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學的研究.

VI. アトロピン注射の影響に就て.

Cytological Studies on the Cause of Pancreatic Secretion.

VI. On the Influences of the Injection of Atropin.

藤江 君夫, 堀尾 幸世, 松井 清孝

Kimio FUJIE, Sachiyo HORIO, Kiyotaka MATSUI.

[昭和28年4月24日原稿受付.]

著者等の一人藤江は, 胃粘膜から出て血行性に膵細胞及び胃腺主細胞の分泌顆粒新生機能を刺激する物質を発見し, 之を“Productin”と名付けた(本誌, 巻3, 頁403. 1952). 又各種の実験によって Productin は胃粘膜表在細胞の分泌物であると考えられること(本誌, 巻4, 頁291), Productin の本態は Histamine 又は之に近い物質であると信じられること並に Productin が分解せられると胃腺主細胞の分泌顆粒放出を促進する物質, 換言すれば胃液分泌亢進を招来する物質, 即 Gastrin (Edkins, 1906)となること(本誌, 巻3, 頁403, 巻4, 頁469)等を次々と明かにした.

著者等は Productin が胃粘膜表在細胞から分泌せられるらしいと言う藤江の成績を更に確実にしたいと考え, 胃液分泌を抑制し Gastrin と拮抗的に作用すると言われる Atropin (Kecton, Koch and Luckhardt, 1920)を用いて検討することを企図した.

従来 Atropin は腺の分泌機能を抑制すると考えられて居たが, 藤江による耳下腺分泌, 町田氏による膵分泌に関する細胞學的研究(解剖誌, 巻24)に見ると, Atropin は腺細胞が分泌物を細胞内より細胞外へ放出する機能のみを抑制するもので, 腺細胞内に於ける分泌物新生の機能には何等の影響を与えないことが明かで, 腺の分泌機能を論ずるには腺細胞の分泌物新生の機能と之を細胞外へ放出する機能とを判然と區別して考えなければならないことが示されて居る. 胃腺主細胞に於ては Productin によって分泌顆粒が新生せられ, Productin が Gastrin に変化すると分泌顆粒が放出せられることは明かであるから, Atropin によって胃液分泌が抑制せられるとすれば主細胞の放出機能も当然抑制せられると言うことになる. 従って

この様な結果に対しては, 1. Atropin が主細胞に直接作用して放出を抑える, 2. Atropin が Gastrin に作用して之を無効にする, 3. Atropin が Productin の分泌を抑制する, の3つの原因を考えることが出来る。

著者等をして言わしむれば, Productin が胃粘膜表在細胞の分泌物であるとするれば, 該細胞は明かに分泌機能を営む腺細胞であるわけであり, Atropin の影響を受けるであらうことは想像に難くない。若し Atropin が Productin の放出されることを抑制するならば, Atropin 注射後は仮令胃腺主細胞や膵細胞に分泌顆粒新生を旺んならしめる様な処置を施しても, 之等細胞には新生機能像は現われない筈であるから, この仮定の真否は容易に実験によって決定され得る。依って著者等は Atropin 注射の影響を膵細胞, 胃腺主細胞, 胃粘膜表在細胞の三者に就て比較検討するべく本研究を始めた。

I. 研究材料と方法.

成熟ラッテを人工基礎食の時間的給食に馴らせた後, 給食 24 時間後の所謂空腹時に次の如き実験を行った。

1. 硫酸 Atropin (0.5mg)一以下 Atp. と省略す一を皮下注射し, 10 分後ゴマ油(1cc)を胃に注入, 30, 60 分, 1.5, 2 及び 3 時間後に取材。

2. Atp. を皮下注射し, 10 分後塩酸 Histamine (0.3%, 1cc)一以下 Hist. と略す一を皮下注射。20, 40 及び 60 分後に取材。

取材はエーテル深麻酔下に心臓より Luna 氏液を注射して生体固定を施し, 次で胃, 膵より小片を摘出, Kolster 氏液に投入固定した。爾後4 μ のパラフィン切片を作成, Heidenhain 氏鉄ヘマトキシリン染色を施した。

II. 所 見.

1. 膵細胞.

空腹ラッテの膵細胞は分泌顆粒を胞体上半部に抱有し, Plastosomen(Pl) は長桿状が主体をなす(Fig. 1)ことは屢々述べた処である。空腹ラッテに Atp. を皮下注射し, 10 分後ゴマ油を胃に注入した場合は, 30 分後(Fig. 2), 60 分一2 時間後(Fig. 3), 3 時間後(Fig. 4)共に著しい機能的動態は見られないことが先づ第一に注目せられる。之等を正常ラッテにゴマ油を注入した後, 30 分より 3 時間に亘って見られる著明な分泌顆粒新生及び放出と比較すると誠に明瞭な相違と言わなければならない。

処が空腹ラッテに Atp. を注射して後更に Hist. を注射したものでは 20 分後(Fig. 5), 40 分後(Fig. 6), 60 分後(Fig. 7)共に Pl. の形態変化は著明で

且分泌顆粒の蓄積も著しく、その像は恰も Hist. を単独注射した場合、或は幽門結紮後ゴマ油を胃に注入した場合の像と全くその軌を一にする。即ち Atp. と Hist. を空腹時に注射すると Hist. のみの作用が現われ、Keeton 等が言う如き Atp. と Hist. が拮抗的關係にある事は腺細胞機能の上には当嵌らない様に思われる。

2. 胃腺主細胞.

空腹時の主細胞は一般に分泌顆粒も空胞も有せず、主として長桿状 Pl. を散在せしめる(Fig. 8).

Atp. 注射後ゴマ油を胃に注入すると 30 分後には Pl. の形態変化、分泌顆粒の蓄積が見られ(Fig. 9), 空腹時の細胞像(Fig. 8)と比較すると可成りの顆粒新生が行われた事を推察することが出来る。処が 60 分後になると Pl. は大部分が長桿状乃至糸状を呈している。而して分泌顆粒を細胞上部に蓄積している細胞もあれば、分泌顆粒の大半が空胞化している細胞もある(Fig. 10). 1.5 時間後も全く同様の状態であるが、2 時間後では細胞は少々萎縮し、空胞化せざる分泌顆粒を抱有する細胞が多い。3 時間後になると分泌顆粒の多くが空胞化し、Pl. は短桿状が主体をなす様になる(Fig. 11).

Atp. 注射後 Hist. を注射した場合は 20 分後に Pl. の著しい形態変化と多数の空胞の出現が認められる(Fig. 12). 之は取りも直さず分泌顆粒の新生が旺盛で且つ新生顆粒の多数が空胞化したものであることは空腹時の所見(Fig. 8)と比較することによって明かである。40 分後には空胞化せざる分泌顆粒を抱有する細胞も多く認められ(Fig. 13), Pl. は繊細ではあるが形態変化に富んで居る。60 分後になると細胞像は多種となり、空胞を多数抱有する細胞(Fig. 14左)から少数の空胞を有するに過ぎない細胞(Fig. 14右)まで各種段階のものが見られると共に、空胞化せざる分泌顆粒を混在して居る細胞(Fig. 14中央)も存する。しかしいずれの細胞に於ても Pl. は長桿状が多く、形態変化は漸次平静にかえりつつあるを思わしめる。

斯る細胞機能像は藤江等が曩に報告した Hist. 注射実験の成績と類似して居り、前述の腺細胞に於けると同様 Hist. 単独の作用による結果と断じて差支えない。

3. 胃粘膜表在細胞.

空腹時の胃粘膜表在細胞は細胞底より核側部に互り巨大な空胞を抱有するものが多く(Fig. 15), 給食後之等空胞は細胞底より排出せられ 1 時間後には殆ど消失し、爾後再び細胞底部に極めて徐々に増加して来ることは既に報告された(本誌, 巻 4, 頁 291). 本実験に於いて Atp. を注射した後ゴマ油を注入すると、30 分後で空胞は多くが消失し、核下部に数個の小型

空胞を有するに過ぎないが, (Fig. 16), 60 分後では却って空胞は増数し (Fig. 17), 15時間後になると更に著しく (Fig. 18), 2—3時間後では概ね空腹時の像に相似する細胞 (Fig. 19, 20) が多い. 之を囊に発表した正常ラッテにゴマ油を注入した時の所見と比較すると, 空胞の放出は短時間で停止し, 爾後は新生, 蓄積が誠に急速且顕著に行われる事が知られ, Atp. によって空胞の放出が抑制された事は疑うべくもないと考えられる.

処が Atp. 注射後 Hist. を注射した場合は 20, 40, 60 分後共この細胞には特別の変動はなく, 空胞の減少或は増加も全く見られず, 細胞は空腹時と同様多数の空胞を抱有したのことが多い (Fig. 21).

III. 考 察.

以上述べた処から明かな如く, 空腹ラッテに Atp. を注射した後ゴマ油を胃に注入すると, 脾細胞, 胃腺主細胞には 30 分後に軽度の分泌顆粒新生が認められるが (Fig. 2, 9), 爾後新生機能は全く平静となる (Fig. 3, 4, 10, 11). 即ちゴマ油の胃内注入後脾細胞及び胃腺主細胞に現われる筈の顕著な分泌顆粒新生は, Atp. を予め注射しておくことによって殆ど認めることが出来ない. Atp. が腺分泌を抑制する事実はよく知られて居るが, 之は Atp. が腺細胞の分泌物放出機能を抑える結果であって, 分泌物新生機能の方は何等影響されて居ないことは藤江や町田氏の細胞学的観察によって明かであり, 又 Atp. 注射後 Hist. を注射すると脾細胞, 主細胞には旺盛な分泌顆粒新生が認められる (Fig. 5—7, 12, 13) ことから肯定出来る. 従って前述の如き Fig. 3, 4 或は Fig. 10, 11 に見る新生停止の事実は Atp. が脾細胞或は主細胞の分泌顆粒新生を直接に停止せしめた結果ではない事は多言を費すまでもない.

ゴマ油を胃に注入した時, 脾細胞, 主細胞に旺盛な分泌顆粒新生が行われるのは胃壁から分泌せられた Productin に基因することは既に藤江が屢々証明している. 故に Apt. 注射によって之等細胞に分泌顆粒新生が行われれないと言うことは即ち Productin が分泌せられない結果であると考えるべきであろう.

此所に於て著者等は Productin の生産箇所と考えられる胃粘膜表在細胞を観察した. 空腹時の該細胞には多数の空胞が抱有せられるが, ゴマ油を胃に注入した場合には急速に減少し, 1 時間後には全く消失してしたが, (本誌, 巻4, 頁291) Atp. を注射した後ゴマ油を注入した場合には空胞は一時減少するかに見えるが再び急速に増加蓄積せられ, 明かに放出の抑制されている事が窺える (Fig. 16—20). この空胞が減少するかに見えるのは

Atp. 注射後ゴマ油を注入して 30 分を経た時であって、此時には膵細胞、主細胞に軽度の分泌顆粒新生の動きが認められる(Fig. 2, 9). 又空胞が再び細胞内に蓄積し始めると思われるのは 60 分後からであり、此時は膵細胞、主細胞には分泌顆粒新生の動きは全く見られず(Fig. 3, 4, 10, 11), 主細胞に於いては新生された分泌顆粒の空胞化が明かに認められる. この所見は藤江の提唱する Productin 説とよく一致し、ゴマ油注入後 30 分までに多少分泌せられた Productin が膵細胞、主細胞の分泌顆粒新生を刺激し、60 分にして既に Productin の分泌が止まると共に、分泌顆粒新生は平静となり、分解せられた Productin, 卽ち Gastrin の作用が主細胞に現われ、分泌顆粒は空胞化せられると解することが出来る. 依って此所に Productin の分泌を行うものは胃粘膜表在細胞であること、Atp. はこの細胞から Productin が放出される機転を抑制することの 2 つが決定的な事実として結論され得る. 斯る事実が生理学的には Atp. 注射後給食しても胃液の分泌は亢進しないと言う観察成績(Keeton, Kosh 及び Luckhardt) となって現われるのであろう. 従って Atp. が副交感神経の末梢を麻痺せしめる作用を有するが故に恰もこれが胃腺細胞に直接作用してその分泌機能(放出)を抑制し、その結果胃液分泌が低下すると言う考え方は大いに再考の余地があると言わなければならない.

著者等が斯く公言し得る根拠は更に他にも存する. 即ち Productin の本態と考えられる Hist. を Atp. を注射して 10 分を経た空腹ラットに皮下注射すると、膵細胞には顕著な分泌顆粒新生が見られ(Fig. 5—7), 胃腺主細胞には顆粒新生と共に之の空胞化及び空胞の減少、即ち放出さへも認められる(Fig. 12—14). 之等所見は藤江の既に明かにした Hist. 単独注射の結果と同じであって、Atp. の作用と考えられるものは何処にも現われていない. 他方胃粘膜表在細胞の空胞は空腹時の状態をそのまま持続している. 即ちこの場合は Hist. (Productin) 及びそれが血行路を循環する間に变化した分解産物、即ち Gastrin の作用は Atp. の存在とは無関係に現われて居り、主細胞には分泌顆粒新生に続いて之が放出が明瞭に認め得る. 故に Atp. が腺細胞の放出機能を抑制すると言うことは Productin の分解産物たる Gastrin によって支配される胃腺主細胞の放出機能にはそのまま受入れる事は出来ない様に思える.

IV. 總括的結語.

Atropin (Atp.) が腺細胞に於ける分泌物放出機能を抑制する事は既に明かな事実であるが、著者等は Atp. を注射した後ゴマ油を胃に注入する実

験を行った処, 膵細胞及び胃腺主細胞では却って分泌顆粒新生が抑制せられるが如くに思われ, 主細胞に於ける放出機能は寧ろ影響されない事を知った. そこで著者等は上記の実験に次で Atp. を注射した空腹ラッテに更に Histamin (Hist) を注射する実験を行い, 両実験に於ける膵細胞, 胃腺主細胞及び胃粘膜表在細胞の三者の微細構造の動態を比較検討した. その結果 Atp. は胃粘膜表在細胞の内分泌機能(放出)を明かに抑制するが, 膵細胞及び胃腺主細胞へは直接抑制的に作用するものではないことが知られた. 従ってこの実験成績から膵細胞及び胃腺主細胞の分泌顆粒新生機能を刺激するホルモン Productin (藤江) の生産せられる処は胃粘膜表在細胞である事が明かとなり, 他方又一旦分泌せられた Productin 及びそれが分解されて生ずる Gastrin (Edkins) の作用, 即ち膵細胞, 主細胞に於ける分泌顆粒新生及び主細胞に於ける分泌顆粒放出は Atp. の存在によって影響されない事実が示された.

Authors' Abstract.

It is well known that atropin controls the discharge of the secretory substance from the gland cell, however the authors have obtained such results as that production of secretion granules in the pancreatic and the peptic cells was controled and its discharge from the peptic cell was not influenced, by the injection of sesame oil into the stomach of the starved rats after the subcutaneous injection of atropin. Then the authors performed the next experiment in which histamine was injected subcutaneously into the starved rats after the subcutaneous injection of atropin, and compared the functional movements of the pancreatic, the peptic cells and the surface cells of the gastric mucous membrane in these two experiments.

According to the results of these experiments, it was made clear that atropin controled the discharge function of the surface cells of the gastric mucosa, but did not effect the pancreatic and the peptic cells directly.

From these results, the facts were demonstrated that the hormone, named *Productin* (FUJIE), which promotes production of secretion granules in the pancreatic and the peptic cells, is produced in the surface cells of the gastric mucous membrane and the actions of secreted *Productin* and *Gastrin* (EDKINS), the splitted product of *Productin*, which are the production of secretion granules in the pancreatic and the peptic cells and its discharge from the peptic cell, are not effected by atropin.

文 献.

Edkins, G. S.: The chemical mechanism of gastric secretion. J. Physiol,

34 (1906). — 藤江君夫: 唾液腺分泌の細胞学的研究. III. 解剖誌. 24 (1949). — 藤江君夫等: 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. 日組録 3 (1952). — IV. Productin と命名したい胃壁ホルモンに就て. 日組録. 3 (1952). — V. Productin の本態に就て. 日組録 4 (1953). — Fujie, K. et al: On the images of endocrine function in the surface-cells of the gastric mucous membrane. 日組録. 4 (1952). — Keeton, R. W. et al: Gastrin studies IV. the response of the stomach mucosa to food and gastrin bodies as influenced by atropin. Amer. J. Physiol. 51 (1920). — 町田久: 膵臓分泌の細胞学的研究. I. 解剖誌. 24 (1949).

附 図 説 明.

附図は同一拡大のもとに Abbe 氏描写器を用いて投影描写した.

Fig. 1. 空腹ラットの膵細胞.

Fig. 2. Atp. 注射後ゴマ油を胃に注入, 30 分後の膵細胞.

Fig. 3. 全上 60 分—2 時間後.

Fig. 4. 全上 3 時間後.

Fig. 5—7. Atp. 注射後 Hist. を注射した空腹ラットの膵細胞. 20 分, 40 分, 60 分後.

Fig. 8. 空腹ラットの胃腺主細胞.

Fig. 9. Atp. 注射後ゴマ油を胃に注入, 30 分後の主細胞.

Fig. 10. 全上 60 分—2 時間後.

Fig. 11. 全上 3 時間後.

Fig. 12—14. Atp. 注射後 Hist. を注射した空腹ラットの主細胞. 20 分, 40 分, 60 分後.

Fig. 15. 空腹ラットの胃粘膜表在細胞. (以下いづれも空胞を多く抱有する例を示す.)

Fig. 16—20. Atp. 注射後ゴマ油を胃に注入. 30 分, 60 分, 1.5 時間, 2 時間及び 3 時間後の胃粘膜表在細胞.

Fig. 21. Atp. 注射後 Hist. を注射した空腹ラットの胃粘膜表在細胞. 20—60 分後.

Explanation of Plate.

These figures are the reproductions obtained with ABBE's apparatus under the same magnification.

Fig. 1. The pancreatic cell of the starved rat.

Fig. 2. The pancreatic cell 30 min. after the injection of sesame oil into the stomach following the subcutaneous injection of atropin.

Fig. 3. Same, 60 min. — 2 hrs. later.

Fig. 4. Same, 3 hrs. later.

Figs. 5—7. The pancreatic cells of the starved rats, atropin then histamine were injected. 20, 40 and 60 min. later.

Fig. 8. The peptic cell of the starved rat.

Fig. 9. The peptic cell 30 min. after the injection of sesame oil into the stomach following the subcutaneous injection of atropin.

Fig. 10. Same, 60 min.—2 hrs. later.

Fig. 11. Same, 3 hrs. later.

Figs. 12—14. The peptic cells of the starved rats, atropin then histamine were injected subcutaneously. 20, 40 and 60 min. later.

Fig. 15. The surface cells of the gastric mucous membrane of the starved rats. (Following cells are the instances containing many vacuoles.)

Figs. 16—20. The surface cells 30, 60 min. 1.5, 2 and 3 hrs. after the injection of sesame oil into the stomach following the subcutaneous injection of atropin.

Fig. 21. The surface cells of the starved rats, atropin then histamine were injected. 20—60 min. later.