 2 時間の血液を注射すると 20 分後では一応 Sekretin の刺戟により分泌顆粒の放出が見られるが、40 分後

になると既に多数の分泌顆粒が蓄積せられる傾向に向つて居る事が判る。

余等は更に確信を深めるため曩に藤江等の主張せる事実、即ち幽門を結紮して給食すると膵細胞にあつては分泌顆粒の放出は殆ど認められぬにもかゝりはず Pl. の形態変化は著明で分泌顆粒は胞体に蓄積充満すると云ふ事実、換言すれば幽門を結紮して給食せしめることによつて膵細胞分泌機能を分離し、分泌顆粒新生機能のみを活発ならしめ得ると云ふ事実をも本実験に取り入れて考慮した。

依つて余等は幽門を結紮したラッテにゴマ油を給食し、30 分後 (Fig. 15), 60 分後 (Fig. 17), 1.5 時間後 (Fig. 19), 2 時間後 (Fig. 21) と検索すると膵細胞は分泌顆粒の放出行はれざるために (Sekretin が内分泌されない) 該顆粒は減少せず、反面新生機能は結紮せざる正常状態に於けると同様に管まれるため分泌顆粒は蓄積の一途をたどるかに見える。之等のラッテより採血して前記同様に他の正常な空腹時のラッテに注射すると 20 分後に於て膵細胞は Fig. 16, 18, 20, 22 の如く分泌顆粒の放出なく、Pl. の形態変化のみ著明となる。Fig. 16 は給食後 30 分の血液、Fig. 18 は同 60 分の血液、Fig. 20 は同 1.5 時間の血液を注射したもので、その対照とも云ふべき Fig. 15, 17, 19 に比すると新生顆粒の蓄積稍不充分的の如き感があるが、顆粒の集積状態は密であり、正常空腹時のそれと比し分泌顆粒は増数したものと断じ得るし、又 Pl. の形態変化にその特色を見出し得る。給食後 2 時間 (Fig. 21) の血液を注射すると膵細胞中には Fig. 22 に見る如き分泌顆粒が超充満せる細胞が少なからず出現して居る事は真に注目しに価すると云えよう。又給食後 30 分より屢々腹腔中に分泌顆粒を認める。しかし之は少数がまばらに散在して居り、正常ラッテに給食した場合、或は Sekretin 注射の場合に見られる分泌顆粒放出とは全く趣を異にして居る。之は分泌顆粒があまりに蓄積する結果、細胞先端の方のものから腹腔へ押し出されたものと考えるのが妥当ではないかと思ふ。

以上の実験成績より余等は膵細胞の分泌顆粒新生機能を刺激する物質が血液中を流れて居る事、換言すればホルモンである事を信ずるのに躊躇しないのであるが、該物質がはたして余等の想像する如く胃壁より出たものであるか否かは尙疑問なしとしない。そこで余等は胃粘膜の抽出液を作成し之を注射する事を考えた。その方法は Sekretin を抽出する際と同様、胃粘膜を剝離後 0.4% 塩酸中に投入煮沸し、後之を苛性ソーダにて中和した。又一方に於ては煮沸せず 37°C 孵卵器中にて長時間抽出したものをも併せ用いた。斯くして得た抽出液の 0.5cc, 1.0cc, 1.5cc を給食前の空腹状態即ち膵細胞が機能静止状態にあるラッテの皮下に注射した。0.5cc より

1.5cc まで三段階に分つたのは、かくする事によつてホルモンの量が注射量に比例して増量するものと考えたが故である。

この場合注射と云ふ刺激が膵細胞に影響を及ぼさない事を明確にするため生理的食塩水 1cc を同じ状態のラッテに注射し 20 分後 (Fig. 23), 40 分後 (Fig. 24) と観察しておいた。

煮沸抽出液を注射すると 20 分後に於ていづれの場合も膵細胞は著明に肥大し、肥大した胞体の大部分が分泌顆粒によつて占められ、爲に *homogene Aussenzone* は狭くなり核は細胞底へ圧迫されて居る。Pl. は著明な形態変化を示し、食塩水注射 (Fig. 23, 24) の場合のそれと比較すると強い対照となつて居る。腺腔は拡大して居ないが多くの顆粒性内容が認められる Fig. 25 (0.5cc), Fig. 27 (1.0cc). 而して注射後 20 分の所見では 0.5cc 注射例も 1.0cc 例も 1.5cc 例も大同小異で注射量の相違に基因すると考えられる様な特に著しい変化は認められない。

40 分後では 0.5cc 注射の場合 (Fig. 26) は分泌顆粒が多少減少したかに見えるが Pl. の形態変化は著しく、1.0cc, 1.5cc では (Fig. 28, 29) 20 分後と類似の機能像を呈する。腺腔は拡大して居ないがいづれの場合も幽門結紮ラッテの血液注射の際よりも顆粒性内容が多い。

37°C にて抽出したものを同様注射すると煮沸した場合と全く同様の影響が現はれる。然し細胞肥大の度はあまり顯著でない (Fig. 30-35)。

最後に Sekretin 抽出液と胃粘膜抽出液を同量混合して注射すると Sekretin による分泌顆粒放出像と胃壁ホルモンによる分泌顆粒新生像が同時に現はれる (Fig. 37). 之を Sekretin のみを注射した場合の所見 (Fig. 36) と比較するとその間の相違が明白である。

以上の結果より膵細胞の分泌顆粒を新生せしめる因子は胃粘膜中に存在するホルモンである事が実証出来た。

抑々胃粘膜中にホルモンの存することは 1906 年 Edkins によつて提唱せられ、Keeton u. Koch その他多数の人々によつて実証されたもので、之は Edkins によつて Gastrin, Gastric Secretin 等と呼ばれた。従つて胃壁よりホルモンが分泌されると云ふ事実は殊更に新しい発見とは云えないが、Gastrin なる物質は純粹に抽出されたものでなく胃粘膜の抽出液と云つた概念で、かゝる抽出液を静脈内に注射すると胃液の分泌が著しく促進せられると云ふ処から斯く名付けられたものらしい。処が一説によると之の注射によつて膵液の分泌も多少認める故必ずしも胃細胞に対する特殊性のあるものではないとも云はれて居る。しかしかく云はれる根拠は総て生理学的に観察された結果であつて形態学的裏付けのあるものではない。

余等の作成した抽出液を皮下に注射した結果は、膵細胞に於ては分泌顆粒の新生が顕著となりその一部は腺腔に押出されて居るのが認められる。従つて之等が生理学的観察法によれば多少の膵液分泌として認められるのであらう。しかし形態学的に見る場合之を以つて放出機能の現はれと断じることとは出来ない。従つて胃粘膜の抽出液が胃液のみならず膵液の分泌をも促進する、換言すれば膵細胞の分泌顆粒放出機能をも刺激するとは考える事が出来ない。何故かと云ふに余等が得た実験成績を綜合して考えると、幽門結紮ラッテに給食した場合及びそのラッテの血液を他の正常未給食ラッテに注射した場合 (Fig. 15-22) には、腺腔中に認められる分泌顆粒は極く少数で之を放出機能の現はれとしては到底考えることが出来ないにもかゝらず、胃粘膜の抽出液を注射した際には多数の顆粒が腺腔中に認められ、恰も放出機能が刺激されたかの如き感を呈するものさえも認められるのである。従つて之が、膵管より出づる膵液のみを観察して居る場合には、多少の膵液が分泌されたと云ふ結果になり得る。しかしこの場合は人工的にホルモンを注射したのであり、又その量も抽出液 0.5-1.5cc であり、生体内に於て食物が胃に入つた爲に胃壁より内分泌されるホルモンより恐らく遙かに多量のホルモンが一時に血液中に入ると云ふ可能性が多い。斯くなつた結果として考えるならば、必ずや膵細胞に於ては分泌顆粒新生機能があまりに激しくその結果やむなく多数の分泌顆粒が腺腔に押し出されざるを得なくなると解釈することが出来る。

とまれ Gastrin なる概念のもとに主として胃液の分泌を促進せしめる物質が含まれて居ると考えられて居た胃粘膜抽出液は、膵細胞に対してその分泌顆粒新生機能を著明に刺激する作用をも有することが明かである。而も之が今日まで明かにされなかつたのは、本機能が生理学者等の用ひる実験方法によつては徹底データとして現はれ得ない類のもので、細胞学者が細胞の微細構造を追及して始めて認め得るものである故であらう。

以上の如く Gastrin が概念的物質である以上余等の得たこの事実を以て直ちに胃粘膜抽出液中に胃液分泌を促進するホルモンの他に膵細胞の分泌顆粒新生を促進する別のホルモンが存在すると断じるわけには行かず、又この両ホルモンが同一物であるとも断ずることは出来ない。しかし膵細胞の分泌顆粒放出が十二指腸壁より内分泌される Sekretin なるホルモンによつて支配せられるのに対し、分泌顆粒新生の方は胃壁より内分泌されるホルモンによつて支配されると云ふ事実は最早疑ひの余地がない。

余等は本実験を基礎とし、抽出液注射時に於ける胃細胞の機能像と膵細胞機能像とを比較検索し、胃壁ホルモンの影響を更に深く追及したいと考

えて居る.

IV. 結 語.

余等は余等の一人藤江が曩に得た各種の実験成績中より、膵細胞機能の一つである分泌顆粒新生機能が胃に食物が入る事によつて刺戟されると云ふ事実に思ひを致し、之が如何なる種類の刺戟路によるかを明かにしたいと考え種々考索した結果、最も興味があり且可能性の多いものは血行性刺戟路、即ち何等かのホルモンによる刺戟路ではないかと云ふ結論に達した。依つて余等は之が実証を試み、以下の如く実験を進めた。先づ膵細胞の分泌機能、即ち分泌顆粒放出機能と新生機能を最も強く刺戟する食餌を選び之をラッテに投与する事によつて膵細胞を活動せしめ、そのラッテより血液を採取し之を他の未給食の、換言すれば膵細胞の分泌機能が静止し居るラッテに皮下注射した。次で膵細胞機能を分離し、分泌顆粒新生機能のみを活発ならしめ（幽門結紮後給食する）、そのラッテの血液を上記同様正常の未給食ラッテの皮下に注射した。この二実験の結果、血液中に膵細胞の分泌顆粒新生機能を刺戟する因子の存在することを明確にすることが出来た。従つて余等は第三の実験として豚の胃粘膜より抽出液を作り、之を正常未給食ラッテの皮下に注射する事を試みた処、膵細胞に分泌顆粒新生の非常に著明な機能像を認め、先に実証した血液中の因子は胃粘膜より内分泌されるホルモンに他ならぬ事を確証することが出来た。然しこの胃壁より内分泌されるホルモンが従来提唱されて居る Gastrin なる概念的物質と同一物か或は別個の新ホルモンであるかは今後の研究を俟たなければ決定出来ない。

要するに余等の今回得た成績と、藤江等が曩に得た成績とを総合すると、膵細胞の分泌機能には分泌顆粒放出と新生の二機能があり、攝食後の消化に際して前者は十二指腸壁より内分泌される Sekretin なるホルモンによつて促進せられ、後者は胃壁より内分泌せられるホルモンによつて刺戟せられるものであると云ふ結論に達する。

Authors' Abstract.

FUJIE, one of the authors, has reported previously (this Archiv, Vol. 1, No. 4 Oct. 1950) that when food reaches the stomach, production of zymogen granules always occurs in the pancreatic cells, and this takes place without any relationship to the discharge of the granules, and is an effect of direct stimulation from the stomach. The authors then took up the ques-

tion of the stimuli and the conclusion was reached that the most interesting and yet possible answer was hematogenous stimulation, which is due to some hormone.

To substantiate this idea, the authors carried out the following experiments. As the first stage, food, which strongly stimulates the function of the pancreatic cells (discharge and production of zymogen granules), was given to rats and blood then collected from each rat, and injected into other rats which were kept in a condition of hunger, in other words the pancreatic cells were in a condition of functional rest.

In the second experiment, the function of the pancreatic cells was artificially divided and only the production of zymogen granules held in an active state. For this purpose, the pylorus was ligatured and then food given. Blood was collected from these rats and injected into other rats as in the previous experiment.

According to the results of these two experiments, it was positively demonstrated that the factor which stimulates production of zymogen granules is found in blood. Therefore as the the third experiment, the authors injected an extract of the mucous membrane of pig's stomach into starved rats, and a very clear cut of zymogen granules production in the pancreatic cells was observed.

Thus the authors demonstrated that the factor in blood which stimulates production of zymogen granules is a hormone, which is secreted from the mucous membrane of the stomach.

Whether this hormone, secreted from the mucous membrane of the stomach, is identical with gastrin of EDKINS (1906), or something entirely new, can not be determined without future research.

The results obtained here and those previously obtained by FUJIE and his collaborator show positively that 1. the secretory function of pancreatic cells can be divided into two, that is discharge and production of zymogen granules, 2. the former is initiated by a hormone, secretin, secreted from the duodenum, and 3. the latter by a hormone, secreted from the mucous membrane of the stomach.

文 献.

Edkins, J. S: The chemical mechanism of gastric secretion. J. Physiol. 34 (1906). — 藤江君夫と吉野谷清美: 膵分泌の基因に関する細胞学的研究. I. 日組録. I (昭25). — II. 日組録. 2 (昭26). — 町田久と吉野谷清美: 膵臓分泌の細胞学的研究. VIII. 迷走神経及内臓神経の電氣的刺激実験. 解剖誌. 印刷中.

附 圖 說 明.

附図は Abbe 氏描写器を用ひ同一拡大のもとに投影描写した.

Fig. 1 と 2. 対照例. 空腹ラットの膵細胞とそのラットの血液 (1cc) を注射した空腹ラットの膵細胞. 機能全く静止の像を示す.

Fig. 3, 6, 9, 12. ゴマ油給食後 30 分, 60 分, 1.5 時間と 2 時間の膵細胞. 分泌機能は放出も新生も共に旺盛.

Fig. 4, 5; 7, 8; 10, 11; 13, 14. 上記ラットの血液を注射した空腹ラットの膵細胞. 注射後 20 分と 40 分. 分泌機能像はゴマ油給食の像に殆併行する.

Fig. 15, 17, 19, 21. 幽門結紮ラットにゴマ油を給食し, 30 分, 60 分, 1.5 時間と 2 時間後の膵細胞. 分泌顆粒新生機能のみ著明で分泌顆粒は胞体に蓄積さる.

Fig. 16, 18, 20, 22. 上記各ラットの血液を注射した正常の空腹ラットの膵細胞. 各例共分泌顆粒新生機能のみ著明. 各例は注射後 20 分.

Fig. 23 と 24. 生理的食塩水 (1.0cc) 注射の空腹ラットの膵細胞. 注射後 20 分と 40 分. 機能像は空腹時に同じ.

Fig. 25 と 26. 胃粘膜の煮沸抽出液 0.5cc 注射の空腹ラットの膵細胞. 注射後 20 分と 40 分.

Fig. 27 と 28. 全上 1.0cc 注射.

Fig. 29. 全上 1.5cc 注射. 40 分後. いづれも細胞肥大し, 分泌顆粒新生のみ著明. 分泌顆粒が蓄積す.

Fig. 30 と 31. 胃粘膜の 37°C 抽出液 0.5cc 注射. 20 分後と 40 分後.

Fig. 32 と 33. 全上 1.0cc 注射. 20 分後と 40 分後.

Fig. 34 と 35. 全上 1.5cc 注射. 20 分後と 40 分後. いづれも細胞の肥大は認められぬが分泌顆粒の新生, 蓄積は著しい.

Fig. 36. Sekretin 抽出液注射の空腹ラットの膵細胞. 注射後 20 分. 分泌顆粒放出のみ著明.

Fig. 37. Sekretin 抽出液 (1cc) と胃粘膜抽出液 (1cc) を混合して注射した空腹ラットの膵細胞. 分泌顆粒放出と新生が著明.

Explanation of the Plates.

These figures are reproductions obtained with ABBE's apparatus, all cell images under the same magnification.

Figs. 1 and 2. Control. Pancreatic cell of a starved rat (fig. 1), and a cell of a second starved rat following subcutaneous injection of blood from the former (fig. 2). No difference can be recognized between the two.

Figs. 3, 6, 9 and 12. 30 min. (fig. 3), 40 min. (fig. 6), 1.5 hrs. (fig. 9) and 2 hrs. (fig. 12) following oral administration of sesame oil. Both zymogen granules discharge and production can be observed and of which at 1.5 hrs. is most marked.

Figs. 4 and 5, 7 and 8, 10 and 11, 13 and 14. Pancreatic cells of starved rats to which blood from the above rats (figs. 3, 6, 9 and 12) was injected subcutaneously. 20 min. (figs. 4, 7, 10, 13) and 40 min. (figs. 5, 8, 11, 14) after administration. Functional images are quite similar to figs. 3, 6, 9, 12.

Figs. 15, 17, 19 and 21. 30 min. (fig. 15), 60 min. (fig. 17), 1.5 hrs. (fig. 19) and 2 hrs. (fig. 21) after administration of sesame oil to rats with ligatured pylori. Only production of zymogen granules is noted and zymogen granules are accumulated in the cells.

Figs. 16, 18, 20 and 22. Pancreatic cells of starved rats, 20 minutes after injection of blood from the above rats (figs. 15, 17, 19 and 21). Only produc-

tion of zymogen granules can be seen.

Figs. 23 and 24. Control. Pancreatic cells of starved rats, 20 min. (fig. 23) and 40 min. (fig. 24) after subcutaneous injection of NaCl-solution. Functional images are quite similar to those of hunger state, shown in fig. 1.

Figs. 25 and 26. Pancreatic cells of starved rats, 20 min. (fig. 25) and 40 min. (fig. 26) after injection of 0.5cc of extract of the mucous membrane of pig's stomach.

Figs. 27 and 28. 20 min. (fig. 27) and 40 min. (fig. 28) after administration of 1.0cc.

Fig. 29. 40 min. After administration of 1.5cc.

In each case (figs. 25—29), the corpulence of the pancreatic cells is noticeable and only production of zymogen granules is noted. Zymogen granules are positively accumulated in the cell bodies.

Fig. 30 and 31. Administration of extract in 37°C (0.5cc) of the mucous membrane of the stomach. 20 min. (fig. 30) and 40 min. (fig. 31) after subcutaneous injection.

Figs. 32 and 33. After administration of 1.0cc.

Figs. 34 and 35. After administration of 1.5cc.

In each case (figs. 30—35), corpulence of the pancreatic cells can not be seen, but production and accumulation of zymogen granules is positively noted in the cells.

Fig. 36. Pancreatic cell of starved rat, 20 minutes after administration of extract of the mucous membrane of the duodenum (secretin). Only discharge of zymogen granules is noticed.

Fig. 37. 20 minutes after administration of a mixture of duodenal and gastric extracts. Both discharge and production of zymogen granules are seen.

藤江・松井論文附圖(一)

藤江.松井 論文附圖 (二)