脾臓の全剔時に於ける脳下垂体細胞に就て.*

On the Cells of Hypophysis after a Total Pancreatectomy.

ツジ マサル
辻 甲 Masaru TSUJI.

(昭和30年3月29日原稿受付.)

Houssay (1930) の脾剔糖尿犬に於ける下垂体前葉剔出の実験に端を発し、続いて Hoffman (1931) によって前葉抽出液に脂肪肝惹起作用のある事が報告され、更に Mackay (1937) 等により前葉抽出液の該作用が副腎剔出によって抑制せられる事を見出された一連の研究から、下垂体前葉と副腎が肝臓における脂肪代謝に重要な役割を演ずる事が明らかにされた。一方 Hoffman は前葉の抽出液に ketogenic action のあることに注目し、この作用もまた副腎剔出にて抑制されることを Mackay は報じ、この事から下垂体前葉と副腎とは糖代謝にも関係のあることが首肯される。以上諸氏とは別に余は副腎皮質機能が肝細胞に於ける脂肪及び恐らくは糖代謝にも密接な関係を有する事を、脾の部分切除並に全剔出実験によって組織学的に証明し得た (前篇参照)。ここに於いて余は必然的に脾全剔出時の下垂体前葉機能を細胞形態学の面から検索するの要を感じ、あえて本研究を企てた所以で、これによって肝細胞に於ける脂肪並びに糖代謝と、下垂体副腎皮質系の関係を明かにせんことを期した。

I. 研究材料と方法.

叙上の目的を達成せんがため、篇2と同様の条件下にて犬の脾臓を全剔出し、第1群は、術後1, 3, 5, 7日、第2群は術後毎日新鮮な牛の脾臓を 35g/p. kg 飼料に混じて与え、脂肪肝発生を防止しつつ長期に亘って飼育し、1, 3, 5, 7, 10, 20日、1, 3月、を経てエーテル深麻酔のもとに下垂体を剔出した。而して組織標本作製に当っては前篇記載のほか、吉岡の報告による所謂脾剔細胞を追試する目的を以て特に Alcohol 固定、Nissl 染色法を付け加えた。

* 本論文の要旨は昭和28年4月、第53回日本外科学会総会、及び昭和29年4月、第27回日本内分泌学会総会並びに昭和29年5月、第54回日本外科学会総会に於ける宿題演説「脾切除」内に発表せられた。

II. 自家所見

下垂体前葉細胞については古来多数の業績を見るが、その微細構造を精細に観察したのは高島（1928）で、氏は細胞形態学の見地からこれを第1、第2及び第3型に分類している。余もまた追試の結果氏の分類に従うのを妥当と認めた。以下余の所見を述べるに当っては、高島と重複の憾なしとはしないが、記述に便する為め、先ず対照所見を略述し、然るのち余の実験成績にうつらう。

A. 対照所見

第1型細胞。細胞は概ね球形或は卵円形で、胞体内には殆んど常に特有の濃染性小顆粒を有する。これら顆粒はその染色性からミトコンドリアとの弁別困難で、従ってミトコンドリア性の顆粒或は顆粒状ミトコンドリアと推定する。而してその抱有量は甚だ種々で、僅少のものでは細胞は小型であり、顆粒を以って充満するものは比較的大型である。而してこれら顆粒豊満細胞はこの種細胞型としては典型的のもので、数も甚だ多いが、更に精細に観察する時には顆粒に混じて少数の淡染顆粒、或は小空胞を有するものを見る。この小空胞の顆粒とは大きさのみならず、数量的にも関係があり空胞の多いものでは顆粒が少なく、顆粒の多いものでは空胞は少ない。かくて甚だ多様な構造像を現呈するが、これらは畢竟細胞機能の刹那的時期を表現するものと考えられる故、これらを互に連繫すればここに細胞の機能様式を形態学的に立て上げることが出来る訳である。この観点に立って各種構造像を見る時には、顆粒は増数して遂に胞体を満たす一方には、染色性が減じて空胞質と化し、後者が細胞外に放出されて再び旧の小型細胞で、而も比較的大型の核を有する状態にかえる。即ち第1型細胞は上記の如き構造変化を反復して機能を営為する細胞型であると考えられる。而してこの細胞は従来組織学者から、酸好性細胞と言われたもので、正常時には顆粒で胞体を充満しているのが殆んどその大半を占めていることは、空胞化、ひいては空胞質放出の極めて緩徐なことを物語っている。

第2型細胞。前者と異なり細い或は少々太い糸状乃至桿状体を有するのを特徴とする。この染性物がミトコンドリアであることは疑を容れないが、このものもその在り方によって種々な構造像を呈する。即ちミトコンドリアが極めて少なく、第1型の小型細胞に類似の大きさを有するものは僅かで、多くの細胞は原形質に富んで比較的大型で、ミトコンドリアは或は疎に、或は密に配列し、またその形は糸状から桿状に至る種々の長さと太さを持っている。そのほか顆粒を混ざるものもあって、仔細に観れば

構造が甚だ多様であることがわかる. 特にミトコンドリアに混じて小空胞を有するもの, 而もこの空胞は顆粒と略々等大で顆粒実質が空胞質に變じたと思えるものも少くない. 一方小顆粒が連なって連珠状をしたものもある. かくて多種多様な構造像を現呈するが, これらを連繫する時には, 第1型細胞とは異なる構造變化を反復する細胞型であることが推定される. 即ち, 糸状乃至桿状のミトコンドリアから小顆粒が遊離し, 後者は僅かに増大し, 更に空胞化して胞体の一部に泡沫像を呈する. これに次いで空胞を殆んど有することのない時期を経て, 再びミトコンドリアの増数, 次で顆粒新生に入る. 而して本細胞型は従来 of 塩基好性細胞であり, また主細胞の一部でもある. なお正常時には糸状乃至桿状のミトコンドリアを抱有する稍々大型の細胞が最も多い分布を示し, 放出または放出前期と思われる細胞の少ない事は第1型細胞と同様である.

第3型細胞. この細胞は核は小さく, 且つ原形質に乏しく, しかも, 細胞境界の判然としないものが多い. 以上の特徴から本細胞は従来 of 主細胞に一致するが, このものと前記の第1型及び第2型との間には種々な移行型の存在が認められる事から, 高島に賛して余もまた此等2型細胞の補充をなすものではないかと思考する.

B. 脾全剔時の所見.

術後すでに1日より前葉細胞の微細構造に變化を認める. 而もそれは第1, 第2型細胞に現われるが, 正常時に認めたものの範囲を出でない. 従ってここには文献に掲げた高島の附図を参考とし, これに準拠して記述を進めよう.

第1型細胞.

脾の全剔後1日で早くも濃染顆粒は減少を来し, 従って本細胞型の減少を思わしめる. このとき核の多くは淡調であるが, 一部に濃縮するものも認められる. また屢々細胞核の直接分裂像と推察されるものも出現する. さてこの顆粒減少は術後3日で更に著明となり, 他方には胞体の一部に泡沫様構造を呈するものが多くなる. そのほか濃縮核または核の分裂像が稍々増数する. かくて5日を経過したものでは淡染顆粒を有する細胞が極度に少く, 半面には明視性空胞を有する細胞が著しく増数している. 併し一方には細胞は濃縮して星状を呈し, また核及び胞体が暗調を示して脱落段階を思わしめるものが sinusoids の附近に多数散在するのを認める. 以上の如く脾全剔後5日迄は第1型細胞に於いて顆粒の減少, 泡沫様構造を有するものの増加が著明であり, 一見して術前と様相を異にする.

次いで7日に至れば、前記の萎縮暗調細胞は更に増数し、他面には明視性空胞で胞体を満たす細胞もまた増数する。このことは第1型細胞の活動を物語っている。然るにこの頃には肝細胞に於ける脂肪沈着も甚だ高度で、全剔犬の殆んどは斃死するのを常とする。

第2型細胞.

前細胞型に比し著しい変化を呈する。即ち術後1日に於て已にミトコンドリアは太く且つ短かい桿状を呈し、これらが胞体内に散在し或は核の周囲に集合し、典型的の構造を示す第2型細胞は減少している。このようなミトコンドリアの変化は3日を経過したものでは更に高度となる半面には、泡沫像を呈する大型細胞が増数する。このもののミトコンドリアは粗大顆粒状か、または微小顆粒状で、これに短棒状体が混在する。

この傾向は術後5日にて愈々強く現われ、従って一般組織像も益々複雑となる。即ち術前認めない大型細胞、しかも胞体には空胞形成が著明で高度の泡沫像を呈する細胞が多数に出現する。而してこのような泡沫像が高度の分泌瀦溜を物語っていることは、前記の対照所見から推察される。かくて7日後も此の種細胞は依然多数に現われているが、犬が死の転帰をとることは前記のようである。

第3型細胞.

術後は量的に多少の動きを示す。即ち術後3日頃から減少を始め、第1、第2型細胞への移行を示すものが多くなり、其後は定型的な第3型細胞は殆んど認められない。

C. 脾全剔後に生脾投与.

術後7日前後に全剔出犬は高度の脂肪肝を起して斃死するから、これを防止する目的にて生脾を投与したところ長期間の飼育に耐え、ひいては前葉組織像を長期に亘り観察し得たが、その変化は日数の経過に伴い漸次正常所見に復するを認めた。

第1型細胞.

非投与例と同じく術後1日で濃染顆粒豊満の細胞は減少を示し、半面には淡染顆粒の増加するのを認めた。一方濃縮核及び核分裂像も出現する。更に3日後にても濃染顆粒の減少は依然続き、また淡染顆粒の空胞化による泡沫様構造を胞体の一部に示す細胞が多数出現する。なお核分裂像もこれに伍して散見される。かくて5日ともなれば弱廓大の附図1、及び強廓の附図2に示す如く、濃染顆粒を有する細胞は極めて寥々で、泡沫像を呈するものの増加が非常に顕著である。そのほか濃縮暗調細胞も多数認めら

ること等は、術後生腺投与を行うも、第1型細胞には未だその影響の現われないことを示している。

然るに7日に至れば、泡沫様構造を呈する細胞の間に少数ながら顆粒の新生を思わせる細胞が出現して来る。この顆粒新生細胞は漸次増数するものの如く、10日を過ぎたものでは顆粒にて充満の細胞も増数する半面には、泡沫様構造を現呈する細胞が減少する(図3と4を参照)。以上の所見から生腺投与は漸くこの頃より第1型細胞の構造、ひいてはその機能に影響を与えることが推定される。而もそれは放出、または放出前に前記の細胞の減少することで、正常に近づく事を暗示しているが、更に一步を進めるのは1月を経過する頃からで(図5と6参照)、3月後に至れば濃染顆粒で豊満した細胞が大半を占め、術前と殆んど区別困難となる。

第2型細胞.

術後生腺投与を行うも初めは非投与例と同じく著しい変化を呈する。即ち早くも1日に於て典型的な細胞は減少を示し、ミトコンドリアは太く且つ短くなり、これが或は胞体内に散在し、或は暗調核の周囲に集合するものが入乱れている。かくて3日をすぎれば胞体が稍々暗調で、ミトコンドリアが顆粒状を呈するもの、または顆粒状乃至短桿状を呈し、胞体の一部に泡沫様構造を呈する大型細胞が出現して来る。而して5日ともなれば一方には大型細胞、しかも空胞形成が著しく、泡沫像の顕著に現われる細胞が多数に混在する半面、第3型細胞からの移行を思わせる小型細胞の少数認められることは、本細胞型の活動を暗示している(図1と2を参照)。然るに10日を経たものでは大型の空胞化細胞は幾分減少傾向を示し、これと反対にミトコンドリアは比較的細い桿状を呈し、胞体に小型空胞を有する細胞が数多く認められる(図3と4を参照)。この傾向は1月を経過する頃より愈々高度に現われ、一方には術前に大部を占めた細胞、及び術後増加した暗調核の周囲に短桿状ミトコンドリアの集合した細胞が増加して、組織像は著しく変化に富む(図5と6を参照)。かくて3月後にも種々雑多な細胞が混在しているが、殆んど術前に近い組織像を呈する様になる。

第3型細胞.

術後3日頃になれば本細胞は減少し、7日頃には殆んど認められないことが多い。然るに10日後になれば再び散在性に現われ、1ヶ月後で術前の分布状況に帰える。

附 言.

本実験に際し後葉に術前には全く認め得ない特殊細胞の出現を見た。即ち卵円形核を中心とし、これを囲んで nissl 染色にて metachromasy を呈する小顆粒が胞体を埋めている。この者は脾全剔後20日頃に於てのみ認め、この期を過ぎれば再び消失するものの様である。余は顆粒の染色性からこの細胞を恐らくは吉岡の言う脾剔細胞であろうと信ずる。

III. 総括と考察.

下垂体の前葉細胞は胞体内の主成分としてミトコンドリア、顆粒及び空胞を抱有し、之等の分布は多種多様であるが、その性状によって前葉細胞を第1、第2及び第3型に分類すべきであるとは先輩高島の既に報告したところである。余はこれに拘泥することなく先ず対照犬を精検し、次で実験に移ったが、全例に於いて同氏の類別を肯定する結果に到達したため、これに依って余の得た所見を総括する。

犬について脾の全剔出を行えば、前葉細胞の構造に著明な変化が現れる。即ち第1型細胞にあっては、濃染顆粒にて豊満の細胞は早急に減少を始め、従って典型的第1型細胞は減少する。併しその半面には泡沫様構造を呈するものが多くなる。而してこの変化は早くは術後1日で現われるが、5日ともなれば愈々顕著で、空胞の多い明調細胞が頓に増加する。但し一部には胞体が萎縮し星状を呈するものが現われ、脱落への過程を思わしめるものがある。またこれを裏付けるかの如く正常時には容易に見られない核分裂像に屢々接する。以上の変化から第1型細胞は脾の全剔出によって衝撃を受けたことは明かで、而もそれは正常時の様式に則り、機能が高まっていると察せられる。

次に第2型細胞を観るに、このものもまた、細胞本来の性質を保ちつつ変化を起す。即ちミトコンドリアは肥厚し、更に顆粒化し、また空胞質と化して術後5日頃には泡沫像を呈する細胞が殆んどを占める。従ってこの細胞型もまた正常時の様式より脱する事なく機能亢進像を呈する。而も第2型細胞は前記第1型よりも更に高度の影響を受けていると推定される。なお両型の変化に呼応するかの如く、第3型細胞の減少することは、愈々高島の所見を立証するものと認める。

以上の全剔にては7日以上を観察は殆んど不可能に近いから、この時に現われる脂肪肝を防止して長期の観察に耐えしめて下垂体との関係を追及するため、牛の生脾を剔出後毎日飼料に混じて与えた。然るところ犬は斃死を免がれたが、初めは非投与例と同じような変化が前葉細胞に現われ、

生腺投与の影響は認めなかった. 併し7日頃からは第1, 第2両型細胞に於いて泡沫様構造を呈する細胞減少の兆が現われ, 他面では第1型に特有の濃染顆粒新生が散見し, 第2型にミトコンドリアの桿状化が認められる. かくて術後10日を経たものでは両型ともに典型的構造を有する細胞が出現し, 一方には泡沫細胞が更に減少する. これらは正常時への復帰を物語るもので, 術後3ヶ月を経たものでは殆んど正常との差異を認めない. 以上の経過に略々準じて第3型は初め減少の一途を辿り, 後には再び出現する.

最後に後葉に於て認めた特殊細胞について一言しよう. これは alcohol 固定, Nissl 染色にて metachromasy を呈する顆粒を抱有する大型細胞で, 吉岡の腺細胞に比較すべきものであらうと考えるが, 僅かに術後20日の犬に見たのみで, またこの種細胞の内部構造に格別の興味を感じ, 努めたが遂に適正な所見を得るに至らなかった事を遺憾とする. 併し腺剔が後葉にも何かの影響を与えることの一証左と考え, 後来の研究に待つ.

以上述べた下垂体前葉の細胞変化及び前篇に報告した副腎皮質の細胞変化が, 大野の肝細胞における糖及び脂肪代謝所見と時期的に一致している事は, 腺と下垂体副腎皮質系が密接な関係を有している事を細胞学的に立証している許りでなく, 下垂体副腎皮質系が肝細胞の脂肪或は糖代謝面に重要な役割を演じている事を証明している.

IV. 結 語.

1. 犬について腺全剔出を行えば, 下垂体前葉の細胞構造は早急に変化を起し, 5日で極めて顕著となる. この変化は生腺を与えても現われるが, 7日頃から漸次回復に向い, 2月にて殆んど正常に帰える. 従って下垂体の前葉は糖及び脂肪代謝面に於て肝と関係の有る事が窺われる.

2. 腺全剔時の細胞変化は, 第1型及び第2型細胞に於て活動型が増数し, その半面第3型細胞は減少し, 殆んど消失する. なおこの変化は第1型よりも, 第2型に於いて著明に認められる.

3. 腺全剔出後の下垂体前葉の組織変化と, 前篇における余の所見, 即ち副腎皮質束状層の細胞変化とが時期的に殆んど一致している事は, 下垂体と副腎皮質が密接な関係を有し, 両者が下垂体副腎皮質系として肝細胞の脂肪及び糖代謝に一連の重要な役割を演ずる証左と考えられる.

4. 腺全剔出後, 下垂体後葉に於いて metachromasy 性顆粒を有する細胞の出現する事は, 腺と下垂体との関係を更に密接なものとする証左を与えたと考える.

稿を終るに臨み、終始懇切なる御指導と御校閲を賜った恩師高木教授並びに大野博士の御援助に深く感謝致します。

Author's Abstract.

This study was started by HOUSSAY in 1930, when he was extirpating the anterior lobe of the hypophysis from diabetic dogs after pancreatectomy, which was followed by HOFFMANN in 1931 who found the fact that the extract from the anterior lobe had an action to cause fat liver. In 1937 MACKAY found that by extirpating the adrenals, the action that produces fat liver was suppressed. From this series of studies it was made clear that the anterior lobe of the hypophysis and the adrenals played an important role in fat metabolism of the liver. Furthermore, MACKAY reported that the extract from the anterior lobe have a ketogenic action and this action, too, was suppressed by the extirpation of the adrenals. And it can be understood that the anterior lobe of the hypophysis and the adrenals also have relations with sugar metabolism. Apart from the upper stated facts, the author was able to prove histologically from experiments where the pancreas was removed partially or totally that fat and probably sugar metabolism in liver cells have an intimate relationship with the adreno-cortical function (See previous chapter). From these facts the author had to come to a conclusion that there was a need to study the anterior lobe of the hypophysis from a cyto-morphological standpoint at the time of total pancreatectomy. And from this study the author tried to clear the relationship between fat and sugar metabolism with the hypophysis- adrenocortical system. In preparing the materials, the animals of the first group received 35 g/kg of raw pancreas mixed in their diet on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after total pancreatectomy, while those in the second group had it mixed in their diet every day after operation. Then, after the 1st, 3rd, 5th, 7th, 10th, 20th days, 1 and 3 months after the operation the hypophysis was removed and histological specimens were made as in the previous chapter. And following results were obtained.

1. When total pancreatectomy was performed on dogs there was an early structural change in the anterior lobe of the hypophysis and this change was most prominent on the 5th day after operation. This change appeared despite that raw pancreas was added to the diet, but it gradually recovered from the 7th day on and after the 2 months it was back to its nearly normal state. Therefore, it can be presumed that the anterior lobe of the hypophysis have relations with fat and sugar metabolism in the liver.

2. The cytological change at the time of total pancreatectomy was that there was an increase of active cells among the 1st and 2nd type

cells. Contrary to this, the 3rd type cells showed a decrease and at times nearly disappeared. These changes were also more obvious in type 2 cells than in type 1 cells.

Histological changes seen in the anterior lobe of the hypophysis after total pancreatectomy and the author's findings in the previous chapter, that is, cytological changes in zona fasciculata of the adrenal cortex appeared both at about the same time, which means that the hypophysis and the adrenal cortex have intimate relations with each other. And it is thought that this will prove that both of them as factors in the hypophysis adrenal cortex system plays a series of important parts for fat and sugar metabolism in the liver cells.

4. The appearance of cells with metachromatic granules in the posterior lobe of the hypophysis after total pancreatectomy could be thought that it means there is a further intimate relation between the pancreas and the hypophysis.

文 献

- Best, C. H.**: J. Physiol. 92 (1938) P. 91. — **Cowdry, E. V.**: Special cytology. Vol. 2. Sect. 23. 1932. — **Hoerr, N. L.**: Anat. Rec. 66 (1936). P. 317. — **Hoffman, M. M.**: J. biol. Chem. 1931. — **Hoffmann, J. J. a. A. Mamelok**: Arch. pediatr. 63 (1946) P. 391. — **Houssay, B. A.**: Pflügers Arch. 227 (1931) S. 664. — **Houssay, B. A.**: Ppflügers Arch. 123 (1936). S. 497. — **Houssay, B. A.**: Endocrinol. 30 (1942). P. 884. — **Horvai, L.**: Erg. inn. Med. 58 (1940). S. 417. — **本庄一夫**: 臨牀外科. 9 (1954). 号 5. — **伊藤正雄**: 日新医学. 37 (1950). 号 1. — **井上 硬**: 日本内分泌会誌. 6 (1954). 号 3. — **Janes, R. G.**: J. Physiol. 145 (1946). P. 538. — **河原節等**: ホルモン臨牀. 1 (1953). 号 6. — **Long, C. N. H.**: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 36 (1937). P. 553. — **Mackay, E. M.**: Amer. J. Phys. 118 (1937). P. 525. — **松浦篤実**: 内分泌学の新動向. 1954. — **都尾幸男**: 大阪大学医学会 (演). 1955. — **中尾 健**: 副腎皮質ホルモン. 1952. — **大野良雄**: 日本外科誌. 1951. — **大野良雄**: 日本外科誌. 1952. — **王子喜一**: 日本内分泌会誌. 28 (1952). 頁 73. — **王子喜一**: 最新医学. 7 (1952). 頁 994. — **岡野哲吾**: 東京慈恵医会誌. 66 (1952). — **阪口 弘**: 成医会誌. 65 (1951). 号 3. — **篠原 愿**: 成医会誌. 65 (1951). 号 3. — **佐藤陽一**: 成医会誌. 66 (1951). — **佐藤春夫**: 東京慈恵医会誌. 66 (1951). — **末吉雄治**: 生化学誌. 23 (1951). 号 2—3. — **鈴木 勝**: 東京慈恵医会誌. 66 (1952). 号 4. — **鈴木礼三郎**: 日本外科学会. 第54回宿題報告要旨. 1954. — **高島俊治**: 解剖誌. 1 (1928). 号 3. — **高島俊治**: 解剖誌. 2 (1929). 号 3. — **高島俊治**: 解剖誌. 2 (1929). 号 4. — **竹田正治**: ホルモン法と臨牀. 2 (1954). 号 3. — **八牧力雄**: 外科学会誌. 14 (1954). — **山田政法**: 日本内分泌会誌. 1954. — **吉岡 一**: 臨牀外科誌. 7 (1952). 号 11.

附 図 説 明.

脳下垂体前葉細胞の顯微鏡写真. Levi 氏液固定, 鉄ヘマトキシリン染色.

- 図 1. 膵全剔後に生膵 5 日間投与. $\times 500$.
図 2. 膵全剔後に生膵 5 日間投与. $\times 1000$.
図 3. 膵全剔後に生膵 10 日間投与. $\times 500$.
図 4. 膵全剔後に生膵 10 日間投与. $\times 1000$.
図 5. 膵全剔後に生膵 1 ヶ月間投与. $\times 500$.
図 6. 膵全剔後に生膵 1 ヶ月間投与. $\times 1000$.

Explanation of Plate.

The specimens of the cells in the anterior lobe of the cerebral hypophysis were fixed with LEVI's solution and then stained with iron hematoxylin solution for microscopic photographs.

Fig. 1. Raw pancreas given for 5 days after total pancreatectomy. Microscoped $\times 500$.

Fig. 2. Raw pancreas given for 5 days after total pancreatectomy. Microscoped $\times 1000$.

Fig. 3. Raw pancreas given for 10 days after total pancreatectomy. Microscoped $\times 500$.

Fig. 4. Raw pancreas given for 10 days after total pancreatectomy. Microscoped $\times 1000$.

Fig. 5. Raw pancreas given for 1 month after total pancreatectomy. Microscoped $\times 500$.

Fig. 6. Raw pancreas given for 1 month after total pancreatectomy. Microscoped $\times 1000$.

1

2

3

4

5

6