和歌山県立医科大学, 第2解剖学教室(主任: 高木教授)と

大阪大学医学部, 第1解剖学教室(主任: 高木教授).

II. Dept. of Anat., Wakayama Med. College (Director: Prof. K. TAKAGI)

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.

IV. Productin と命名したい胃壁ホルモンに就て.

Cytological Studies on the Cause of Pancreatic Secretion.

IV. On Gastric Hormone Proposed to be named "Productin".

藤江君夫と松井正彦 Kimio FUJIE

a. Masahiko MATSUI.

[昭和27年4月16日原稿受附.]

余等は曩に胃壁より分泌せられる物質が血行性に膵細胞の分泌顆粒新生機能を促進せしめる事実を各種の実験によつて証明した(本誌, 巻3, 頁119. 昭和27, 1月).

抑々胃壁よりホルモンの内分泌せられる事は Edkins (1906) によつて發見せられ, 而もそれが胃液分泌を亢進せしめる物質であることが明かとなり, Edkins が之を Gastrin 或は Gastric Secretin と名付けた事は今日よく知られて居る. 爾後多くの研究家によつて之が実証が試みられ, 為に今日ガストリン説に疑をはさむ者はない. けれども Gastrin の本体に関しては尙全く不明で, 或は Histamin 説が生まれ, 或は Cholin 説が出で, 或は又この兩者共然らずとする等定説がない.

従つて余等が Edkins と同様の方法によつて得た胃粘膜抽出液によつて膵細胞に著明な分泌顆粒新生を認めたと主張しても, 之が Edkins によつて概念的に名付けられた Gastrin なる物質そのものによるのであるか, 或は之とは別個の未知の物質の存在によるのであるかは容易に決定出来ない.

然し形態学を以てすれば, 各種物質の注射による胃腺細胞の動態と膵細胞のそれを細胞学的に比較検討する事によつて前記胃粘膜抽出液中のホルモンがはたして1種か或は2種かを決定し得る可能性が見出せる様に思える. 之を更に具体的に例するならば, 例えば Gastrin の本体は一説によれば Histamin なりと云はれて居るが故に適量の Histamin を皮下注射し, 後胃腺細胞と膵細胞の動態を比較し, 若し胃腺細胞に於て著明な放出像を認めるにもかかわらず膵細胞には大なる動態を認めずとすれば, 胃粘膜抽

出液を皮下注射して膵細胞に著明な分泌顆粒新生を認めた前篇の結果は、該抽出液中に胃液分泌を促進する Gastrin なる物質とは別種の而も膵細胞に特異的に作用する物質の存在することが想像出来るし、又若し Histamin 注射によつて胃腺細胞に放出像を、而して膵細胞に新生像を認めるとすれば胃液分泌促進と膵細胞分泌顆粒新生の亢進とは恐らく同一物質によつて作用されるのであらうと云ふ事になる。

斯くの如く細胞微細構造の動態より化学的には未確定の物質の同種、異種を決定し、或は又未知物質の存在を明かにせんとする試みは、我々細胞学者に許された特技であり、若し之が成功せば、それは単に形態学にのみならず多方面に寄与する所大なりと信じられる。

余等は前3篇の研究成績より、研究方法を斯る方面へ向けざるを得ぬ必然性を痛感した。之余等が本研究を企図した所以である。

I. 材料と方法.

実験動物は成熟ラッテで、之を人工基礎食の時間的給食に馴らせた。次で最終給食後24時間を経て之等ラッテを3群に分ち、1群には豚胃粘膜の0.4%塩酸抽出液を夫々0.5, 1.0, 1.5ccと量を変えて皮下注射し、又1群には Histamin 溶液を0.1, 0.3, 0.5, 1.0%等と濃度を変えて各1ccづつ、最後の1群には Acetylcholin 溶液0.1, 0.3, 0.5, 1.0%各1ccを皮下注射し、注射後20分、40分、60分に胃及び膵の小片を取材した。取材に当つては先づ心臓より Luna 氏液を注入、生体固定を実施し、次で所要の材料を取り、之を Kolster 氏液に投入した。爾後4 μ のパラフィン切片を作製し、Heidenhain 氏鉄ヘマトキシリン染色を施した。

II. 所見と考察.

A. 對照例 (Fig. 1-4).

人工基礎食の時間的給食に馴らせたラッテにあつては、最終給食後24時間を経た所謂空腹時に於て胃腺細胞及び膵細胞は以下の如き所見を呈して居る。尙本研究に於て胃腺細胞と称するものは胃腺底部に於ける主細胞及び壁細胞とする。何故ならば胃腺は可成りの深さがあり、その上部、中部、底部に於ては細胞像は必ずしも一定しない事があるからである。

1. 胃腺主細胞は稍萎縮し、核は細胞中央に近く位し、胞体中には弥漫性に Plastosomen (以下 Pl. と略す) が散在して居るが、分泌顆粒、空胞等は全く認めない、Pl. の形状は Fig. 1 と 2 に見る如く長桿状乃至糸状を呈するものが多く、之に短桿状、顆粒状等のものが混じて居る。而して細

胞上半部には比較的顆粒状, 亜鈴状のものが多い.

2. 壁細胞にあつては胞体中には長桿状を主とする Pl. が散在するのみで分泌顆粒と思はれる如き粗大顆粒, 空胞等は殆ど認めない. 又胞体が腺腔に開放するものも存しない (Fig. 3).

3. 膵細胞は空腹時に於ては前篇で屢々述べた如く, 分泌顆粒は等大のものが中等量充満し, Pl. は長桿状が主体をなして居る. 而して腺腔は狭少で空虚である (Fig. 4).

以上はいづれも腺細胞として機能静止の像と考えられる. 即ち胃腺細胞にあつては分泌顆粒殆どなくして休止し, 膵細胞にあつては分泌顆粒を中等量蓄積して休止する.

B. 豚胃粘膜抽出液注射実験 (Fig. 5-11).

豚胃粘膜を 0.4% 塩酸中にて煮沸し, 冷却後濾過して苛性ソーダにて中和, 所謂抽出液を作り, 之を 0.5, 1.0, 1.5cc と量を変えて空腹ラットの皮下に注射した. 而して注射後 20 分と 40 分取材した. その所見は最少量の 0.5cc 注射と最多量の 1.5cc 注射例とにあつては多少の機能的程度の差は認められるが, 細胞微細構造の動態の傾向には全く相違を見出さない. 従つて記述は総括的に進めることにする.

抽出液注射後 20 分.

1. 主細胞. 胞体の上半部には大小の分泌顆粒が散在し, 上記空腹時 (Fig. 1 と 2) の如きものより Fig. 5 に示す如き相当数の分泌顆粒を抱有するものまで各種の中間型が認められる. 而して多量注射程多数の分泌顆粒を認める細胞が多く, 又一部には分泌顆粒の空胞化したものも僅少認められる. Pl. は稍纖細ではあるが短桿状, 亜鈴状或は顆粒状をなし形態変化に富んで居る.

2. 壁細胞. 細胞肥大が著しい. 胞体は細胞底部に近く多数の粗大顆粒 (之は他の腺細胞に見る分泌顆粒に似るが分泌顆粒であると言ふ証明は今日尙決定的なものがなく, 従つて以下粗大顆粒として表現しておく) を抱有し, 粗大顆粒間に少数の亜鈴状或は顆粒状をなせる Pl. が散見せられる. 腺腔に面した細胞尖端部は所謂明視部を形成しその一端は腺腔に開放して居るものが多い (Fig. 6). 其他胞体全面に粗大顆粒散在し明視部を有せざるものも少なからず認め得る.

3. 膵細胞. 抽出液注射後の膵細胞所見は既に前篇に於て詳述した. 即ち膵細胞は著しく肥満し分泌顆粒は核を細胞底へ圧するばかりに超充満する. 腺腔には少数の分泌顆粒が押出されたが如くに散在的に認められる. Pl. は著明な形態変化を示し, 短桿状, 連珠状, 亜鈴状或は顆粒状を呈し,

分泌顆粒新生機能の旺盛なるを物語つて居る (Fig. 7).

抽出液注射後 40 分

1. 主細胞. 多くのものは Fig. 8, 9 或は 10A に示す如き様相を呈し, 分泌顆粒は漸次空胞化する傾向が著しい. 而して或物にあつては殆ど総ての分泌顆粒が空胞化し (Fig. 9 と 10A), 又或物にあつてはその一部が空胞化する (Fig. 8). 又注射量が多くなるに従ひ空胞化せざる分泌顆粒のみを抱有する細胞も可成り認める事が出来る (Fig. 10B). Pl. はいづれの細胞でも繊細で多くは長桿状を示し形態変化に乏しく, 機能的には休止の像を呈して居る. 此時腺腔には淡染性で空胞或は小顆粒を含有した内容が認められる.

斯る所見より抽出液注射 40 分後にあつては主細胞は分泌顆粒新生を既に終了し, 之の放出過程にあるものと断ずる事が出来るし, 又少量注射したものの程速かにその過程に移行して居る事が知られる.

2. 壁細胞. 胞体は粗大顆粒が少なく, 空胞様の明視部が多くなり, ために甚だ明調である. Pl. は顆粒状, 重鈴状, 短桿状等を呈し, 粗大顆粒に混在して認められる. 細胞尖端は腺腔に開放し内容の放出を示して居る (Fig. 10C).

3. 膵細胞. 膵細胞にあつては 20 分後と同様旺盛なる分泌顆粒新生像を示し, Pl. の形態変化, 分泌顆粒の蓄積が著しい (Fig. 11).

以上胃粘膜抽出液を注射すると主細胞にあつては先づ分泌顆粒新生が行はれ次で之が放出される. 壁細胞にあつては注射後速かな顆粒新生と共に分泌物の放出が認められ, 漸次放出機能が旺盛となる. 即ち胃粘膜抽出液の注射が胃液分泌を促進せしめると云ふ. Gastrin 説は, 確かに細胞学的所見からも主細胞, 壁細胞の両者に就て証明する事が出来る. 処が之の注射は膵細胞には著しく旺盛な分泌顆粒新生を起さしめるけれども, 此時は放出機能の動きを察知出来ない. 従つてこの抽出液中に胃液分泌を促進する Gastrin なるホルモンのみしか存在せぬとすれば, 之が主細胞, 壁細胞の新生, 放出両機能を刺戟すると共に膵細胞では新生機能のみに刺戟的に作用することになり, 腺細胞分泌機転と云ふ観点から考えると疑問が多い. 特に

イ) 単一な物質が腺細胞の分泌物新生, 放出を順次に起し得るものか.

ロ) 胃腺細胞に対しては新生と放出の 2 機能に作用しながら膵細胞に対しては新生のみを起すと云つた事があり得るか.

の 2 点は吾人をして考えしめるものである.

依つて余等は曩に藤江が膵細胞に就て新生と放出の 2 機能を分離した事

実を考え、胃腺細胞にも之を応用出来ぬものかと考えた。抑々胃液の消化作用が主として蛋白質に対して行はれる点を考えると、その消化酵素生産に密接な関係を有する主細胞の動態は、胃に入つた食物が蛋白質である時とそれ以外の物質である時とでは著しく異なるであらうことは膵細胞の例から考えても容易に想像出来る。そこで余等は藤江が嚢に実施した幽門結紮ラッテにゴマ油を投与する実験（本誌、巻1, P.399, 実験 B; 巻3, P122, 実験 C）を3度此所に繰返して行ひ、胃腺細胞と膵細胞の所見を比較せんと試みた。

C. 幽門結紮ラッテにゴマ油を投與する實驗 (Fig. 12-15).

幽門結紮ラッテにゴマ油を投与すると、膵細胞には分泌顆粒新生が著明で胞体内に大量而も密に重積するのが認められる。即ち投与後30分にして Fig. 12 の如く Pl. の著明な形態変化と分泌顆粒の密なる蓄積が認められ、1.5時間後を極として爾後次第に Pl. は平静にかえり、分泌顆粒は更に徐々に空腹時の中等量に減少する（篇1と篇3参照）。

胃腺主細胞にあつてはゴマ油投与後 30 分にして胞体上半部に分泌顆粒が現はれ、而も細胞先端に近くは大顆粒を、細胞中心部に近くは小顆粒を認める。Pl. は長桿状より顆粒状に至る各種段階を示し分泌顆粒新生の旺盛なるを示して居る (Fig. 13). 60 分を経ると分泌顆粒は殆ど皆等大となり、1.5時間後には Fig. 14 に示す如く分泌顆粒は中等量で Pl. は長桿状のものが多少増加するが、全般的には尙著しい形態変化を残して居る。而して一部の細胞内にあつては少数の分泌顆粒が空胞化して居るのが認められる。2時間後に於てもその所見は大同小異であるが、Pl. が長桿状を呈するものが稍多くなつて居る。

即ち幽門を結紮してゴマ油を投与すると、主細胞には分泌顆粒新生が認められ次第に胞体内に蓄積するが、之は投与後2時間を経過しても殆ど空胞化しない。即ち主細胞機能は放出過程に入らない事が知られる。又新生機能も投与後2時間に至ると次第に衰え、Pl. は長桿状のものが増加してくる。

壁細胞にあつては投与後 30 分にて可成り肥大し、大小の顆粒を認め、その間には多数の空胞様の明視部が混在して居る。細胞先端は腺腔に開放し先端部附近には広い明視部を形成して居る。Pl. は短桿状、亜鈴状、連珠状等を呈し分泌顆粒の間に散見せられる (Fig. 15). 60分-1.5時間を経過すると顆粒は稍増数増大すると共に、他面では次第に明視部が多くなり2時間後には Fig. 10C に類似の像を呈して居る。

斯くの如く壁細胞は幽門結紮後のゴマ油投与によつても旺盛なる新生、放出機能を営為することが知られる。

以上の所見より幽門を結紮してゴマ油を投与すると、胃腺主細胞と膵細胞には分泌顆粒新生が認められるが、放出は認められない。壁細胞にあつては新生、放出両機能共旺盛である。此の事實は誠に簡明な結果ではあるが、之の有する意義は甚だ大と考える。即ちゴマ油を投与した結果胃粘膜より Gastrin が内分泌せられるとすれば、主細胞像は胃粘膜抽出液注射時の如く分泌顆粒の放出像が認められなければならぬ筈である。然るに事實は分泌顆粒新生像しか認められない。又一方膵細胞に於ては胃粘膜抽出液注射時と幽門結紮後のゴマ油投与時とは全く同様の動態を示し、程度の差こそあれいづれも旺盛な分泌顆粒新生像を認める。之等の事實と胃粘膜抽出液注射後の結果とを比較すると、胃粘膜抽出液中には主細胞と膵細胞の分泌顆粒新生を促進し而も両者に共通に働く物質と、主細胞の分泌顆粒放出を刺戟する別の物質とが含まれて居る事が想像出来、後者こそ Gastrin と称せらるべき物質である事を暗示して居る。換言すれば実験Bの結果は、抽出液注射後20分に見た主細胞の分泌顆粒新生像と40分後に見た放出像とは別個の刺戟によつて現はれた機能像であると断じる事が出来る。而して亦この主細胞放出機能を刺戟する物質はゴマ油の如き胃内にては消化されない物質が胃に入つた場合には、その作用が殆ど主細胞に現はれて来ない事を実験Cの Fig. 13 と 14 の如き所見が示して居る。之は蛋白質投与によつて主細胞に旺盛な新生、放出を認めた中村の成績によつて更に有力に裏付けられるであらう。

此所に於て従来提唱されて居た胃液分泌促進素たる Gastrin は胃腺細胞の機能的動態より云ふと、主細胞の分泌顆粒新生後に見られる分泌顆粒放出機転に対して刺戟的に作用する物質であり、之に先立つ分泌顆粒新生機転は同じく胃粘膜中に含まれる他の物質によつて刺戟されると云ふ事になる。余等は斯る物質の存在を仮定して、之が分泌顆粒の新生 (Production) を刺戟すると云ふ意味で Productin (分泌顆粒新生素) と呼称すれば便利であると考え。而して斯る物質の存在することが Gastrin 本体の究明を困難ならしめて居た重大な原因の一つではないかと考えられる。従つて今日迄 Gastrin の本体として論じられた各種物質の中には新生機転に作用する方の物質、即ち Productin も含まれて居るかも知れない。そこで之等の物質を夫々に就て細胞学的立場より吟味することは興味深い事であり、又 Gastrin の本体を究明する上にも何等かの結論を期待することが出来る。

余等は斯る興味と期待のもとに Histamin と Acetylcholin の注射実験を試みた。

D. Histamin 注射實驗 (Fig. 16-25).

Histamin の 0.1, 0.3, 0.5, 1.0 % 溶液を各 1cc 注射すると胃腺細胞及び膵細胞は夫々特徴ある動態を示す. 然し Histamin に対する感受性は各個体によつて差があり, 高濃度溶液の注射が低濃度溶液注射よりも常に高度の機能像を現はすとは限らない. 即ち濃度の差による細胞像の変化は必ずしも階段的ではない. けれども注射後 20 分, 40 分, 60 分に観察すると時間の経過と共に現はれる細胞の動態は濃度の如何によらず同じ傾向を示して居る事が明瞭に認められる.

1. 主細胞. 注射後 20 分にあつては細胞は大小まちまちで, Pl. は短桿状, 亜鈴状, 顆粒状等を呈し, 特に細胞上半部に多い (Fig. 16). 又或物にあつては細胞尖端部に稍粗大な顆粒状 Pl. を散在せしめ, 分泌顆粒の新生を思はしめるものもある (Fig. 17). 然るに 1 % 溶液注射の場合は Fig. 18 に示す如く此時既に可成りの分泌顆粒が新生されて居り, 少数の空胞をも混じて居るのが認められる.

注射後 40 分になると主細胞はいづれも大小の分泌顆粒を胞体上半部に抱有して居る. 而して注射後 20 分に見た分泌顆粒新生の初期像より成熟した粗大顆粒を充満せしめるに至るまでの各種過程を順次追ふ事が出来る. Pl. は長桿状のものが可成り増加して居るが, 尙顆粒状或は亜鈴状等を呈するものも少なくない (Fig. 19, 20, 21). 唯 0.5 % 或は 1 % 液注射の場合は Fig. 22 に示す如く粗大顆粒の他に多数の空胞が混じて居る細胞が一部に認められる.

処が注射後 60 分を経過すると細胞所見は誠に興味あるものとなる. 即ち 0.1 % 注射の場合には殆ど総ての主細胞は黒染せる分泌顆粒を有せず, 或物は胞体の上半部に空胞を充満せしめ, 或物は空胞を殆ど放出し尽して居る. Pl. は概ね 40 分後の所見に等しい. 然るに Histamin の濃度が高くなるに従ひ黒染した分泌顆粒を抱有する細胞が多くなり, a) 空胞充満のもの, b) 空胞と分泌顆粒の混在するもの, c) 分泌顆粒ばかりのもの, d) 分泌顆粒も空胞も殆ど存しないもの等多種の細胞を区別出来る. 而して a) と c) に示す細胞の数は 0.5 % 溶液注射の所見で凡そ相半ばし, それより低い 0.3 % 溶液注射では a) の方が稍多い. 濃度を更に増して 1 % 液を注射すると主細胞は分泌物を全く放出し尽したもので, 即ち空胞も分泌顆粒も全く有せざるものと, 細胞尖端に新生された小分泌顆粒を少数抱有するもの, 並びに多くの分泌顆粒を抱有して居るもの等が大部分を占め, 又斯る細胞では Pl. の形態変化も著明である. しかし分泌顆粒の殆ど空胞化せるもの, 或は空胞と顆粒の混在する細胞は一部に僅少認められるに過ぎない. 斯る細胞像は一度分泌顆粒を放出し続いて之を新生して居るもの

と想像するに充分である。

2. 壁細胞. 壁細胞の動態は主細胞に比すると特異的な点がなく, 胃粘膜の抽出液注射或は幽門結紮後ゴマ油を投与した時と同様分泌顆粒の新生, 放出を示す. 然し Histamin 注射の場合は注射後 20 分にあつては開放型が比較的少なく, 49 分, 60 分後に於て総ての細胞が大なる明視部を有する開放型となる.

3. 膵細胞. 膵細胞にあつては胃腺主細胞に於ける如く Histamin に対する感受性の個体差が認められ, 必ずしも濃度と比例して階段的な動態を示さない. 然し注射後時間的に観察すると Histamin による特異的な動態が知られる. 即ち 20 分後にあつては細胞は稍肥大し, 分泌顆粒は充満乃至超充満の状となり, Pl. は短桿状, 連珠状或は皿鈴状, 顆粒状等で形態変化に富む. 又一部の分泌顆粒は腺腔に押出されて居る (Fig. 23 と 24). 40 分を経ると細胞の肥大は更に著明となり分泌顆粒の蓄積が著しいが, Pl. は長桿状乃至糸状のものの増加が認められ次第に機能休止の状態にかえりつゝある事が窺ひ得る (Fig. 25). 而して 60 分後になると分泌顆粒は蓄積せられたままの状態であるが, Pl. は更に糸状に近い長いものが増加して居る. Pl. の形態が次第に長桿状乃至糸状に至る経過は Histamin の濃度高き程時間的にずれて居る. 即ち 1% 液の如き高濃度のものにあつては 60 分後に於ても尙多数の顆粒状或は皿鈴状の Pl. を糸状 Pl. の間に交えて居る.

以上の如く Histamin 注射によつては胃腺主細胞は先づ著明な分泌顆粒新生を示し, 可成り時間を経て之が放出が認められる. 又膵細胞にあつては著明な分泌顆粒新生が認められるが, 放出機能の動きは全く認める事が出来ない.

之等 Histamin 注射時の所見を胃粘膜抽出液注射時のそれと比較すると, 細胞の機能的動態の特徴に於て最も類似して居るのは膵細胞に見られる分泌顆粒の新生機能像である. 之は全く同一と云つてよい程よく相似して居る. 次で類似するものは主細胞に見られる分泌顆粒の新生像と之に続く放出像である. 斯く見ると胃粘膜抽出液中に Histamin の含有されて居る事は疑えない事実と云ひ得る. 而して生理学的方面からも Gastrin の本体は Histamin なりと論じられて居る一面がある以上一応 Histamin の存在は形態学的にも肯定されなければならない. 然し Gastrin が胃液の分泌を促進する物質であると云ふ概念から名付けられた物質である事を考えると, Histamin 注射の細胞像と胃粘膜抽出液注射のそれとを比較した場合, 之が同一物であると決定する根拠は胃腺主細胞に就ては尙充分とは云はれな

い、即ち胃粘膜抽出液の注射の場合は先づ壁細胞より分泌物が放出せられ、次で主細胞の放出が見られる。従つて抽出液注射後分泌せられる胃液は壁細胞と主細胞の分泌物が共存するであらう事は細胞の機能像より推察し得る。処が Histamin 注射の場合は壁細胞は前者と同様の機能像を呈するにもかゝらず主細胞は分泌顆粒の新生に時間を費し、放出像の現はれるのは可成り遅れて居る。従てこの場合に分泌せられる胃液は相当時間主として壁細胞の分泌物を以て構成せられて居るであらう。此所に Gastrin と Histamin の差がある様に思える。

而して此所に最も注目すべき事は、胃粘膜抽出液注射と Histamin の注射とでは時間的ずれの差はあつても、終局に於て主細胞は同一の機能像となる事である。而も之が Histamin の濃度低き程速かである事は誠に興味がある。即ち 0.1% Histamin 液注射によつては注射後 10 分までは主細胞は分泌顆粒新生が次第に旺盛となるが、60 分後になると之等分泌顆粒が殆ど総て空胞化して居ると共に一部細胞は空胞を放出し尽して居る。処が 0.3%, 0.5% と濃度を高めると、分泌顆粒の新生は更に著明で 60 分後になつても、分泌顆粒が総て空胞化する細胞は少なく、種々の中間型を示して居る。更に濃度を高めて 1% とすると、40 分後に一部空胞化を始め、60 分後になると分泌顆粒を殆ど放出し尽し、続いて更に分泌顆粒を新生して居る細胞が多く、Histamin による細胞機能営為が連続して居ることを示して居る。斯る所見より考えると Histamin は主細胞の分泌顆粒新生機能を刺戟する物質である事は疑の余地がない。従つて若し Histamin が血行路を循環する間に解毒作用を受けて変化し、その分解産物たる物質が主細胞に対して放出機能を刺戟するものであると仮定すると、上記の所見は誠に容易に説明する事が出来る。即ち注射液の濃度低き程 Histamin は少量であるから速かに而も完全に分解せられるわけであり、その結果主細胞は 60 分後には殆ど一律に放出像を示し (0.1%), 濃度高き程同一時間内では分解が完全でなく、Histamin そのものが残存することになり、従つて放出像と新生像が混合して認められ、而も所見の項に明記した如く、その内でも比較的濃度低きもの (0.3%) にあつては放出像を示す細胞の方が多数で、濃度高きもの (0.5%) では新生する細胞の方が多く認められるのである。又 1% の如く高濃度になると分解された物質による影響も速かに現はれる代りに、分解されずに残る Histamin の作用も長時間に亘つて連続的に現はれて居る様に思える。

斯る考えを押し広めると、胃粘膜抽出液中には僅少の Histamin が含まれて居る事が主細胞及び脾細胞の機能像より窺ふ事が出来る。而して胃液

分泌を促進する Gastrin, 即ち胃腺細胞の放出機能を旺盛ならしめる物質は Histamin そのものではなく、それが血行路を循環する間に分解された分解産物を指して云ふべきものであると云ふ事になる。斯る点が Gastrin なる概念的物質の本体が Histamin であるとか否然らずとかの議論を生む原因となつたのではなからうか。

要するに Histamin 注射実験, 胃粘膜抽出液注射実験の結果より結論すると、胃粘膜より Histamin が内分泌せられ、それが胃腺主細胞及び膵細胞の分泌顆粒新生を促進し、爾後それが血行路を循環する間に分解せられ、その分解産物が主細胞の放出機能を刺戟するのではないかと考える事が出来る。従つて余等が実験Cの項に於て Productin なる物質の存在を仮定したが、之が本体は Histamin か或はそれに類似の物質であると確信される。

E. Acetylcholin 注射実験 (Fig. 26-28).

Gastrin と云はれる如き胃液分泌を促進する物質、換言すれば腺細胞に対して分泌物放出を刺戟する物質は他にもよく知られたものがある。その一例は Acetylcholin である。之は副交感神経系の刺戟素とされ、その結果が分泌亢進となつて現はれることは衆知の事実である。そこで余等は Gastrin の本体に関する Cholin 説に基き Acetylcholin を Histamin の場合と全く同様の方法で皮下注射した。

1. 主細胞。先づ注目される事は分泌顆粒が僅少で而も分泌顆粒は境界不鮮明でボヤケタ感じがする事である。次で胞体中には境界不明瞭な空胞がモヤモヤとした感じに現はれること (Fig. 26) である。斯る空胞は注射後 40 分或は 60 分例に認める事が多い。又 Pl. は終始長桿状乃至糸状のものが主体をなし、亜鈴状或は連珠状或は顆粒状は僅少である。

空腹時の所見として述べた如く主細胞は空腹時にあつては殆ど分泌顆粒を蓄積して居ない (Fig. 1 と 2)。従つて Acetylcholin 注射によつて副交感神経が刺戟せられ放出機能が開始せられても放出すべき分泌顆粒を充分には有せざるため上記の如き所見が現はれたものと解することが出来る。

2. 壁細胞。注射後比較的小型の顆粒が増数し、腺腔に面した細胞尖端部には小なる明視部が認められ、その一端は腺腔に開放する。Pl. は一般に纖細で形態変化はあまり著明でない。以上の如く壁細胞は軽度の新生と放出を示すが、胃粘膜抽出液或は Histamin 注射時の所見等と比するとその程度に於て遙かに不活発と云ひ得る。

3. 膵細胞。注射後 20 分にして分泌顆粒は中等量乃至少量となり、腺腔は淡染性或は顆粒性内容に富む。Pl. は纖細な長桿状或は糸状のものが

ら太い短桿状、垂鈴状或は顆粒状に至る各種のものが散在して居る (Fig. 27 と 28). 40-60 分後となると細胞像は各種の機能像を呈し或物は上記の如く、或物は大小不揃の分泌顆粒を中等量有し、又或物にあつては粗大分泌顆粒を中等量有して居る。Pl. は分泌顆粒少なき細胞にあつては形態変化に富み、分泌顆粒の蓄積せられ居る細胞にあつては概ね長桿状乃至糸状のものが主体をなして居る。

以上の如く Acetylcholin 注射による胃腺細胞並に膵細胞の機能的動態は胃粘膜抽出液注射の場合とは可成り明瞭に相違し、胃粘膜抽出液中に Acetylcholin が含有されて居ると考えることは出来ない。従つて余等の研究目的より云ふと Acetylcholin は一応除外して差支えないと考えられる。

III. 総 括.

以上胃粘膜抽出液, Histamin, Acetylcholin の皮下注射後の胃腺細胞及び膵細胞の機能的動態を通覧すると、最も特色あるは胃腺主細胞と膵細胞であり、胃腺壁細胞の動態は非特異的である事が知られる。

而して胃粘膜抽出液注射によつては主細胞は分泌顆粒を新生し、後間もなく之を放出し、膵細胞にあつては細胞が肥大し核が細胞底へ圧迫せられる程の旺盛な分泌顆粒新生を示す。

Histamin を注射すると主細胞は前者同様分泌顆粒新生を示すが、放出像の現はれるのは可成り遅発性である。而も少量の Histamin 注射程多量の時よりも比較的速かに放出像を示し、胃粘膜抽出液注射の場合の細胞機能像に近い。膵細胞は胃粘膜抽出液注射時と全く同様の分泌顆粒新生を示す。

Acetylcholin を注射すると主細胞には殆ど新生機能を認める事は出来ず、膵細胞にあつては著明な放出像と新生機能像が認められる。

斯る結果を綜合すると余等が前篇に於て確認した事実、即ち胃粘膜抽出液注射によつて膵細胞に著明な分泌顆粒新生機能が見られる事実は、該抽出液中に Histamin の存在する事を肯定し得る根拠となる。而して又斯る抽出液中には胃液の分泌を促進する Gastrin なる本体未確定のホルモンの存在が生理学的に証明されて居り、一説によると之の本体が Histamin なりと云はれて居る。とまれ Gastrin の存在することは余等の細胞学的観察からも容易に証明することが出来る。けれども之と Histamin との関係を細胞学的に追究すると、必ずしも同一物と云ふ結論は出ない。何故ならば Histamin は主細胞に対して分泌顆粒新生機能を刺激するものであることが細胞所見から明瞭である。然るに Gastrin は胃液分泌を促進する物質、

即ち細胞の放出機能を刺激する物質と解さなければならぬし、又幽門を結紮してゴマ油を投与すると胃腺主細胞は分泌顆粒新生を示すが、之が放出は殆ど認められない。即ちこの場合は Gastrin の作用が現はれなかつたと云ふ事になる。

しかし Histamin を注射して長時間を経ると主細胞は胃粘膜抽出液を注射して短時間後に見られる所見と同一になつて了ふ。即ち Gastrin と同一の効果が見られると共に、少量の Histamin 注射程その所見に近い。斯る点より考えると胃粘膜抽出液中には僅少の Histamin が含まれるが、Gastrin と名付けられるべき物質はこの Histamin そのものではなく、之が血行と共に体内を循環する内に分解せられた何等かの物質に相当する如くに思はれる。換言すれば Histamin は主細胞と膵細胞の分泌顆粒新生機能を刺激するが、Histamin が分解されると主細胞の分泌顆粒放出機能を刺激する物質になるものの様である。従つて余等は胃粘膜より分泌せられ血行性に主細胞と膵細胞の分泌顆粒新生機能を刺激する物質を Productin と命名し之が主細胞分泌顆粒の放出を刺激する物質に変化した時之こそ Gastrin と呼ばれるものであると考えたい。

余等は今後この点を更に追究し、Gastrin の本体を形態学によつて今一歩明かにしたいと考えて居る。

IV. 結 語.

余等が本研究を企図したのは、胃粘膜抽出液を皮下注射すると膵細胞に著明な分泌顆粒新生像が認められるが故に、該抽出液中に斯る作用を持つた未知の物質が含まれて居るに違ひないと考えた故である。而して胃粘膜抽出液中には胃液分泌促進素たる Gastrin なるホルモンがあるとされて居るから、余等の考えた膵細胞分泌顆粒新生を促進する物質が Gastrin と同一物か否かを決定せんとするのが余等の主たる目的であつた。従つて先づ胃粘膜抽出液の注射によつて胃腺主細胞及び壁細胞並びに膵細胞が如何なる機能像を示すかを確め、之を基礎にして胃腺細胞、殊に主細胞の機能分離実験、Histamin と Acetylcholin 注射実験を試み、夫々の細胞が示す機能的動態を比較検討した。

その結果胃粘膜抽出液の注射によつて胃腺細胞は分泌顆粒新生、それに続く放出の著明な機能像を示し、所謂 Gastrin の含まれて居ることが細胞学的にも肯定出来た。又之による膵細胞は上記の如き旺盛な分泌顆粒新生像を示して居る。処が幽門を結紮して脂肪（ゴマ油）を投与すると壁細胞は新生と放出の旺盛な機能像を呈するし、膵細胞も亦上記同様著明な新生

像を示すにもかかわらず、主細胞は分泌顆粒新生のみ著明で之が放出は投与後2時間に至るも尙殆ど認められない。従つて膵細胞の分泌顆粒新生を刺激する物質は主細胞の分泌顆粒放出を刺激する筈の Gastrin とは別の物質である事が考えられる。

そこで Gastrin の本体として論じられた物質の内 Histamin と Acetylcholin を選び種々濃度を變えて注射した。Acetylcholin 注射の結果は胃粘膜抽出液注射時の所見とは可成り相違し、抽出液中に Acetylcholin が含まれて居るとは考えられない。Histamin 注射の結果は抽出液注射の結果と誠によく相似し、抽出液注射による主細胞及び膵細胞の分泌顆粒新生は Histamin によると考えるのに何の躊躇も要らない位である。処が Histamin 注射実験では主細胞の放出像が遅発性に認められ、少量注射の場合は新生機能は停止早く殆ど一律に放出像に移るが、多量の場合は長時間に亙り新生機能像が残る、放出像と相混合する。斯る点より考えると Histamin そのものは分泌顆粒新生機能を刺激する作用を有し、之が血行性に体内を循環する間に分解せられた物質が胃腺主細胞の放出機能を刺激するものではないかと考える事が出来る。従つて胃液分泌促進素たる Gastrin はこの Histamin 分解によつて生じた物質を指して名付けるべきものと解する事が出来るのではなからうか。従つて余等は胃壁より内分泌された時の物質は Productin (分泌顆粒新生素) と名付けられるべき物質であると信じる。之は Histamin 或はそれに類似の物質で、胃腺主細胞及び膵細胞の分泌顆粒新生機能を刺激する作用を有し、之が血行路を循環して居る間に分解せられると、此所に始めて Gastrin となり、之が胃腺主細胞の分泌顆粒放出機能を刺激し、胃液分泌亢進の結果を招来するものであると推察する。

本研究の大半は藤江が奈良県立医科大学に在職中になされた。記して奈良県立医科大学に対して謝意を表する。

Authors' Abstract.

According to the results obtained in foregoing studies, it is believed that there must be some substance which is secreted from the mucous membrane of the stomach and haematogenously brings about production of zymogen granules in the pancreatic cells. Present research is carried out to determine morphologically whether this hormone, secreted from the gastric mucosa, is identical with gastrin of EDKINS (1906) or something entirely new.

Results, obtained here, show positively that the substance which is secreted from the gastric mucosa and brings about production of zymogen granules in pancreatic cells is nothing else but histamine or a histamine-like

substance, and that this also lets secretion granules appear in peptic cells of the gastric gland, but this substance has no influence upon discharging of pancreatic and peptic cells.

Very likely the histamine is split in circulating blood, and the product then occasions appearance and discharge of the granules in peptic cells. Because, after histamine injection the granules are produced in the peptic cells to a large extent and then discharged after a long time. Again, by a lesser dose of histamine the discharge will be soon over. Therefore the gastrin which is believed to promote the secretion of gastric juice, must be identified with the decomposition product of histamine.

The authors suggest to name the substance, which is secreted from the mucous membrane of the stomach and stimulates haematogenously production of secretion granules in pancreatic as well as peptic cells, "productin".

文 献.

Abel, J. J. a S. Kubota: On the presence of histamine in the hypophysis cerebri and other tissues of the body and its occurrence among the hydralytic decomposition products of proteins. *J. Pharmacol.* 13 (1919). — **Dale, H. H. a. P. P. Laidlaw**: The physiological action of β -iminazolyethylamine. *J. Physiol.* 41 (1910). — **Edkins, J. S.**: The chemical mechanism of gastric secretion. *J. Physiol.* 34 (1906). — 藤江君夫と松本正彦: 膵分泌の基因に関する細胞学的研究. III. 日組録. 3 (昭27). — 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. 1 (昭25). — II. 日組録. 2 (昭26). — **Gavin, G., E. W. McHenry a. M. J. Wilson**: Histamine in canine gastric tissues. *J. Physiol.* 79 (1933). — **Ivy, A. C.**: The gastrin theory put to physiological test. *Amer. J. Physiol.* 55 (1921). — **Kammerling, E., G. Slezak a. M. I. Grossman**: Effect on acid secretion of topical application of acetylcholine of the mucosa of the fundic portion of the stomach. *Amer. J. Physiol.* 167 (1951). — **Keeton, R. W., F. C. Koch a. A. B. Luckhardt**: Gastrin studies. II—V. *Amer. J. Physiol.* 50, 51, 52 (1919—1920). — **Luckhardt, A. B., S. C. Henn a. W. L. Palmer**: On the specificity of gastrin and pancreatic secretin. *Amer. J. Physiol.* 59 (1922). — 中村三省: 胃腺細胞の分泌機轉に就て. 未発表. — 岡西順二郎: 胃腺細胞の糸粒体及び変粒体に関する研究. I—V. 実験医誌. 16 (昭7); 17 (昭8). — **Sacks, J., A. C. Ivy, J. P. Burgess a. J. Vandlah**: Histamine as the hormone for gastric secretion. *Amer. J. Physiol.* 101 (1932). — 杉島一郎: 胃腺分泌特に胃底腺分泌に関する実験的研究. I—V. 実験医誌. 16 (昭7).

附 圖 説 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. 空腹ラットの胃腺主細胞.

Fig. 3. 全上壁細胞.

Fig. 4. 全上膵細胞. いづれも機能休止像.

- Fig. 5. 豚胃粘膜抽出液注射後 20 分の主細胞. 分泌顆粒多数抱有の例.
 Fig. 6. 全上壁細胞.
 Fig. 7. 全上膵細胞.
 Fig. 8, 9. 全上注射後 40 分の主細胞. 次第に放出過程に入るを示す.
 Fig. 10. 全上. A と B 主細胞. C 壁細胞.
 Fig. 11. 全上膵細胞. 分泌顆粒蓄積著明.
 Fig. 12. 幽門結紮後ゴマ油投与. 30 分後の膵細胞. 分泌顆粒の新生著明.
 Fig. 13. 全上 30 分後の主細胞. 分泌顆粒新生を認める.
 Fig. 14. 全上 1.5 時間後の主細胞. 分泌顆粒は次第に成育するのが窺える.
 Fig. 15. 全上 30 分後の壁細胞.
 Fig. 16, 17, 18. Histamin 皮下注射後 20 分の主細胞. Histamin の濃度により多少異なる像を示すが, いずれも分泌顆粒新生への動態である.
 Fig. 19, 20, 21, 22. 全上 40 分後の主細胞. 次第に分泌顆粒が蓄積せられる. 濃度高きものにあつては一部空胞化が見られる.
 Fig. 23, 24. 全上 20 分後の膵細胞. 分泌顆粒の新生像, 分泌顆粒の蓄積が認められる.
 Fig. 25. 全上 40 分後の膵細胞.
 Fig. 26. Acetylcholin 皮下注射後 20 分の主細胞.
 Fig. 27, 28. 全上 20 分後の膵細胞. 分泌顆粒放出が著しい.

Explanation of Plates.

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

Figs. 1—4. Control. Cells of gastric gland (from fundus) and pancreas of starved rats. Peptic cells (figs. 1 a, 2), parietal cell (fig. 3) and pancreatic cell (fig. 4).

Figs. 5—11 Cells of gastric glands and pancreas of starved rats after subcutaneous injection of extract of the mucous membrane of pig's stomach. Peptic cells 20 min. (fig. 5) and 40 min. (fig. 8, 9 and 10 A, B) after administration. Parietal cells 20 min. (fig. 6) and 40 min. (fig. 10 C) after that. Pancreatic cells 20 min. (fig. 7) and 40 min. (fig. 11) after that.

Figs. 12—15. Cells of gastric glands and pancreas after administration of sesame oil to rats with ligatured pylori. Peptic cells 30 min. (fig. 13) and 1.5 hrs. (fig. 14) after administration. Parietal cell 30 min. (fig. 15) and pancreatic cell 30 min. (fig. 12) after that.

Figs. 16—22. Peptic cells of gastric gland after subcutaneous injection of histamine-solution. In each case production of secretion granules is noted. Figs. 16—18 are cells 20 min. after administration, and figs. 19—22 are those 40 min. after that.

Figs. 23—25. Pancreatic cells after the same administration. Production and accumulation of zymogen granules are positively noted in the cells. Fig. 23 and 24 show cells 20 min. and fig. 25 show cell 40 min. after histamine-injection.

Figs. 26—28. Peptic cell and pancreatic cells after subcutaneous injection of acetylcholin-solution. Fig. 26 is of peptic cell and figs. 27 and 28 are of pancreatic cells, both 20 min. after administration.

藤江.松井論文附圖(一)

藤江.松井論文附圖(二)