家兎の下垂体前葉に認められる神経分泌顆粒 について.*

On the Neurosecretory granules in the Anterior Pituitary Gland of Rabbits.

岡田 正雄 Masao OKADA.

〔昭和30年4月8日原稿受付.〕

Bargmann (1949) 以来神経分泌現象の面から視床下部・下垂体系が種々再検討され、最近では従来の後葉ホルモン様作用物質は視床下部の2-3の神経核で生産され、これが視床下部・下垂体神経束に沿って後葉に輸送されると考えられるようになった。このように神経分泌現象による視床下部と下垂体後葉との関連性は、原則的には明かになったと思われるが、下垂体前葉とどのような機能的或は形態学的関連を持っているかに就いては未だ決定的の知見がない。殊に最近では、前葉の分泌機能は自律神経線維に依って直接支配されるのではなく、寧ろ視床下部で造られる生理的活性物質によって左右されるという見解が有力になって来たので、私はこの見地から、神経分泌顆粒と前葉との関係を形態学的に追求し、視床下部による前葉支配の機構を推知し得る興味ある所見を認めたので報告する。

I. 実験材料と方法.

成熟雄性家兎（20匹）の1群を Bouin 氏液或は Zenker-Formol 液で生体固定し、他の1群は空気栓塞で死亡せしめて後、直ちに漏斗及び下垂体茎と共に下垂体を摘出し、更に Bouin 氏液で1-2日間再固定した。次に所定の操作で矢状断による6 μ のパラフィン連続切片となし、Halmi 氏法 (1952) の変法により染色標本作製した。この場合微細な分泌顆粒を追求し易いように抗染を出来るだけ淡くした。

II. 自家所見.

1. 漏斗及び下垂体茎を経て隆起部とこれに接する前葉に至る経路.

漏斗及び下垂体茎の外層部とこれに接する隆起部には、極めて豊富な毛細血管網があり、この血管網より漏斗及び茎内に深く特殊血管が入り込み、

* 本論文の要旨は昭和30年4月 日本解剖学会総会で追加発表した。

これらによって所謂下垂体門脈系の第1次ループが形成されているが、ここから発した血管群は前葉内に深く浸入して第2次ループを形成している。

大小種々の所謂神経分泌顆粒は、漏斗及び下垂体茎では視床下部・下垂体線維束に沿って後葉まで多数連っているが、その一部は上記門脈系の第1次ループに属する毛細血管の周囲に、微細顆粒又は滴状となって密集している (Fig. 1 と 3)。同時に又一部の微細顆粒は、特殊血管内に大きい丸い

Fig. 1. Sagittal section through the pituitary stalk showing the numerous neurosecretory granules entered into the perivascular spaces of the hypophyseal portal system. **H** the hypothalamo-hypophyseal neurosecretory tract, **P** the clustered capillaries of the portal vessels, **T** pars tuberalis. ca. $\times 250$.

膠様滴となって入っているものや (Fig. 2)、或は微細顆粒のまゝで多数入っている場合もある (Fig. 3)。殊に後者の顆粒は、特殊血管の一方の管腔 (多分輸出管と思われる) にのみ認められ、しかもこの血管が漏斗或は茎部から隆起部に入るに従って、その顆粒の染性も漸次弱まっている。又前葉内部の門脈血管内には淡染性の大きい膠様滴もみとめられることがある (Fig. 4)。この様な像から下垂体茎部で滲出した神経分泌顆粒の一部は、

Fig. 2. Sagittal section through the hypophyseal stalk showing the neurosecretory fibers and the colloid-like neurosecretory substance in the primary capillary loops of the hypophyseal portal vessels. **H** the hypothalamo-hypophyseal neurosecretory tract, **P** the primary capillary loops of the portal system. ca. $\times 500$.

Fig. 3. Sagittal section through the pituitary stalk showing the numerous neurosecretory granules in the primary capillary loops of the hypophyseal portal vessels. **H** the hypothalamo-hypophyseal neurosecretory tract, **T** pars tuberalis. ca. $\times 500$.

Fig. 4. Sagittal section of the frontal part of the pars distalis showing the colloid-like substance in the portal system. ca. $\times 250$.

特殊血管か或は茎外層部の毛細血管周囲より血液内に排出され、次第に隆起部から前葉内に送られるものと思われる。

又漏斗及び下垂体茎の外層部の毛細血管周囲に集った顆粒群の一部は、この血管壁に沿ってその走行に従い、隆起部から前葉内に侵入し次第に消失するが (Fig. 1 と 5), 時には消失することなく前葉の内部に深く入り込んでいる場合もある (Fig. 6). このような像から神経分泌顆粒の一部は恐らく、格子線維系で出来た門脈系の Virchow-Robin 氏腔 (佐野 1955) 内を流れて前葉に入るものと思われる。更に隆起部とこれに近い前葉

Fig. 5. Sagittal section through the pars tuberalis showing the neurosecretory granules along the portal vessels which run from the infundibulum towards the pars distalis. **T** the upper part of pars tuberalis, **P** the clustered capillaries of the portal system. ca. $\times 300$.

の腺細胞間隙内に、同じ染色性の微小顆粒が点線状、連珠状又は散在的に入り込み、屢々やゝ大きな滴状を形成しているものもある (Fig. 7). この様

Fig. 6. Sagittal section through the frontal part of the pars distalis showing the fine granules in the perivascular spaces. ca. $\times 750$.

Fig. 7. Sagittal section through the frontal part of the pars distalis showing the fine neurosecretory granules in the intercellular spaces of the anterior pituitary gland. ca. $\times 750$.

な顆粒は腺細胞内には全く認められないし、腺細胞によって分泌される所見も、更に又前葉の3種の細胞のどれかと特に形態学的に関係があると思われる像を認めなかった。尚其の量は漏斗及び下垂体茎から遠ざかる程減少を示している。この様な所見から、腺細胞間隙に認められる顆粒は矢張り漏斗又は下垂体茎から侵入したものと思われる。(Fig. 8のa).

Fig. 8. Scheme of a median section through the hypophysis of a rabbit showing the neurosecretory pathways from the hypothalamo-neurohypophyseal system to the anterior pituitary gland. **HS** pituitary stalk, **NR** pars nervosa, **PT** pars tuberalis, **PD** pars distalis, **PI** pars intermedia, **a, b, c** the neurosecretory pathways to the anterior pituitary gland.

2. 下垂体茎外層部より直接前葉中心部に入る径路.

発生学的に異なる下垂体茎と後葉, また隆起部と中間葉の間には, 本質的に軟膜に由来する複雑な結合組織があるが, 家兎ではこれが門脈系の血管の一部を伴い, 1つの層をなし隆起部と中間葉との間を前葉の中心部に向い進入している. 神経分泌顆粒はこの結合組織の門脈血管内に, 屢々ほゞ連続的に認められるし, 又この結合組織の周囲にある腺細胞間隙にも, 1. の場合と同様に連珠状, 点線状或は散在的に侵入している像が認められる. このことから神経分泌顆粒の一部は門脈血管の一部を介して直接前葉中心部の細胞間隙に送られるものとする (Fig. 8 の b).

3. 下垂体後葉より中間葉を経て前葉に至る径路.

多数の微小顆粒と少数の小滴状顆粒は, 後葉より点線状或は連珠状をなして連続的に中間葉に入り, その腺細胞間隙に浸潤している. ところがこの顆粒の一部は, 更につゞいて中間葉に接する前葉内にも侵入し, 中間葉と同様にこゝでも連珠状, 点線状或は散在的に前葉腺細胞間隙に入り込んでいる (Fig. 9). この場合中間葉と似て血管内を運ばれて来た像はなく, 寧ろ細胞索間の間質結合組織を介して侵入し, 次第に各腺細胞間隙に滲透しているように思われる. この顆粒の分布は中間葉に近接する部位に最も多く, 離れるに従って次第に減少し消失する. 矢状断切片でみると, 下垂

Fig. 9. The fine granules which entered from the posterior lobe to the pars distalis via pars intermedia, are found in the intercellular spaces of the anterior pituitary gland.
ca. $\times 300$.

体の最尾端部は前葉と中間葉との境界がやゝ不明瞭であるが、顆粒の前葉内侵入量はこの部分に最も著明である。この顆粒は又前記と同様に矢張り腺細胞体内には認められず、腺細胞によって分泌される所見も、或は又前葉の3種の細胞のどれかと特に形態学的に関連のある像をも認めなかった。このことから前葉の尾側部には後葉より中間葉を介して各腺細胞間隙に侵入しているものと考え（Fig. 8のc）。

上記のすべての所見は全例の所見を総合して記載したのであって、単に1例だけで総ての径路を認め得るとは限らない。殊に血管内の顆粒は生体固定を施したものでは比較的認め難い。

III. 総括と考察.

視床下部下垂体系の神経分泌顆粒は種々の径路で前葉内に入るようである。即ち前葉の吻側部には漏斗及び下垂体茎部より門脈系の血管内或はその脈管外通液路を通して入り、前葉の中心部には茎外層部から前葉内に入る太い結合組織内の門脈系血管を介し、前葉の尾側部では後葉より中間葉を通して各々その部の腺細胞間隙に侵入している。前葉内に認められる顆粒は茎部或は中間葉から離れるにつれて減少を示す。又前葉内のこの顆粒は腺細胞体内に認められず、又腺細胞によって分泌される所見も、或は又3種の腺細胞のどれかと形態学的に特別に関連した像も認めなかった。

視床下部から下垂体後葉に走る神経分泌線維は、漏斗及び下垂体茎部で門脈系 (Popa と Fielding 1930, Wislocki と King 1936) の第1次ループに属する血管群に密接し或は迂曲して走るが (Palay 1953, Benoit と Assenmacher 1953), 屢々血管壁に混入するものや (Bargmann 等 1950), 血管壁に終るものもある (Green 1951, Palay 1953, Dawson 1953). 而もこの分泌顆粒は丁度後葉内の血管周囲に認められるように, この部の血管周囲にも多数集っていることが明かである (Benoit と Assenmacher 1953, Shimazu 等 1954, Imai 1954). この様な所見から最近では, 神経分泌顆粒の一部は恐らく下垂体茎で門脈系の第1次ループに入るものと推定されているが, 私は明かに排出されている像を認めた.

ところが上記門脈系の血流については, かつて云われた様な前葉より視床下部への上向き (Popa と Fielding 1930) ではなく, 寧ろ視床下部より前葉への下向きであるとされている (Wislocki と King 1936, Green と Harris 1949, Green 1951, 大藤 1953). 私は特殊血管内に入った微小顆粒が次第に色調を失いつゝ連続的に前葉内に入るものをみた. 或は又特殊血管内の膠様滴も同様に淡染性となったものを前葉内の血管に認めたから, 上記血流方向とも考え合せて, 分泌顆粒が前葉に送られるものと推定している.

次にこの門脈系の第1次ループをなす血管群には洞様格子線維系からなる Virchow-Robin 氏腔があり (佐野 1955), 又前葉内でも格子線維網格が脈管外通液路を形成しているから (坂井田 1947), 私のみた血管周囲に沿って前葉内に入る顆粒は上記通液路を通るものであろう. それ故下垂体茎より前葉内に入る顆粒は門脈系の第1次ループの血管腔とその脈管外通液路の両者を介するものと考ええる.

後葉より中間葉に入る神経線維の存在は確認されているし (Green 1947, 1951), 又同時に神経分泌顆粒が侵入することも, 多数の研究者によって報告されているが (Bargmann 1949, Bargmann 等 1950, Hild 1951, Scharrer 1952, Dawson 1953, Palay 1953, 野田と佐野 1955), 前葉内に侵入している像は未だ認められていない. 私の所見では一部の顆粒は明かに中間葉を経て前葉の腺細胞間隙に侵入している. けれどもこれが神経線維に沿って入るか否かは実証しえない. 以上から視床下部でつくられる神経分泌顆粒が恐らく門脈系を介して前葉に入り, これが前葉の機能を支配するのであろうという仮説を (Bargmann 1953, Benoit と Assenmacher 1953, Palay 1953, E と B. Scharrer 1954, Imai 1954), 私は更に有力にし得たと思うし, 更に又門脈系だけでなく後葉から中間葉を介して前葉に入

る顆粒もあって、これも前葉の機能の一部を支配するものではなからうか。

又近來活潑に行われている排卵のホルモン調節に対する視床下部の意義に関する研究や（黒津等 1949, Kurotsu 等 1950, 1952, Markee 等 1952, 小林 1952, 1953, Harris 1953), 漏斗部及び下垂体自体の電気刺激による ACTH の放出に関する研究 (De Groot 1952) 等も亦この方面から或程度合理的に解釈し得るものと考ええる。特に視床下部の黒津の B 交感帯を刺激すると前葉ホルモンの排出が行われて、排卵、精子の排出、副腎皮質と髄質のホルモン分泌や甲状腺のコロイド排出等が認められるが (Kurotsu 等 1950, 1952, 黒津 1953, 中村 1954), これと期を一にして対照動物の後葉及び下垂体茎部に認められた神経分泌顆粒が著しく減少することは (Schimazu 等 1954), 私の所見と考え合せて、この顆粒が恐らく前葉の腺機能を支配する一要素であろうとの見解を一層強くするものである。

然し少数の研究者は前葉に対する視床下部の支配が門脈系を介して行われることに反対しているが (Zuckermann 1954), いずれにしても更にこの方面の実験形態学的追求が必要である。

IV. 結 語.

家兎を用い、視床下部・下垂体後葉系の神経分泌と前葉との関係を Halmi 氏染色法の変法によって追求した。

1. 視床下部より下る神経分泌顆粒の一部が、漏斗及び下垂体茎外層部の門脈系の血管群及びその脈管外通液路を通して、隆起部及び前葉の吻側部と中心部の腺細胞間隙に侵入する像を認めた。
2. 後葉より中間葉に侵入する神経分泌顆粒の一部が、前葉の尾側部の腺細胞間隙に侵入する像を認めた。
3. 前葉内に侵入した顆粒は下垂体茎又は中間葉から離れる程減少し、漸次消失する。
4. 以上の所見は視床下部の神経分泌物質が下垂体前葉の腺機能を支配するという仮説に形態学的根拠を与えたことになる。

終りに臨み、終始御懇切な御指導を賜りました黒津教授、伴助教授に深謝致します。

Author's Abstract.

The relationship of the neurosecretory system to the anterior pituitary gland was investigated bei rabbits by a modification of HALMI's staining. The results were as follows:

Some neurosecretory granules of the hypothalamo-hypophyseal neurosecretory fibers enter into the intercellular spaces of the pars tuberalis

and of the frontal half part of the pars distalis via the primary blood capillaries of the hypophysial portal system and their perivascular spaces.

Some neurosecretory granules enter into the intercellular spaces in the caudal half part of the pars distalis via the pars intermedia from the pars nervosa.

The hypothesis that the hypothalamic neurosecretory material controls the function of the anterior pituitary gland, is therefore from the morphological view point much more supported.

文 献.

- Bargmann, W.:** Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Hypophyse. *Klin. Wschr.* 27 (1949). S. 617. — **Zwischenhirn und Hypophyse.** *Arch. Gynäk.* 183 (1953). S. 14. — **Bargmann, W., W. Hild, R. Ortmann u. Th. H. Schiebler:** Morphologische und experimentelle Untersuchungen über das hypothalamische hypophysäre System. *Acta neuroveg.* 1 (1950). S. 233. — **Benoit, J. et I. Assenmacher:** Rapport entre la stimulation sexuelle préhypophysaire et la neurosécrétion chez l'oiseau. *Arch. Anat. mic. et Morph. exp.* 42 (1953). P. 334. — **Dawson, A.B.:** Evidence for the termination of neurosecretory fibers within the pars intermedia of the hypophysis of the Frog, *rana pipiens*. *Anat. Rec.* 115 (1953). P. 63. — **De Groot, J.:** The significance of the hypophysial portal system. 1952. — **Green, J.D.:** Vessels and nerves of the amphibian hypophysis. A study of the living circulation and of the histology of the hypophysial vessels and nerves. *Anat. Rec.* 99 (1947). P. 21. — The comparative anatomy of the hypophysis, with special reference to its blood supply and innervation. *Amer. J. Anat.* 88 (1951). P. 225. — **Green, J.D. a. W. Harris:** Observation of the hypophysio-portal vessels of the living rat. *J. Physiol.* 108 (1949). P. 359. — **Halmi, N.S.:** Differentiation of two types of basophiles in the adenohypophysis of the rat and the mouse. *Stain Techn.* 27 (1952). P. 61. — **Harris, G.W.:** The physiology of the hypothalamus and pituitary gland in relationship to gynaecology. *Arch. Gynäk.* 183 (1953). P. 35. — **Hild, W.:** Vergleichende Untersuchungen über Neurosekretion in Zwischenhirn von Amphibien und Reptilien. *Z. Anat. u. Entw.* 115 (1951). S. 459. — **Imai, K.:** Some observations on the hypothalamo-hypophyseal neurosecretory system in the albino rat. *Gumma J. med. Sci.* 3 (1954). P. 281. — **小林隆:** 間脳下垂体系と性機能. 内分泌のつどい. 1 (1952). 頁 169. — **間脳-下垂体-卵巣系.** 最新医学. 8(1953). 頁 1256. — **黒津敏行:** 自律中樞と内分泌臓器との相互関係. 日新医学. 40 (1953). 頁 533. — **黒津敏行, 倉智敬一, 伴忠康:** 性中樞に関する見解の整理. 脳研究. 5 (1949). 頁 1. — **Kurotsu, T., K. Kurachi a. T. Ban:** Experimental studies on ovulation by the electrical stimulation of the hypothalamus of rabbits. *Med. J. Osaka Univ.* 2 (1950). P. 1. — **Kurotsu, T., K. Kurachi, C. Tabayashi a. T. Ban:** Experimental studies on ovulation by the electrical stimulation of the hypothalamus of hypophysectomized rabbits. *Med. J. Osaka Univ.* 3 (1952). P. 139. — **Markee, J.E., J.W. Everett a. C.H. Sawyer:** The relationship of the nervous system

to the release of gonadotrophin and the regulation of the sex cycle. *Rec. Progr. Hormone Res.* 7 (1952). P. 139. — **中村忠雄**：自律中枢の電気刺激による睪丸の組織学的変化について。阪大医誌. 6 (1954). P. 515. — **野田秀俊と佐野 豊**：Neurosecret の血管内及び中葉内浸潤。解剖誌. 30 (1955). 頁 55. — **大藤 真**：間脳-下垂体系に於ける下垂体門脈。最新医学. 8 (1953). 頁 1110. — **Palay, S. L.**：Neurosecretory phenomena in the hypothalamo-hypophyseal system of man and monkey. *Amer. J. Anat.* 93 (1953). P. 107. — **Popa, G. a. U. Fielding**：The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. *Lancet*, 2 (1930). P. 238. — **坂井田いずみ**：脳下垂体に於ける通路と網状線維との関係。解剖誌. 23 (1947). 頁 45. — **佐野 豊**：視床下部-下垂体系(人)における1亜系としての結合組織，特に格子線維組織の研究。日組録. 7 (1955). 頁 621. — **Scharrer, E.**：Das Hypophysen-Zwischenhirn-system von Syllium stellare. *Z. Zellforsch.* 37 (1952). S. 196. — **Scharrer, E. u. B.**：Neurosekretion. Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. 6, Tl. 5. Berlin, Springer. 1954. — **Shimazu, K., M. Okada, T. Ban a. T. Kurotsu**：Influence of stimulation of the hypothalamic nuclei upon the neurosecretory system in the hypothalamus and the neurohypophysis of rabbit. *Med. J. Osaka Univ.* 5 (1954). P. 701. — **Wislocki, G. B. a. L. S. King**：The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophyseal vascular supply. *Amer. J. Anat.* 58 (1936). P. 421. — **Zuckermann, S.**：Hypothalamic anterior pituitary relations. *Pubbl. Staz. zool. Napoli.* 24 (Suppl.) (1954). P. 21.