Morphological Studies on the Influences of Hormones from Hypophysis-thyroid System on Langerhans' Islets of the Pancreas

By

Michiko MASAKI

The 1st Department of Medicine, Kyoto Pref. University of Medicine
(Director : Prof. H. Yoshida, M.D.)

Recently, the influences of the hormones from hypophysis-thyroid system on glucose metabolism has been studied. On the other hand, in the clinical observation, it has been frequently observed that diabetes mellitus or a simple symptom of urinary sugar is accompanied with hyperthyroidism. However, morphological influence of the hormones of this system on the pancreatic islets is not well known. In order to clarify the influence of the hormones of this system on the islets and to investigate the relationships between the histological findings and their functions, the author carried out the following series of experiments.

Materials and Methods

In this series of experiments, rats were used mainly, and sometimes rabbits were used.

The materials were collected under the conditions as described below.

These animals were divided into five groups as follows:

- a) Thyradin (Powder of dried thyroid) administered group: Dosages were 20 mg/100g/day for rats and 200 mg/head/day for rabbits.
- b) TSH administered group: Dosage for rats was 10 JSU/100g/day.
- c) Growth hormone administered group: Dosage was 10 mg/head/day for rabbits.
- d) Thyroidectomized group.
- e) Hypophysectomized group.

In order to carry out the morphological studies and planimetric measurements of pancreatic islets on the above mentioned animals, the following methods were used:

- a) Gomori's Chromealum-Hematoxylin-Phloxin and Aldehyde-Fuchsin dying-method,
- b) dying of zinc,
- c) dying of SS-SH groups,
- d) measurements of the area of Langerhans' islets,
- e) beta/alpha cell ratio, and
- f) nuclear volumes of alpha and beta cells.

Results

- a) Thyradin administered group:

After the administration of 200 mg each day for seven days, slight decrease in the

quantity of beta granula, margination of beta granula, decrease in the amount of zinc, and enlargement of nuclei were observed in Langerhans' islets. These results seemed to show that the release of insulin still exceeded its production, although the production was accelerated much more than that in normal state. Alph cells were not changed, apparently.

After the administration for thirty days, degenerative change of beta cells, remarkable decrease of beta granula, condensation of nuclei, decrease in the amount of zinc, and decrease in the amount of SS-SH groups were found. These findings support the suggestion that there is an exhaustion of beta cells after the course of hyperfunction.

For alpha cells, decrease of beta/alpha ratio and slight enlargement of the cells were observed.

In the case of rabbits which were administered thyradin for fifty two ~ fifty six days, there was no difference in the findings from those in rats.

The hormones of the thyroid seemed to accelerate the function of Langerhans' islets and decelerate it later.

b) TSH administered group:

After the administration of TSH for seven days, decrease in the quantity of beta granula, decrease in the amount of zinc, decrease in the amount of SS-SH groups were observed. These results seemed to show the acceleration of the release of insulin. No enlargement of nuclei and nucleoli would show the absence of the acceleration in the production of insulin.

After the administration of TSH for thirty days, decrease in the quantity of beta granula and remarkable decrease in the amount of zinc seemed to show the acceleration of release of insulin. And also increase and decrease of SS-SH groups seemed to show the acceleration of biological production.

This acceleration of the function of beta cells seems to be a secondary effect of the influence of TSH on glucose metabolism through thyroid.

c) Growth hormone administered group:

After the administration of growth hormone of 10 mg/day for fifty two ~ fifty six days, decrease in the quantity of granula and zinc of beta cells, and the tendency to increase in the dimensions of Langerhans' islets were found. There was no change of nucleoli. Nuclei of alpha cells slightly enlarged.

These findings seemed to show only the acceleration of release of insulin, otherwise there was not any kind of change.

d) Thyroidectomized group:

Seven days after extraction, in Langerhans' islets contraction of beta cells, disappearance of polarity of granula, increase in the amount of zinc were observed, but there was no change of nuclei or nucleoli. These results support the suggestion that the reduction of release of insulin but no change in the biological production of insulin.

Thirty days after the extraction, atrophy of beta cells, decrease in the amount of beta granula, zinc, and SS-SH groups, and contraction of nuclei were observed. Reduction of both release and biological production of insulin seemed to have occurred. On the other hand, for alpha cells, decrease in nuclear volume seemed to show the reduction of the function of the cells.

In another word, it seemed to suggest that by the reduction of metabolism after thyroidectomy, the demand for insulin was reduced, and then, the function of beta cells remained stationary.

e) Hypophysectomized group:

Seven days after extraction, in both alpha and beta cells in Langerhans' islets, the contractions of cells and nuclei were found, and increase in the quantity of granula and decrease of SS-SH groups were observed in beta cells. From the results described already, reduction of the release of insulin and also the reduction of the biological production of insulin were suggested.

Fifteen days after the extraction, these changes became remarkable. In beta cells, atrophy of the cells and vacuolic degeneration were found. Decrease in the amount of zinc, the disappearance of polarity in zinc, and the condensation of nuclei were also found. These findings would suggest that, in beta cells, biological production of insulin was highly reduced.

In alpha cells, there was the same change as that in beta cells i.e., decrease in the amount of zinc and degeneration of cells, but the change was much less conspicuous.

(pp. 996~1016)

下垂体甲状腺系の腓ラ氏島に及ぼす形態学的変化について

京都府立医科大学第一内科学教室 (指導 吉田秀雄教授)

正 木 美 智 子

(昭和39年4月10日受付)

目 次

第1章 緒 言	Ⅲ) Growth hormone (GH) 投与群
第2章 実験材料	第3節 内分泌腺剔除群
第3章 実験方法	Ⅰ) 甲状腺剔除群
第4章 実験成績	Ⅱ) 下垂体剔除群
第1節 対照群	第5章 総 括
第2節 Hormone 剤投与群	第6章 考 案
Ⅰ) Thyradin 投与群	第7章 結 論
Ⅱ) Pretiron (TSH) 投与群	

第1章 緒 言

下垂体甲状腺系ホルモンがインシュリンに拮抗的に作用する一面を有することは、1930年代より知られている事実である。下垂体前葉ホルモンの糖尿病発症作用の存することは **Houssay** 一派¹⁻³⁾によつて最初に唱導され、その中成長ホルモンが最も強い diabetogenic activity を有することは多くの人々によつて認められているが³⁻⁵⁾、TSH が甲状腺を介して diabetogenic に作用するとす動物実験の報告は未だ見当たらない。それにも拘らず吾々が臨床に屢々遭遇するように甲状腺機能亢進症では明らかに高い頻度で尿糖が陽性に出る。**Lohey**⁶⁾によると、500例の甲状腺疾患中尿糖を証明したものは、primary hyperthyroidism 38.6%, adenomatous goiter with secondary hyperthyroidism 27.7%, nontoxic goiter 14.8% であつたと云う。又この場合、前者を治療することによつて後者も減少乃至治癒することは、甲状腺ホルモンが糖代謝に対して強く影響することを物語っている。このように甲状腺ホルモンと糖代謝の関連は可成り緊密なものがあるが、之等ホルモンは腓ラ氏島に対して如何なる作用をもつであらうか。又その作用による変化は之らホルモンの一次的作用か、二次的な作用か等に関する吾々の智識は極めて乏しい現状にある。

一方腓ラ氏島の形態学は **Gomori** の **CHP** 染色の発見以来急速な進歩を示し、殊に近來は電子顕微鏡による観察⁷⁻¹⁰⁾も加えて大巾な知見の進展がみられている。然し乍ら形態と機能との相関は必ずしも常に平行するとは限らず猶幾多の問題点を残している。教室では従来より各種内分泌腺と糖代謝との関係殊に腓内分泌との関係について検討しつつあるので、その研究の一環として私は下垂体甲状腺系ホルモンの腓内分泌に及ぼす影響について、主として形態学的にこれを把握せんとして次の実験を企てた。

第2章 実 験 材 料

下垂体甲状腺系の腓内分泌に及ぼす影響については主としてラットを使用し、これによつて得た成績について更に検討を加えるため、次いで家兎を使用し実験を行なつた。飼育法はラットは恒温室内で飼育し、飼料としてはオリエンタル固型飼料と水道水を与えた。家兎は野菜を混入したおからで飼育した。

(Ⅰ) ラット

体重100~150gの Wister 系雄性ラットを次の群に分け各群夫々5匹宛とした。

1) 対照群：正常ラットを固型飼料にて数日間飼育し、12時間絶食後屠殺し、直ちに臓器を採取した。

2) Hormone 剤投与群

a) Thyradin 投与群: 甲状腺製剤 Thyradin (帝国臓器製) を体重100g当り20mgを7日間及び30日間毎日1回筋注し, 絶食後屠殺した。

b) TSH 投与群: 下垂体性 TSH 製剤 Pretiron (Schering 製) を使用し, 1日1回10 JSU/100g 7日間及び30日間筋注後, 絶食屠殺した。

3) 内分泌腺剔除群

a) 甲状腺剔除群

私共の研究室で考案した方法により甲状腺を可及的完全に剔出した。尚屠殺時甲状腺を再検し手術の不完全と思われるもの, 術後体力消耗の著明なものは実験より除外することにした。

i) 甲状腺剔除後短期生存群: 甲状腺剔除後7日間生存せしめ, 絶食後屠殺。

ii) 甲状腺剔除後長期生存群: 甲状腺剔除後30日間生存せしめ, 絶食後屠殺。

b) 下垂体剔除群

小山氏法変法による田中氏法により下垂体摘出を行なった。術後は恒温保育器にて飼育し飲料水として1%食塩水をあたえ, 術後7日及び15日で屠殺, 材料を採取した。

(II) 家 兎

体重2kg前後の雄性家兎15匹を次の如き3群に分け各群夫々5匹宛とした。

1) 対照群

2) Thyradin 長期投与群: 甲状腺製剤 Thyradin 1日200mg/head 52~56日間継続投与し, 絶食後屠殺。

3) Growth hormone 長期投与群: growth hormone (Armour) 1日10mg/head 52~56日間筋注投与後屠殺。

第3章 実験方法

ラットは撲殺, 家兎は耳静脈より空気栓塞により屠殺後直ちに開復して脾臓を取出し, 胴体部及び尾部より材料を採取し所定の固定液に投入固定した。

染色法としては次のものを用いた。

1) Gomori 氏 Chromealum-hematoxylin-phloxin 染色 (以下 CHP 染色と略)

2) Gomori 氏 Aldehyde-fuchsin 染色 Masson 氏 Trichrom 変法

3) SS-SH 基染色 (Barnett & Seligman 氏法)

本染色法は大要次の如くにして行なった。

(1) Romeis 液で24時間固定後水洗24時間。

(2) 脱水, パラフィン包埋, 6 μ に切載。脱パラ。

(3) 0.5Mチオグリコール酸を2%NaOH で pH 8 に調製した液に37°C 2時間 incubate する。

(4) 水洗→0.5%醋酸液→水洗

(5) 切片を次の DDD (2,2'-dihydroxy-6,6' dinaphthyl disulfide) 液につけて50°Cで1時間放置。次いで10分間室温放置冷却後溜水にて短時間水洗

{	DDD	25mg
	純アルコール	15cc
	pH8.5の M/10 Michaelis のペロナル塩醋酸緩衝液35cc	

(6) pH4.0~4.5の醋酸水にて2回洗滌。

(7) 溜水 $\rightleftharpoons$ 70%アルコール $\rightleftharpoons$ 80%アルコール $\rightleftharpoons$ 90%アルコール $\rightleftharpoons$ 100%アルコール $\rightleftharpoons$ エーテル。

(8) 切片を次の液中に室温で2分間浸漬後溜水にもどす。

{	Naphthanil diazoblue B	50mg
	pH 7.4 の M/10 Sørensen 磷酸緩衝液50cc	

(9) グリセリンゼラチン封入

4) 重金属特に Zn の染色

Timm の Sulfid Silver Verfahren によつた。その操作は概要次の如くである。即ち型の如く切片を作成し脱パラ後次の液を切片上に滴下し、光線を遮断して30分間放置する。次いで水洗し、脱水、透徹後鏡検する。

染色液：20%アラビアゴム水溶液10ml中に1 M硝酸銀液0.1ml及び水100mlに2 gのハイドロキノン、5 gのクエン酸をとかしたものを2 mlを加へよく振盪する。用時調製。

5) ラ氏島の計測

a) ラ氏島面積測定：Gomori 氏 CHP 染色標本について Abbe の描画装置を用いて拡大描画し、Planimeter でその面積を測定し $100\mu^2$ で表わした（顕微鏡倍率 10×10 ）。この方法により各群につき3例を選び夫々30個計90個のラ氏島面積を計測した。

b) $\alpha\cdot\beta$ 細胞比の算定：各群につき20個のラ氏島を任意選択して夫々の α 細胞数 β 細胞数を求め、その平均値より各群の $\alpha\cdot\beta$ 細胞比を算定した。

c) $\alpha\cdot\beta$ 細胞核体積の測定：同上標本につき両細胞核を Abbe の描画装置により拡大描画し、その長径短径を計測して、細胞核を長軸を軸とした回転楕円体としてその体積を算定し、 μ^3 で表わした（顕微鏡倍率 10×100 ）。この方法により各群につき3例を選び夫々90個の α 細胞核及び β 細胞核の体積を計測した。

第4章 実験成績

第1節 対照群

1) CHP 染色による腭ラ氏島所見

ラットの腭ラ氏島の CHP 染色による所見は、ラ氏島は小葉内に散在性に出現し外分泌実質部の内に封じこまれており、不完全な結合組織性被膜によつて囲まれている。島の周辺部は α 細胞帯が β 細胞を取り囲むが如く存在する。比較的大きなラ氏島では α 細胞が島内部に進入している像が見られる。 α 細胞帯による外套部は境界不明瞭な α 細胞の集団で、核が密集して見える。原形質は一樣に強い染色性を示し、phloxine 好性で瀰漫性に赤染して見える。島の中心部は β 細胞が主要成分をなし、そこには毛細血管、類洞腔が豊富に存在する。 β 細胞は多角形乃至不正形で、隣接細胞との境界が比較的不鮮明である。その原形質には hematoxylin 好性の桿状体又は顆粒が豊富に存在する。全体としては明調で強い染色性を示さないが、顆粒が充満しているものは黒青色にそまつて見える。ラットでは α 細胞と β 細胞の核についてはそれ程判然とした区別は認められなかつた。又 δ 細胞の存在については吾々の CHP 染色では確認出来なかつた。

正常家兎におけるラ氏島の CHP 染色所見は、ラ氏島は大小が不同で小葉中心部には比較的大きなラ氏島が存在する一方、周辺部では極めて小さなものも見られる。家兎ではラットのそれと少々異なり、 α 細胞は外套を作らず島周辺部に小塊をなして散在する一方、島中心部にも散見される。従つてその数はラットに比して少ない。又家兎の α 細胞は境界が可成り明瞭で原形質は phloxine に強い染色性を有し普通は瀰漫性に染まるが、時として染色性が不均等で核の側に不染性の像を認める場合も見られる。 β 細胞もその境界は概ね明瞭であり、ラ氏島の中央部に索状配列をなして存在する。CHP 染色ではCH好性の顆粒が充満しているが、その濃度は一般に類洞腔側に強く認められ、必ずしも均一でない。 $\alpha\cdot\beta$ 細胞核はあまり差を認めないが、 α 細胞核は染色質にやや乏しく一般に明調である。ラ氏島被膜は完全でなく所々に切目がみられる。

2) Aldehyde fuchsin (AF) 染色によるラ氏島所見

正常ラットラ氏島における AF 染色所見は、CHP 染色と同様にラ氏島の周辺は橙色に染つた α 細胞が β 細胞を取り囲み外套部を形成している。 α 細胞は境界不明瞭でその原形質には橙色の微細な顆粒状物質が均等瀰漫性に拡がり胞体は橙色に染め出される。 β 細胞原形質は aldehyde fuchsin によつて深紫色に染め出される微細な顆粒が豊富に存在するのが認められ、細胞質内に顆粒が充満している時は全体が深紫色に染まつてみえる。

正常家兎の aldehyde fuchsin 染色では、前述の CHP 染色の所見と本質的には何ら異なるものではないが、本染色では β 顆粒の類洞腔に面して偏在する傾向が一層強く認められる。

3) SS-SH 基染色によるラ氏島所見

ラット及び兎の脾臓における SS-SH 基物質は Berrnnett & Seligmon の反応により赤紫色に染められる。外分泌部の腺細胞ではこの反応が強くみられ、SS-SH 基物質は濃い赤紫色に染色される。特に細胞基底部及び腺管上皮に強い反応を示すが、ラ氏島では一般に該反応による染色性は比較的弱い。然し詳細に之を観察すれば β 細胞は α 細胞に比べて濃く染め出されていて、明らかに両者は区別が可能である。

4) 亜鉛染色によるラ氏島所見

私の用いた亜鉛染色法は F・Timm (1958) による重金属に対する Sulfid Silver Verfahren で之を腭ラ氏島に応用した。その所見はラットでは好銀性顆粒はラ氏島 β 細胞に於て微細な顆粒として原形質内に認められるが、核の周辺部には比較的疎で原形質辺縁部殊に sinusoid に面して密集して存在する傾向がある。 α 細胞には β 細胞より一層高い密度の顆粒として存在し時として核を除く胞体全域に亘つて黒色の沈着物として認められる。

家兎では好銀性顆粒は β 細胞にのみ認められ、 α 細胞には殆んど全く認められないのが特徴的である。 β 細胞では細胞核周辺部では疎に存在するが辺縁部に於ては sinusoid に面して濃密な顆粒状物質として認められることはラットの場合とその軌を一にする。

ラ氏島に於ける亜鉛の存在に関しては多くの説がなされているが、動物の種族によつて亜鉛の量に差異がみられることは一致した意見である。又 β 細胞に於ける亜鉛の存在は Insulin の存在形式と密接に関係すると考えられるが、ラットの如く α 細胞にみられる亜鉛は矢張り糖代謝に関係はするが、 α 顆粒とは一応別のものと考えられている。

5) ラ氏島計測

a) ラ氏島面積：健常ラット 3 匹について 90 個のラ氏島の平均面積は Table 1 の如く $101.4 \pm 14.6 \times 100 \mu^2$ を示している。正常家兎のラ氏島はラットに比して大小様々であるが、3 匹計 90 個のラ氏島の平均面積は

Table 1. Dimensions of islets of Langerhans, and nuclear volumes of the α and β cells in Langerhans' islets of rats pancreas

	Rat No.	Dimension of the Islet of Langerhans	Nuclear volume of α -cell	Nuclear volume of β -cell
Normal	No. 1	$88.0 \times 100 \mu^2$	$66.8 \mu^3$	$71.4 \mu^3$
	No. 2	111.4	67.0	76.9
	No. 5	104.9	79.3	76.7
	average	101.4 ± 14.6	70.0 ± 1.9	75.0 ± 2.0
Thyradin 7 days	No. 7	87.1	61.7	81.5
	No. 8	98.0	58.0	76.7
	No. 10	108.5	76.2	69.9
	average	98.2 ± 11.5	64.5 ± 3.7	76.0 ± 3.2
Thyradin 30days	No. 11	83.4	57.1	52.2
	No. 12	69.2	63.6	55.0
	No. 13	69.6	79.8	68.3
	average	74.7 ± 13.1	66.8 ± 2.8	58.5 ± 2.7
TSH 7 days	No. 17	105.7	63.2	75.9
	No. 19	117.6	63.0	75.3
	No. 20	99.6	66.8	73.0
	average	107.6 ± 14.0	64.3 ± 2.1	75.4 ± 2.1

TSH 30 days	No. 21	91.2	68.8	85.8
	No. 22	99.7	75.4	81.5
	No. 25	109.5	66.4	74.1
	average	100.1 $\pm$ 12.4	70.2 $\pm$ 3.2	80.4 $\pm$ 2.4
7 days after thyroidectomy	No. 26	81.8	59.2	82.6
	No. 28	121.7	72.7	77.0
	No. 29	113.3	69.1	78.3
	average	105.2 $\pm$ 18.2	68.8 $\pm$ 2.1	79.3 $\pm$ 2.9
30days after thyroidectomy	No. 30	105.8	66.1	70.7
	No. 31	91.9	57.6	69.2
	No. 33	90.6	59.4	71.7
	average	96.8 $\pm$ 9.7	61.0 $\pm$ 2.0	70.5 $\pm$ 3.1
7 days after Hypophysect.	No. 37	109.6	45.9	51.8
	No. 39	103.9	51.3	61.7
	No. 40	120.1	59.0	75.4
	average	101.0 $\pm$ 10.0	52.1 $\pm$ 1.6	63.2 $\pm$ 2.2
15 days after Hypophysect.	No. 41	72.0	44.9	50.4
	No. 43	83.0	63.6	56.4
	No. 45	89.9	68.0	58.4
	average	81.6 $\pm$ 15.4	58.8 $\pm$ 2.7	55.1 $\pm$ 1.5

Table 2. Dimensions of islets of Langerhans, and nuclear volumes of the α and β cells in Langerhans' islets of rabbits pancreas

	Rabbit No.	Dimension of Islet of Langerhans	Nuclear Volume of α -cell	Nuclear Volume of β cell
Normal	No. 1	110.7 $\times$ 100 μ^2	64.4 μ^3	65.0 μ^3
	No. 2	138.3	67.8	70.3
	No. 4	117.9	72.4	83.5
	average	122.3 $\pm$ 14.3	67.9 $\pm$ 1.1	72.9 $\pm$ 2.0
Thyradin 52~56 days	No. 6	148.6	61.4	62.3
	No. 8	149.6	76.0	70.4
	No. 9	152.4	81.1	73.1
	average	150.2 $\pm$ 15.3	72.9 $\pm$ 2.2	68.6 $\pm$ 2.6
GH 52~56 days	No. 12	136.8	67.8	78.5
	No. 14	115.2	74.4	69.3
	No. 15	147.6	79.8	63.1
	average	131.8 $\pm$ 13.6	75.5 $\pm$ 1.8	70.6 $\pm$ 3.2

Table 2 に示す如く122.3 $\pm$ 14.3 $\times$ 100 μ^2 となりラットのそれに比し大である。

b) α ・ β 細胞比：各群につき20個のラ氏島においてラットでは α 細胞数の平均値は29.5, β 細胞数の平均値は110.1であつて $\beta/\alpha=3.7$ となつている。家兎では平均 α 細胞数は19.8, β 細胞数は82.2で $\beta/\alpha=4.1$ を示している。(Table 3)

Table 3. β/α ratio

	Rat								Rabbit			
	Normal	Thyradin 7 days	Thyradin 30 days	TSH 7 days	TSH 30 days	7 days after Thyroidec- tomy	30 days after Thyroidec- tomy	7 days after Hypophyse- ctomy	15 days after Hypophyse- ctomy	Normal	Thyradin 52~56 days	GH 52~56 days
α	29.5	38.0	50.5	34.1	19.4	37.1	31.2	22.8	13.2	19.8	32.5	21.5
β	110.1	133.0	101.0	118.2	60.2	111.3	121.6	69.4	50.3	82.2	63.3	81.7
β/α	3.7	3.5	2.0	3.4	3.2	3.0	3.9	2.7	2.6	4.1	1.9	3.8

c) ラ氏島細胞核体積：健康ラット3匹90個のラ氏島の α 細胞核体積は平均値 $70.7 \pm 1.9 \mu^3$ であり、 β 細胞核体積の平均値は $75.0 \pm 2.0 \mu^3$ である。同じく家兎では α 細胞核体積の平均値は $67.9 \pm 1.1 \mu^3$ 、 β 細胞核のそれは平均 $72.9 \pm 2.0 \mu^3$ で、ラットのそれとほぼ同じ値を示している。

第2節 Hormone 剤投与群

1) Thyradin 投与群

1) CHP 染色及び Aldehyde fuchsin 染色所見

ラットにおける甲状腺製剤 Thyradin 30日間投与群では β 細胞の胞体は原形質が淡明となり、CHP 好性顆粒並びに aldehyde fuchsin 好性顆粒は著明に減少を示し、sinusoid に面して少量の顆粒を認めるものが多い。一部 β 細胞は水腫様変性に陥入り、空胞の出現を見る。核も明らかな濃縮傾向を示し大小不同となり、核小体も縮小する。 β 細胞に以上の如き退行変性像が見られる一方、 α 細胞も phloxine 好性が少々低下しているが、核濃縮、空胞変性等は認められない。然し同じく7日間投与群では両細胞共以上のような退行変性像は殆んどみられず僅かに β 細胞顆粒の減少を示すに止まる。

家兎に Thyradin 200mg/head を52~56日間に亘つて投与した場合、尿中還元物質は常に陰性で空腹時血糖値は $95 \sim 120 \text{mg/dl}$ で正常範囲内にあつた。この場合の豚ラ氏島は α 細胞は明らかに増殖を示すとともに細胞体も肥大するが phloxine 好性顆粒は略々正常に保持される。一方 β 細胞数は明らかに減少を来し α 細胞によつて圧排された如き観を呈する。 β 細胞は縮小するものが多く、 β 顆粒は明らかな減少を示すと共に顆粒の偏在が強く認められる。

2) Zn 染色所見

ラットにおける Thyradin 7日間投与群では α 細胞の黒色の好銀性物質はやや減少するかに見えるがあまり著明でなく、 β 細胞のそれは正常と殆んど変化の認められないものが多い。一方同じく30日間投与群においては $\alpha \cdot \beta$ 両細胞における好銀性物質は著明に減少し、殊に β 細胞に於て著しい減少が見られる。

Thyradin 52~56日間投与の家兎ラ氏島では、 β 細胞に於ては極めて軽度の褐色を示し明らかに亜鉛顆粒の減少を認める。 α 細胞には家兎の場合殆んど亜鉛は認められない。

3) SS-SH 基染色

ラットにおいて、Thyradin 30日間投与群では細胞に於ける SS-SH 基物質は全般に少々減弱するが殊に β 細胞にその傾向が強く認められる。然し Thyradin 7日間投与によつては対照群とさしたる変化は認められなかつた。

4) ラ氏島計測

a) ラ氏島面積：ラットの Thyradin 30日間投与群では平均値は $74.7 \pm 13.1 \times 100 \mu^2$ であり、対照群に比してその面積は減少傾向が認められるが、推計学的に有意の変化とは考えられない。又同じく7日間投与では平均値 $98.2 \pm 11.5 \times 100 \mu^2$ で正常に比し著変は認められない。

Thyradin 52~56日間投与時の家兎ラ氏島の面積は平均 150.2 ± 15.3

$\times 100\mu^2$ で、対照に比し増大を示す。

b) $\alpha\cdot\beta$ 細胞比：ラットに於ける Thyradin 30日間投与群では α 細胞数は50.5, β 細胞数は101.0を示し、従つて $\beta/\alpha=2.0$ となり対照群に比して α 細胞の増加が認められる。7日間投与では β/α は3.5で少々 α 細胞の増加傾向がみとめられた。Thyradin 52~56日間投与家兎ラウ氏島の平均 α 細胞数は32.5, β 細胞数63.3で $\beta/\alpha=1.9$ となり対照に比し著しい α 細胞の増加を認める。

c) $\alpha\cdot\beta$ 細胞核体積：Thyradin 7日間投与ラットにおける α 細胞核体積の平均値は $64.5\pm 3.7\mu^3$ で対照群に比し殆んど変化が認められない。又 Thyradin 30日間投与ラットでも α 細胞核体積は対照と差異はみられない。一方 β 細胞核体積は30日間投与群では平均値は $58.5\pm 2.7\mu^3$ で対照群に比し推計学的に有意の差をもつて減少し、7日間投与群では反つて増加傾向を示したが有意の変動とはいえない。Thyradin 長期投与の家兎では α 細胞核体積は平均値 $72.9\pm 2.2\mu^3$ であり対照群より明らかに肥大し推計学的にも有意である。一方 β 細胞核体積は平均値 $68.1\pm 2.6\mu^3$ でほぼ対照群と同じ値を示している。

II) TSH 投与群

1) CHP 染色及び Aldehyde fuchsin 染色所見

ラットに於ける Pretiron 7日間投与群では β 細胞は細胞体の肥大傾向がみられる他、 β 顆粒は少々減少傾向がみられ辺縁化の傾向がうかがわれるが、 α 細胞には著変は認められない。同じく30日間投与群では上記変化は顕著となり β 細胞の肥大、顆粒の脱失、顆粒が僅かに辺縁に残存し、核染色質は微細顆粒状となり分散して核は大きく明るく見える。然し空胞変性、水腫変性、核濃縮等の退行性変化はみられない。 α 細胞は比較的増殖が認められるが分泌顆粒は均等に細胞質に存在し特に変化は認められない。

2) Zn 染色所見

TSH 7日間投与群の β 細胞では好銀性物質は減少し極く微弱な陽性を示すに止まるものが多い。 α 細胞には猶相当量の好銀性物質がみられる。TSH を30日間投与を継続すると、 β 細胞には殆んど全くZnとみられる黒色沈着物は消失し去り僅かに α 細胞と思われるところに少量の沈着物をみるのみとなる。

3) SS-SH 基反応所見

7日間投与の場合 β 細胞のSS-SH基の反応は反つて増強する傾向を認めるものが多いが、30日間投与では同反応は増強するものと、減弱していると考えられるものが相半ばし一定の傾向は認められなかつた。 α 細胞は殆んど変化を認めなかつた。

4) ラウ氏島計測

a) ラウ氏島面積：TSH 7日間投与及び30日間投与のラットラウ氏島の面積は対照群に比し著明な変化は認められない。

b) $\alpha\cdot\beta$ 細胞比：TSH 7日間投与群及び30日間投与群共に著しい変化はみられなかつた。

c) $\alpha\cdot\beta$ 細胞核体積： α 細胞核体積は7日間投与群では平均値 $64.3\pm 2.1\mu^3$ であつて正常又はやや縮小傾向が認められるが推計学的に有意とは考えられない。一方 β 細胞核体積は7日間投与群では平均値は $75.4\pm 2.1\mu^3$ を示し対照に比し変化はみられず、又30日間投与群では平均値 $80.4\pm 2.4\mu^3$ であり明らかな増大が認められた。

III) Growth hormone 投与群

1) CHP 染色及び Aldehyde fuchsin 染色所見

成長ホルモン1日10mg/head 52~56日間投与の家兎の血糖は何れも120~140mg/dlの範囲内にあつたが、尿糖を証明するものは認められなかつた。この場合のラウ氏島の変化は、 α 細胞は細胞数がやや増加し α 細胞核の肥大がみられる。又 β 細胞では顆粒が少々減少しmarginationが著明となるが顆粒の量は必ずしも常に減少せず水腫変性その他の退行性変化は認められない。一方外分泌部、小導管上皮より新生したと思われる小ラウ氏島が認められる。

2) Zn 染色所見

Silfid Silver Verfahrenによる好銀性顆粒は $\alpha\cdot\beta$ 細胞共正常と殆ど変化を認めないものが多い。

3) ラ氏島計測

- a) ラ氏島面積：一般に大きなラ氏島の数が多くなり従って平均面積も大となる。
- b) $\alpha \cdot \beta$ 細胞比： α 細胞がやや増加し従って β/α 比がやや小さくなる傾向を示すが推計学的に有意でない。
- c) $\alpha \cdot \beta$ 細胞核体積： α 細胞核体積は平均値 $75.5 \pm 1.8 \mu^3$ で対照に比しやや肥大の傾向を示し、 β 細胞核体積のそれは平均 $70.6 \pm 3.2 \mu^3$ で正常のものと差異は認められない。

第3節 内分泌腺剔除群

I) 甲状腺剔除群

1) CHP 染色及び Aldehyde fuchsin 染色所見

甲状腺剔除後7日間生存群即ち甲状腺を全剔除一週間を経たラットの腺ラ氏島では β 細胞は少々縮小の傾向を示しているが、hematoxylin 好性顆粒及び aldehyde fuchsin 好性顆粒は必ずしも減少を示さず細胞体全体に瀰漫性に存在している。 β 細胞核は全体にやや大きく見えるが核染色質は疎大となり散在している。核小体に変化はみられない。 α 細胞は顆粒、細胞核等に異常を認めない。甲状腺剔除後30日で屠殺したラットの腺ラ氏島では β 細胞は細胞質が萎縮し所謂 β 顆粒は瀰漫性に胞体内に見られるが、全体として明らかに減少し、反って核周辺部に集まる傾向を示す。従って β 細胞は一般に明調に見えるものが多い。この場合核はやや縮小するものが多く、染色質が粗大化するため核質は明調部と暗調部がはつきりと認められるようになってくる。核小体の肥大は認められない。 α 細胞には著明な変化はみられない。

2) Zn 染色所見

甲状腺剔除7日後のラットでは β 細胞に於ける好銀性物質は全体に濃い黒色を呈し、対照群と同程度乃至それ以上の沈着がみられる。 α 細胞では正常に比しあまり変化がみられない。甲剔除30日のものでは α 細胞には猶充分量の好銀性沈着物をみとめるが、 β 細胞は淡い褐色に染まる程度で著明な亜鉛の減少がみられる。

3) SS-SH 基反応所見

甲剔除7日後の SS-SH 基反応は正常のものと殆んど差異を認めないが、30日後のものでは同反応は明らかに低下しているものが多くみられる。

4) ラ氏島の計測

a) ラ氏島面積：甲剔除7日のものでは平均 $105.2 \pm 11.2 \times 100 \mu^2$ で正常と比べてやや大きい傾向があるが推計学的に有意ではない。甲剔除30日のものでは $96.8 \pm 9.7 \times 100 \mu^2$ で正常に比しラ氏島面積はやや小さくなっている。

b) $\alpha \cdot \beta$ 細胞比：甲剔除7日後の α 細胞数は37.1、 β 細胞数は111.3で $\beta/\alpha = 3.0$ を示し、ほぼ正常値と考えられる。又甲剔除30日のものでは平均 α 細胞数31.2、 β 細胞数121.7で $\beta/\alpha = 3.9$ であり、対照と差異がみられない。

c) $\alpha \cdot \beta$ 細胞核体積：甲剔除30日後の α 細胞核体積は平均 $61.0 \pm 2.1 \mu^3$ であり対照に比し少々縮少し、 β 細胞核のそれは平均 $70.5 \pm 3.1 \mu^3$ で明らかな縮小がみられる。甲剔除7日の $\alpha \cdot \beta$ 細胞核体積は夫々平均 $68.8 \pm 2.1 \mu^3$ 、 $79.3 \pm 2.9 \mu^3$ で対照と殆んど差異を認めない。

II) 下垂体剔除群

1) CHP 染色及び Aldehyde fuchsin 染色所見

下垂体剔除後7日目ではラットは活動性が低下し、被毛が艶を失って飼育箱の一隅に蹲まるようになる。更に長期間生存（15日間）せるものでは一層この状態が明らかとなる。剔除後7日群のラ氏島 β 細胞は一般に縮小し、CHP 顆粒及び aldehyde 顆粒は軽度減少し、細胞体全体に瀰漫性に存在し、正常ラットに見られる如き sinusoid に面して顆粒が存在する傾向は全く認められなくなる。 β 細胞核は縮小し、核染色質は疎大分散化の傾向が著明となり核小体も明らかに縮小する。 α 細胞体は一般に小さくなり、 α 顆粒の減少傾向がみられる。剔除15日後のラ氏島では $\alpha \cdot \beta$ 細胞共上記の所見が著明となると共に一部の $\alpha \cdot \beta$ 細胞には空胞変性、萎縮、核濃縮等の退行性変化が著明となる。

2) Zn 染色所見

Table 4.

Animal	Treatment	Duration (days)	Histochemical				
			α cell				
			cytoplasm	granula	zinc	SS-SH	nnucleus & nucleolus
Rat	Normal		normal	filled	rich	weak	normal
	Thyradin	7	no change	no change	no change	no change	no change
		30	slightly enlarged	almost no change	decreased	decreased or no change	no change
	TSH	7	no change	no change	slightly decreased	no change	no change
		30	no change	no change	markedly decreased	no change	no change
	Thyroid-ectomy	7	no change	no change	no change	no change	no change
		30	no change	no change	no change	no change	no change
	Hypophy-ectomy	7	atrophy	slightly decreased	no change	no change	no change
		15	atrophy	decreased	slightly decreased	no change	contracted
	Normal		normal	filled	trace	weak	normal
Rabbit	Thyradin	52~56	enlarged	slightly decreased	no change		no change
	GH	52~56	no change	no change	no change		slightly enlarged

下垂体剔除後7日のラットのラウ氏島では、 β 細胞では中等度の黒色の銀沈着物を認め対照群に比し変化が認められないか、又はやや亜鉛顆粒の増量するものもみられる。 α 細胞も対照に比べて著明な変化は認められない。15日後のものでは、好銀性顆粒はやや減少の傾向を示すがその程度は両細胞共あまり著明でない。然しその存在部位は正常のものと異なり、細胞体全体に瀰漫性に均等に存在し何らの極性を示すことはない。

3) SS-SH 基反応所見

下垂体剔除後7日のものでは両細胞共正常とそれ程異なつた所見を示さないが、30日後のものではSS-SH基反応は β 細胞に於て明らかな減弱を示すものが認められた。

4) ラウ氏島計測

a) ラウ氏島面積：下垂体剔除7日後のものでは $101.0 \pm 10.0 \times 100 \mu^2$ で対照に比し変化は認められない。30日後では平均 $81.6 \pm 15.4 \times 100 \mu^2$ で正常に比し稍々ラウ氏島面積は縮小している。

b) $\alpha \cdot \beta$ 細胞比：垂剔7日後のラットラウ氏島では β/α 比は2.7であり変化がないが、30日後では両細胞共細胞数の減少が起り、殊に β 細胞の減少が著明に起るため、比較的 α 細胞増加となつて β/α 比は2.6を示している。

c) ラウ氏島細胞核体積：垂剔後7日のラットラウ氏島では α 及び β 細胞核体積は夫々平均 52.1 ± 1.6 及び $63.2 \pm 2.2 \mu^3$ で何れも核体積の縮小がみられる。30日後ではこの傾向は一層顕著となり、夫々平均 58.8 ± 2.7 及び $55.1 \pm 1.5 \mu^3$ で何れも明らかな縮小を示し、対照ラットに比して推計学的に有意な変化である。

Summarized Table

findings					Mesurments			
β cell					Dimension of islet ($100\mu^2$)	β/α ratio	nuclear volume (μ^3)	
cytoplasm	granula	zinc	SS-SH	nucleus & nucleolus			α	β
normal	filled	middle	middle	normal	101.0 ± 14.6	3.7	70.0 ± 1.9	75.0 ± 2.0
no change	slightly decreased	slightly decreased	no change	no change	98.2 ± 11.5	3.5	64.5 ± 3.7	76.0 ± 3.2
vacuolic, hydropic degeneration	markedly decreased	markedly decreased	decreased	condensed, contracted	74.7 ± 13.1	2.0	66.8 ± 2.7	58.5 ± 2.7
enlarged	slightly decreased, margination	decreased	slightly increased	no change	107.6 ± 14.0	3.4	64.3 ± 2.1	75.4 ± 2.1
enlarged, degeneration (—)	markedly decreased, margination	almost disappearance	increased or decreased	enlarged, light	100.1 ± 12.4	3.2	70.2 ± 3.2	80.4 ± 2.4
slightly contracted	no change, diffuse	no change or increased	no change	slightly enlarged, no change	105.2 ± 18.2	3.0	68.8 ± 2.1	79.3 ± 2.9
atrophy	decreased, diffuse	markedly decreased	decreased	slightly contracted, gross chromatin	86.8 ± 9.7	3.9	61.0 ± 2.0	70.5 ± 3.1
atrophy	slightly decreased, diffuse	no change or slightly increased	no change or decreased	contracted, gross chromatin	101.0 ± 10.0	2.7	52.1 ± 1.6	63.2 ± 2.2
atrophy, vacuolic degeneration	decreased, diffuse	slightly decreased, diffuse	decreased	condensed, contracted	81.6 ± 15.4	2.6	58.8 ± 2.7	55.1 ± 1.5
normal	filled	middle or rich	middle	normal	122.3 ± 14.3	4.1	67.9 ± 1.1	72.9 ± 2.0
slightly contracted	decreased, margination	decreased		contracted	150.2 ± 15.3	1.9	72.9 ± 2.2	68.6 ± 2.6
no change	slightly decreased	no change		no change	131.8 ± 13.6	3.8	75.5 ± 1.8	70.6 ± 3.2

第5章 総 括

以上下垂体甲状腺系ホルモンの腺内分泌に及ぼす影響について形態学的に検討した成績を総括すると次の如くである。(Table 4)

1) 正常群: 正常ラットのラ氏島計測値ではラ氏島面積は平均 $101.4 \pm 14.6 \times 100\mu^2$ で β/α 細胞比は 3.7, 核の体積は α 細胞核は $70.0 \pm 1.9\mu^3$, β 細胞核は $75.0 \pm 2.0\mu^3$ で α に比し β 細胞の方がやや大きい。又両細胞共細胞質、核及び核小体は形態的に変化なく、顆粒及び亜鉛は中等乃至多量に認められる。SS-SH 基物質は α 細胞では極めて弱く検出される程度であるが、 β 細胞では外分泌部に比して弱い α 細胞よりは明らかに強く存在する。正常家兎のラ氏島面積は平均 $122.3 \pm 14.3 \times 100\mu^2$, β/α 比は 4.1 となつている。核体積は α 細胞が $67.9 \pm 1.1\mu^3$, β 細胞は $72.9 \pm 2.0\mu^3$ でラットに比し大なる差異は認められない。又ラットと同様 β 細胞核体積は α 細胞のそれより稍々大きい。顆粒の存在様式はラットと本質的に何ら異なるところはないが、亜鉛のそれはラットと著しく異なり、 β 細胞には多量に存在するが α 細胞には極めて微量しか存在せず、従つて組織切片上にて淡褐色に検出される程度である。

2) Thyradin 投与群: ラットに Thyradin 20mg/100g 7日間投与群では α 細胞には殆ど全く変化は認められないが、 β 細胞では顆粒が稍々減少するものが多く又亜鉛も同様の傾向を示した。 β 細胞核は統計的に有意ではないが肥大が認められ、核小体は不変と見なされる。 β/α 比は 3.5 で有意の変動は認められない。

同じく Thyradin を 30 日間投与した群では上述の所見と明らかに異なり β 細胞は水腫変性及び空胞変性

が認められ、核は濃縮し大小不同となり、顆粒は著明に減少し且つ血管極に集合する所見がみられる。亜鉛も著明に減少し、更に SS-SH 基物質も減少を示した。α細胞は CHP 染色所見の上では殆んど全く変化を認めなかったが、α細胞の亜鉛のみ明らかに減少を示すものが多くみられた。計測値ではラウ氏島面積は減少の傾向が認められたがα細胞は著変なく、β細胞核の体積は $58.5 \pm 2.7 \mu^2$ で正常に比し明らかな縮小を示している。又 β/α 比は明らかな低下を来し平均2.0となる。

次に家兎に Thyradin 200mg/head 52~56日間に亘つて長期投与を行なつた際のラウ氏島の変化は前述ラットに於ける成績と本質的な差異は認められないが、即ちβ細胞は萎縮の傾向を示し、核は濃縮傾向があり計測的にも明らかな縮小が認められ、又 $\beta/\alpha = 1.9$ と明らかに低下しこれはα細胞の絶対数の増加に基づくものであり形態的にもα細胞体の肥大を示した。β顆粒も減少し亜鉛も著明に減少した。

3) TSH 投与群：ラットに TSH 10JSU/100g 7日間投与した場合のラウ氏島ではα細胞は亜鉛の脱失が軽度に加つて起つては全く無変化と云つてよい。β細胞では顆粒がやや減少し血管極に辺縁化する傾向が表われ、亜鉛は減少し、SS-SH 基物質は僅かに増量するが核小体、ラウ氏島面積並に β/α 比は正常と変りがない。

次に TSH を同量30日間投与後のラウ氏島ではα細胞は亜鉛の著明な減少を見る以外計測上にも変化は認められないが、β細胞では顆粒の減少と辺縁化、亜鉛の殆んど消失に近い程度のもを含めての著明な減少を示すが、SS-SH 基反応は強く出るものと反つて減少傾向がみられるものと相半ばして一定の傾向はみられなかった。一方β細胞核は肥大し明調となり核小体も肥大し、計測的にも明らかに高値を示している。

4) 成長ホルモン投与群：成長ホルモンを52~56日間に亘つて投与した家兎ではβ細胞はやや縮小し、顆粒は軽度減少し亜鉛も少々減少する。又導管上皮よりの島新生が見られるが β/α 比、β細胞核体積には変化を認めない。α細胞では核体積がやや増大を示したが他に著明な変化はなかった。

5) 甲状腺剔除群：ラット甲状腺剔除7日後のものではα細胞は顕微鏡的にも計測的にも殆んど認むべき変化はなかったが、β細胞では細胞体が収縮傾向を示すと共に核染色質の疎大化がみられる。一方顆粒は量的には減少は認められないが、胞体内に均等瀰漫性に分布し正常細胞に於てみられる程度の顆粒の辺縁化すらみられなかった。亜鉛量は正常と変化がないか、又は反つて増量しているものも見られたが、SS-SH 基反応は変化をみないようである。計測上は認むべき変化を来さなかった。

甲状腺剔除後30日後でもα細胞は核の体積の減少を見る他殆んど認むべき変化は見られなかったが、β細胞には明らかな変化を認めた。即ちβ細胞は全体として萎縮し、顆粒及び亜鉛は明らかに減少し、顆粒は核周辺部に集まる傾向を示し、SS-SH 基物質も減少した。計測的にはラウ氏島面積の縮小、β細胞核体積の明らかな縮小がみられた。

6) 下垂体剔除群：ラット下垂体剔除7日の群ではα細胞は胞体、核共に少々萎縮を示すが、顆粒、亜鉛量は共に正常と変りがない。β細胞はα細胞と同様胞体は萎縮し一部に空胞変性をみとめ、顆粒は軽度減少し胞体内に瀰漫性に存在し極性を示さない。又亜鉛は不変乃至少々増加し核は少々縮小を示した。

下垂体剔除15日後のラウ氏島では上述の変化が一層顕著となり両細胞の核の濃縮が一層強く、β細胞は胞体の萎縮、空胞変性、顆粒の減少と極性の消失、亜鉛の軽度減少、SS-SH 基反応の軽度な減弱がみられる。又ラウ氏島平均面積も減少を来した。

第6章 考 按

下垂体甲状腺系ホルモンの催糖尿病性作用については Houssay¹²⁾²³⁾ その他多くの人達により研究されているが、その多くは生化学的なものでありラウ氏島の形態学の観察よりなされたものは少ない。従つて之ら内分泌腺ホルモンのラウ氏島の形態に及ぼす影響とその意味づけについては殆ど全く知られていないと云つてよい。そこで著者はこれらホルモンの腺内分泌に及ぼす影響を形態学的に把握し、出来れば形態と機能との関連についても検討せんと企て、上述の成績を得た。ラウ氏島の形態学は1939年 Gomori 氏¹¹⁾ の CHP 染色法以来急速な進歩をとげ更に Barrnett の DDD 法による Insulin 染色、その他の組織化学的方法によつてラウ氏島の

機能的細胞学の誕生を見るに至った。形態と機能とは極めて密接不離な関係にあるべき筈でありながら、この両者の相関を確立することは至難の事とされている。然し乍らラ氏島は主として2種類の細胞に限られており而も夫々の分泌するホルモンが明らかとなつているため、他の組織に比較して形態より機能を類推することは可能と考えられる。私が本研究に於て敢えてこの問題についても検討した所以である。

ラ氏島細胞の機能的形態学

ラ氏島特に β 細胞の持つ特有な顆粒に初めて着目したのは Laquesse¹³⁾ であるとされる。その後前述の如く初めて Gomori が chrom-hematoxylin-phloxine (CHP) 染色を行なうことによつてラ氏島 α ・ β 細胞を明らかに染別して以来、これが CHP 好性顆粒 (Gomori 顆粒) と呼ばれている。その後同じく Gomori¹³⁾ によつて Aldehyde fuchsin による染色法が唱導され、本法による β 細胞顆粒の消長は抽出される Insulin 量との間に良好な相関があるとされている。従つて aldehyde fuchsin 法は Insulin 顆粒に対する特異性の点で在来の染色法にまさるものと考えられる。この β 細胞顆粒が Insulin そのものか、Insulin の貯蔵型か或いは Insulin の precursor かという問題については、種々論議されたが Bell¹⁴⁾, Hartroff¹⁵⁾, Wrenshall¹⁶⁾ 等は β 顆粒と Insulin 量との平衡関係を糖尿病患者及び肥満マウスの膵インシュリン定量と染色所見との比較によつて追及し、AF 法による β 顆粒が Insulin 量とは必ずしも完全な平衡関係にないことを見出し、この顆粒が Insulin そのものではなくて、貯蔵型 Insulin 又は Insulin の precursor であろうと主張した。然し Monike 等²⁴⁾によれば Gomori 顆粒は所謂 stored Insulin であり従つて必要に応じて直ちに放出される型の Insulin と考えてよいとしている。又 Creuzfeldt 等、Kracht 等及び Pfeiffer 等¹⁷⁾も sulfonyl 尿素剤投与後の Gomori 顆粒の消失から之と類似の考えを述べている。殊に Pfeiffer は仔牛のラ氏島より Insulin を抽出して Gomori 顆粒との平衡関係を一定条件下で認めている。以上のことより吾々は β 細胞中には光学顕微鏡によつてとらえられない Insulin 又はその前段階物質があるものと考えざるを得ない。このような CHP 顆粒又は aldehyde fuchsin 顆粒の増減が果して如何なるラ氏島機能の表現と見るべきであろうか。今仮に β 細胞にのみ限つて顆粒の消長についてみると、顆粒の著明な減少はその生成の減退と放出の促進とが考えられる。前者は細胞機能の低下であり、後者はその亢進状態の表現と見てよい。この場合 Gomori 顆粒の消長のみでは全く相異なつた二つの機能状態を鑑別することは出来ない。唯一般に放出の促進による顆粒の減少の時は、少量の顆粒は細胞周辺部に sinusoid に面して所謂 margination の状態を呈すると云われ、これは sulfonyl 尿素剤投与時に屢々見られる現象で吾々もこの所見を確認している¹⁸⁾¹⁹⁾。最近の研究によると²⁰⁾ Aldehyde fuchsin で染色される β 顆粒は Insulin を含んでいる sac membrane が染色されたものであらうと云う。このことは電顕で高血糖誘発物質投与後12時間以内に顆粒の消失がおこるが、24~48時間に至つて空になつた sac membrane が存在するのが見られるという²¹⁾。一方1942年岡本²²⁾により始めてラ氏島に亜鉛が検出されて以来亜鉛のラ氏島に於ける存在意義について論じられ、糖代謝に影響を及ぼすような諸条件によりラ氏島内亜鉛の増減が見られる点から一般に亜鉛がラ氏島の内分泌に密接に関係していると考えられている。Wolff 等²³⁾、Monike 等²⁴⁾は β 顆粒は Insulin と亜鉛の結合した所謂貯蔵型 (Stopel form) であるとし、Peterson 等²⁵⁾は抽出結晶インシュリン中に亜鉛が含まれ、in vitro で亜鉛は Insulin の溶解度を下げて沈澱物を作ることから亜鉛がラ氏島 β 細胞内の Insulin 貯蔵に関与すると述べており、現在はこの考え方が支配的である。従つてラ氏島 β 細胞における Zn の減少は Insulin 需要の亢進によつて貯蔵型より遊離型となつた Insulin が放出されつつある状態又は前述 Gomori 顆粒の場合と同じく Insulin 生成の低下状態と考えられる。以上の如く Gomori 顆粒及び亜鉛のみではラ氏島細胞の機能をうかがうことは出来ない。一方 Barnett 及び Seligman^{26~28)}は β 細胞で産生される Insulin 分子はその構成アミノ酸の12%に cystine を含み分子量6000の最低分子は夫々21乃至30個の A chain, B chain が-S-S-結合をなして分子量12,000の Monomer を形成することより、蛋白結合性 SS 基及び SH 基の組織化学的検出法を考案しこれを Insulin 染色法として発表した。即ち pure crystal Insulin を0.2Nの塩酸溶液で沈澱させその沈澱について Thyoglycolic acid で SS 基を SH 基に還元し更に DDD (2,2'-dihydroxy-6,6'-dinaphthyl disulfide) で酸化物とし、これを Naphthanyl diazablue B で有色のアゾ色素に変化させる方法に

より本法は Insulin に対して有用な検出法であるとして組織切片上でこの反応を再現した。そして Barnett 等は組織化学的に β 顆粒と蛋白結合性 SH 及び SS 基は平行するばかりか一層真実に近い Insulin 量の目安となることを強調した。Lazarow²⁹⁾も SH 基は Insulin 合成に重要な意義を有することを報告している。即ち分子量6,000程度の Insulin の一次分子のペプチド結合は SH 基が酸化して SS 基となることによって他の一次分子と結合するものでありその場合の触媒作用はグルタチオンであると推定している。何れにしても前述の如くラ氏島 β 細胞には光顕によつて把握することの出来ない溶解性の Insulin 又は precursor が存在すると考えざるを得ないが、SS, SH 基の検出はこれらのものをも検出することが可能と一般に考えられている。然し乍ら Pfeiffer 等が云うまでもなく本法による染色性の強弱の判定は多分に主観的なものである。Bohr³⁰⁾は光度計を使用して定量的観察を試みている。しかしこの方法とても組織切片上で行なわれる他の光度計による定量と同様種々の難点があるのは止むを得ないことである。本法によつて検出される SH, SS 基は果して Insulin のどの type を表現しているかと云うことになると猶可成りの問題が残されていると思われるが Pfeiffer 等は本法は Insulin 又はその前階程物質を検出するものと信じている。確かに Sulfanyl 尿素剤投与後の SS-SH 基の extinction の程度は膵より抽出された Insulin 量と良好な平行関係を示すにも拘らず β 顆粒との間に discrepancy が見られることより首肯されるところである。従つて本法においてもその意義を論ずる場合、生成と分泌との問題が常に表裏の関係において存在すると考えねばならない。これを要するに之等ラ氏島の染色法のみによつて細胞の機能を云々することは極めて危険なことと云わねばならない。従つてこれ以外に最も重要な機能状態をしる目安の一つはラ氏島の計測による方法であると言われる。その他酵素組織学¹⁷⁾³¹⁾³²⁾、紫外線顕微鏡による核酸の検出³³⁾³⁴⁾或いは Röntgenhistographie³⁵⁾等の方法があり、吾々⁵⁸⁾¹⁸⁾も之を試み、已に発表しているが、本研究では之の方法は用いなかつた。

そこで次にラ氏島計測の意義について文献的考察を試みることにする。ラ氏島面積 (容積、直径、重量) の測定は多くの人々により各種の方法で試みられている³⁶⁻³⁹⁾。然し乍ら本法は膵の各部位によつてラ氏島の大きさが異なると云うこと、小さなラ氏島は見逃され易く従つて比較的大きなもののみが測定される可能性のあること等の欠点がある。又単にラ氏島そのものを測定することはあまり意味がないとし、従つて膵臓全重量との関係においてラ氏島重量を考えるべきとするもの⁴⁰⁾⁴¹⁾或いは膵重量のみならず体重との関連に於て考えるべきものとするもの (Haist and Pugh)³⁶⁾等がある。これらの制限があるにも拘らずラ氏島の面積乃至体積の測定は $\alpha \cdot \beta$ 細胞比との関係に於て見るならば可成りの規準的価値を有するものと考えられている⁴²⁾⁴³⁾。次に $\alpha \cdot \beta$ 細胞の割合 (比率) は膵の各部位に於て一定していると考えられており⁴⁴⁾、その意味で両細胞比の変動は有力な機能の指標となりうる可能性がある。然し乍らこの方法をもつては $\alpha \cdot \beta$ 細胞の増加乃至減少が絶対的であるのか、相対的であるのか明らかでなく又人の糖尿病に於ても必ずしも常に α 細胞の比率の増大が存在するとは限らない⁴⁵⁻⁴⁷⁾ばかりか、Seifert によれば悪性腫瘍、悪液質、結核、尿毒症等に於ても同様な所見が見られることがあると云われる。又 Kracht は Alloxan, Synthalin A 又は IPTD の如き化学物質を投与した場合、 $\alpha \cdot \beta$ 細胞比の変動は明らかに起つてくるけれども、ホルモン投与時又は血糖の変動時にはその比率の変動は起らないとして β/α 比の島の機能診断上の意義をあまり重要視していない。上述の $\alpha \cdot \beta$ 細胞比に反して両細胞核の大きさは機能診断的に大きな意義を有すると考えられる。最も最初にラ氏島の核の計測を行なつたのは Bakay⁴⁸⁾及び Güthert⁴⁹⁾である。Güthert は下垂体の刺激時にラ氏島細胞の核の大きさの変化をみてラ氏島に及ぼす下垂体の影響について詳細に論じている。その後 Tonutti 及び Grobets は正常ラットの α 細胞核体積は β 細胞のそれより小さいことをのべると共に両細胞核の変動の範囲を示した。更に多くの報告者は⁵⁰⁾⁵³⁾種々の条件下における核体積の測定を試みこれと機能との関連について詳細な研究をとげている。就中 Kracht はラ氏島の計測中最も重要なものとして核のそれをあげ各種ホルモン投与時及び内分泌腺剔除時について報告し機能亢進時には核体積の増大が起り、低下時には縮小することを多く成績によつて証明している。Insulin の合成は多分に仮説的ではあるが一般に次のように考えられている。Kracht³⁷⁾によれば刺激状態にある β 細胞の核は肥大し Tyrosin 量が増量していることより β 細胞核の肥大は蛋白質の増加が原因であると言ふ。これらの核の非ヒストン蛋白は細胞体における蛋白合

成 (Insulin) の材料として提供されると考えられている。血中のアミノ酸から細胞核中にとり入れられた蛋白合成のための材料は核小体の関与の下に細胞体内に出てゆきそこで RNA glutathion の存在下に Insulin が合成される。合成された Insulin は直ちに細胞外に放出されるか又は貯蔵型として細胞内に貯えられる。この場合ミトコンドリア、クロマチンが之に関与していると考えられている。従つて形態的に β 細胞の機能を診断する場合は核の大きさ、核のクロマチン、核小体の態度、SS-SH 基の検出及び Gomori 顆粒と亜鉛の検出が最も本質的な意義を有することになる。

これを総括的に表示すると次のようになる。

Criteria of diagnostic definition of β -cell activity	
inactiv	activ
Atrophy of nucleus and nuclear hyperchromasia.	Nuclear hyperplasia and nuclear hypochromasia.
Contraction of nucleolus.	Enlargement of nucleolus.
Intensive granulation in secretion stop and continuous production.	Increase of mitosis.
Decreasing granula with decreasing secretion and production.	Degranulation, hypogranulation, hydropic degeneration.
	Increase of protein bound sulfhydryl and disulfide groups.
	Increase of dimensions of Langerhans' islets (various sizes).

成績に対する考察

a) Thyradin投与の影響

前述の総括の項に於て記述した私の成績をラウ氏島の機能的診断の criteria よりみれば、ラットに Thyradin 7日間投与後のラウ氏島では β 細胞顆粒の軽度な減少、亜鉛の減少並に β 細胞核の肥大等の点よりして β 細胞に於ける Insulin の生産が亢進し乍らも猶貯蔵 Insulin の放出が之を上廻っている状態と解釈出来るのであつて核の肥大、顆粒の顕著な辺縁化等は之を物語るものと云つてよい。然し α 細胞には明らかな変化はない。更に Thyradin を比較的長期 (30日) に亘つて投与すると β 細胞は機能亢進状態が持続するため疲憊状態に陥入り更に水腫様変性又は空胞変性等の退行性変化を招来するものと考えられる。この時は已に核は明らかな濃縮縮小を示し、 β 顆粒は Insulin の生産の低下と放出の亢進のため著明に原形質中より脱失し僅かに血管極に残存するのみとなる。亜鉛及び SS-SH 基反応の減少はこれを裏付ける所見である。 α 細胞はこの時期に到つても形態的に著変なく只 β/α 比のみ明かに低下し、 α 細胞の肥大が軽度認められる程度である。

次に家兎に Thyradin を長期 (52~56日) 投与後では上述ラットの場合と略同様で β 細胞は機能の亢進の時期を通り疲憊の状態に陥入りつつあると推定される所見であつて、ラットの場合と本質的に何ら異らない。唯投与量がラットに比して少々少ないため β 細胞の退行性変化はそれ程明かではなかつた。この場合も β/α 比は 1.9 と明瞭に低下し α 細胞の増殖がみられ β 細胞系の活性の低下に伴う α 細胞系優位の機能的状態を示した。Kracht,⁵⁵⁾ Mornike⁵⁶⁾によれば Alloxan, 塩化コバルト, IPTD 等の化学的物質による処置を除いて普通量の hormone 投与で β/α 比は普通変化しないとしているが、室根⁵⁷⁾、青地⁵⁸⁾によれば ACTH の長期投与によつて β/α 比の顕著な低下を証明しており、私の Thyradin 長期投与に見られる α 細胞の絶体数の増加とよく似た所見を報告している。一般に α 細胞は種々の外的条件に対する反応が β 細胞に比して極めて遅いことは一般によく知られているところであり、形態的には殆んど変化を来さない細胞であるが、種々の条件 ACTH, Glucagon, CoCl_2 等⁵⁷⁾⁵⁹⁾に対して数の上で比較的敏感に反応すると考えられる。さて甲状腺ホルモンを含む Thyradin がラウ氏島に対して上述の如き変化を来すのは如何なる機作によるのであろう

か、甲状腺ホルモンが *Insulin* に対して拮抗作用をもつことは古くより知られた事実である。又甲状腺機能亢進時に尿糖の発現が明らかに高い頻度であらわれ *Lahey*⁶³⁾の統計がよくこれを示している。又甲状腺機能亢進者では空腹時血糖は略々正常であるが、糖質摂取後の過血糖は高度に出現することは屢々吾人の経験するところである。一方甲状腺機能亢進時には比較的しばしば糖尿病の合併を見る。*Joslin*⁶⁰⁾によれば、この両者の合併は1.0~3.3%で非糖尿病患者の約3倍であるとのべている。又 *Regan* 等⁶¹⁾は *Hyperthyroidism* の約半数に *Diabetes* を起すと云い、*Root*⁴³⁾も同様の成績をあげている。このような甲状腺機能亢進による糖尿、又は糖尿病の出現は甲状腺ホルモンの糖原蓄積の抑制と分解の亢進と云う *Adrenergic action* と末梢組織に於けるブドウ糖の利用乃至酸化を促進し、*Insulin* 需要の亢進がおこると考えられている。又甲状腺機能亢進時には腸管からの糖の吸収が亢進していることもその原因の一つと考えられている。これらは人における成績であるが、藤田⁶³⁾の研究によると *Thyradin* 投与白鼠の肝臓においては *glycogen* の分解が盛んであると同時に *phosphohexose isomerase (PHI)* の活性増加、*pyruvate* の減少の諸点から糖分解も盛んに行なわれており、又一方 *fructose-1.6-diphosphatase* の著明な増加、*pyruvate* の減少等から糖新生も盛んとなつていると考えられ、これらのことから一応 *Thyroxine* 投与白鼠においては血糖の上昇が起ると推測される。末梢組織においても *PHI*, *hexokinase* の活性増加並びに *glycogen*, *pyruvate* の減少のあることから *glycogen* の分解、糖の分解が盛んに行なわれているものと考えられると述べている。これらの臨床的並に実験の結果より考えると上述の私の成績は *Thyradin* 投与によつて *Insulin* 需要の増大に基づいて二次的なラ氏島 β 細胞の機能亢進と、それに引続く β 細胞の *exhaustion* から更に β 細胞の機能低下による *Insulin* 産生の減少と云う一連の機能的 *process* を示すものと考えられる。*Eppinger*⁶⁴⁾, *Mc Callum*⁶⁵⁾ *Friedmann*⁶⁶⁾ 等によれば甲状腺ホルモンはラ氏島機能を低下させると云うが、亢進を通じてやがて低下するものと解釈したい。

b) TSH 投与の影響

ラットに *TSH* を比較的短期間(7日間)投与した場合、 β 細胞の顆粒の軽度減少、亜鉛の減少がみられ *SS-SH* 基反応は反つて増強の傾向を示すことは軽度の *Insulin* 放出の促進が起つているものと考えられる。この場合核及び核小体増大がみられないことは未だ *Insulin* の生合成の亢進が起つていないことを示すものではなからうか。同じく *TSH* を30日間投与せる場合は β 細胞の顆粒及び亜鉛の減少がおこり殊に後者が著明におこることは強い *Insulin* 放出促進のため貯蔵 *Insulin* の消失に近い状態と推察出来る。一方に於て核及び核小体の明らかな肥大と *SS-SH* 基の増加乃至減少という変動は *Insulin* 生成の亢進を示しているものと考えられる。然しこの場合 *Thyradin* 長期投与時にみられた如き β 細胞の退行性変化は認められない処よりすれば疲憊の状態まで進んでいるとは考えられない。

TSH は云うまでもなく下垂体前葉より分泌される向甲状腺ホルモンであつて甲状腺ホルモンの生成と分泌を支配する。従つて私の得た上記の成績が *Thyradin* 投与時のそれと或程度相似であることは当然と考えられる。然し乍ら *TSH* 投与の影響は本研究に用いた投与量では *Thyradin* 投与時に比して遙かに弱い作用をラ氏島に対して發揮しているようである。即ち *TSH* 投与によつて惹起されるであろう甲状腺ホルモンの分泌過多による影響はラ氏島の機能を亢進せしめるに止まつたと考えられる。 α 細胞では著明な亜鉛の脱失が見られたがラット α 細胞の亜鉛の意義については現在のところ明らかでなく、従つてその脱失の意義についても不明と云う他はないが、推測が許されるなら β 細胞の機能亢進に伴つて α 細胞の機能も亢進したのかも知れない。

TSH の糖代謝に及ぼす影響は小島⁶⁷⁾によれば、*TSH* 注射により白鼠の空腹時血糖は僅かに高くなり、横隔膜の糖利用は亢進するが、肝の糖原合成は低下を来すという。しかし *in vitro* に於ける *TSH* 添加実験では肝、筋の組織代謝に著変を来さないとし、*TSH* の糖代謝作用は甲状腺を介して行なわれるものとしている。一方 *Horsters*⁶⁸⁾ は下垂体の向甲状腺ホルモンに兎の血糖を下降させる作用のあることを報告し、*Zunz* 及び *LaBerre*⁶⁹⁾は同ホルモンがラ氏島の *Insulin* 分泌をたかめ得たと述べている。又富田⁷⁰⁾の *in vitro* に於ける添加実験によると *TSH (Pretiron)* の低濃度では変化は見られないが、その高濃度は *Insulin* 効

果に対する阻害作用を示したという。又馬場⁷¹⁾は TSH で予め処理した兎に於て普通発症せしめ得る量よりも少量のアロキサン注射により十分糖尿病が発症し、組織学的にも明らかに β 細胞の破壊を認めている。松浦⁷²⁾も鼠で同様のことを認め、この際甲状腺は I^{131} 摂取率、重量及び組織学的所見において機能亢進状態を認め、又腓ラ氏島における β 細胞の退行性変化並びに減数を認めた。即ち TSH は糖尿病発症促進作用を有し、その作用は主として甲状腺を介して行なわれることは疑えないところと考えられる。私の TSH 投与実験に於てみられた β 細胞の機能亢進も TSH の甲状腺を介しての糖代謝に及ぼす影響に伴う二次的なものと考えられ、このような機能亢進はやがて exhaustion から機能低下への可能性を有するものと推定される。従つてこのような時期に β cell tropic な alloxan 等を投与すれば reserve activity を失つた β 細胞は容易に障害され糖尿病を惹起するであろうことは想像に難くない。

c) 成長ホルモン投与の影響

家兎に成長ホルモンを 10mg/head 52~56日間継続投与しても血糖の上昇及び尿糖は認めなかつた。その時のラ氏島は β 細胞よりの Insulin の放出が亢進している像即ち β 顆粒と亜鉛の減少が見られた。又ラ氏島面積も大となる傾向がみられた。核小体は変化がなく従つて Insulin 生成の亢進と云うことは見ることが出来なかつた。 α 細胞の核が少々肥大を示していたがこれの意義は明らかでない。

一般に成長ホルモン投与により正常兎、モルモット、ラットは糖尿病を起さないと云う⁷³⁾。然し家兎に於て成長ホルモン (GH) 1日15~30mg投与によつて持続的に尿糖を証明しているものもある⁷⁴⁾。GHの催糖尿病性については枚挙に暇がない程多くの報告があり、GHの β 細胞に対する影響殊に β 細胞促進作用^{75~78)}と抑制作用⁷⁹⁾⁸⁰⁾、更には α 細胞の刺激作用^{81~84)}並にGHの抗 Insulin 作用^{85~87)}があげられる。結局現在のところ成長ホルモンの末梢組織における物質代謝に及ぼす影響により二次的に Insulin の分泌をうながし、その持続が β 細胞の疲憊、更には糖尿病に進展すると考えるのが妥当のようである。Anderson等⁸⁸⁾も犬の剔出腺の灌流によつて何らGHは Insulin の放出を促進しないことを報告している。私の得た家兎における成績では相当長期間に亘る投与にも拘らず僅かに β 細胞から Insulin の放出が促進していると解される程度の所見であつた。これは動物の種属差と投与量の問題に帰すべきものであろう。

d) 甲状腺剔出の影響

ラット甲状腺剔出後7日のラ氏島では β 細胞の収縮、顆粒の極性の消失、亜鉛の増量傾向等の所見よりすれば、Insulin の放出が低下しそのため貯蔵 Insulin が増加しているものと考えられる。然し核及び核小体に変化の見られないところよりすれば Insulin の生成はそれ程低下していないものとみられる。甲状腺剔出30日後となると、Insulin の放出の低下のみならず生合成の低下も起つてくるものと考えられ、 β 細胞の萎縮、 β 顆粒及び亜鉛、SS-SH 基の減少に加えるに β 細胞核の明らかな縮小は之を物語るものである。この場合 α 細胞にも核体積の減少がみられ、明らかに α 細胞の活性も低下しているものと思われる。

馬場⁷¹⁾によると糖尿病動物の甲状腺を摘出すると術前の Insulin 必要量の1/3で Insulin 痙攣を起す事がみられる。即ち糖原よりの糖転換及び肝糖放出作用と糖の腸管吸収とが甲状腺剔出によつて抑制され低血糖準備状態となつているためと考えられる。又 Walfson⁸⁹⁾は犬の甲状腺を剔除しても血糖は低くならず勿論糖尿も起らないことをたしかめたが、Britton and Meyers⁹⁰⁾は猫の甲状腺を剔除すると Insulin に対する感受性が著しく高まるのを見ている。即ち甲状腺剔出により Insulin の需要が低下し従つて Insulin 感受性も相対的に高まるものと考えられる。甲状腺剔出によるラ氏島の変化についての成績は比較的少ないが、Lorand⁹¹⁾は甲状腺を剔出すると島細胞が著明に増殖することを見ており、又前述の Eppinger⁶⁴⁾、McCallum⁶⁵⁾ Friedman and Gottesman 等⁶⁶⁾は甲状腺と腓ではいずれかの腺を除去すると他方では機能亢進の像がみられるとのべている。私の成績よりすれば甲状腺剔出による生体の代謝全体が低下するため Insulin 放出の必要がなくなり従つて β 細胞の機能の静止状態が招来されるものと察せられる。

e) 下垂体剔出の影響

下垂体を剔出後7日目のラ氏島は $\alpha \cdot \beta$ 細胞共に細胞体と核は明らかな縮小を示し、 β 細胞では一部の細胞に空胞形成がみられ顆粒は減少し亜鉛は反つて増加の傾向を示すことは、Insulin 放出が低下し而も生成

迄も相当程度抑制されていることを現わしているものと考えられる。又 SS-SH 基反応の減弱も屢々見られたがこれも生成の低下が已に起りつつあることを示すものである。下垂体剔除15日目ではこれらの変化は一層高度となり、垂鉛も減少し核も濃縮に陥入ることは *Insulin* 生成が更に衰えたことを示すものと考えてよい。下垂体剔除時の所見を甲状腺剔除時のそれと比較すると、後者は只単に代謝の低下に基づく *Insulin* 需要の不足による *Insulin* 分泌の低下と更にそのために二次的に生合成も低下してくるものと考えられ、従つてその程度も前者に比して軽度である。然し下垂体摘出時にははるかに強い機能の低下が $\alpha \cdot \beta$ 両細胞共に起つて来る。これは上位内分泌腺たる下垂体の糖代謝に対する役割の大きいことを物語るものであろう。

Ferner と Tonutti⁹²⁾ はラット及びモルモットの下垂体を剔除すると著明な α 細胞の減少と萎縮性変化とが緩慢に起き、3 週間後には一時的に元にもどり数ヶ月後には α 細胞の減少は再び著明となり一部の動物では α 細胞は完全に消失するが β 細胞には著明な変化は見られないと述べている。Krachi⁹³⁾ はやはり下垂体剔除ラットの α 及び β 細胞の萎縮をみ、Morse⁹⁴⁾ は下垂体剔除サルのラウ氏島について 2・3 例のものにラウ氏島の数と大きさが小となり、 β 細胞が幾分小さく β 顆粒の軽度減少を報告している。Hultquist⁹⁵⁾ は下垂体剔除後の α 細胞を計算し、7%に減少しているのを認めている。このように多くの報告は下垂体除去のラウ氏島に及ぼす影響は α 細胞に強いとするもの、 $\alpha \cdot \beta$ 両細胞に起るとするものが多い。然し一方に於て Camber⁹⁶⁾、Best⁹⁷⁾ 及び Bryans⁹⁸⁾ 等は下垂体剔除イヌ及び成熟ラットに於て β 細胞に組織学的変化を認めなかつたといつてゐる。これらの成績は必ずしも種々の組織化学的方法及び計測によつて一定の基準からなされたものでないため報告者によつて discrepancy が起つてくるものと思われる。Marks and Yang⁹⁹⁾、Houssay¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾ によれば下垂体剔除動物を絶食にすると血糖値が漸時降下して遂に低血糖痙攣を起して死亡するがこの際組織のグリコーゲン量殊に肝グリコーゲンは減少している。このことは 1) 下垂体の抑制作用がとれて組織の糖質利用が、肝の糖新生能力を越える。2) 下垂体剔除は一次的に肝臓の糖新生速度を低下せしめ、末梢の利用速度は正常でもこれに応じた糖量を供給出来なくなるからであるとしている。又 Fischer, Russell and Cori¹⁰²⁾ 及び小島⁹⁷⁾ は下垂体を剔除すると糖質の酸化又は利用が亢進するとし、Krahl¹⁰³⁾、Park¹⁰⁴⁾、Stadie¹⁰⁵⁾ によると下垂体剔除によつて抑制がとれ増加した横隔膜の糖利用が *Insulin* の添加により更に刺激されることを報告している。これらの報告は何れも下垂体除去により動物は *Insulin* に sensitive となることを示している。私の成績もこの点より理解すべき二次的のものと解してよいと思われる。

第 7 章 結 論

下垂体甲状腺系の膵内分泌に対する影響について、ラット及び家兎を用いて組織及び組織化学的に検討すると共にラウ氏島の形態と機能との関連についても検討し、次の成績を得た。

1) 甲状腺製剤 Thyradin は短期投与に於ては、ラウ氏島 β 細胞に対し機能亢進的に作用し、*Insulin* 生産が亢進しながらも猶貯蔵 *Insulin* の放出が之を上廻っている状態を認める。長期投与に於ては、上記機能亢進の長期継続による疲憊から β 細胞の機能低下即ち *Insulin* の生産、放出の低下から更に退行変性に至るものと考えられる。

2) Pretiron (TSH) 投与は β 細胞の機能亢進をうながすものと考えられ、短期投与では *Insulin* 生合成の亢進は認め得ないが *Insulin* 放出促進の状態が認められる。長期投与では β 細胞においてその変化が著明となり、*Insulin* の放出及び生合成の亢進を示すものと考えられる。このような β 細胞の機能亢進は TSH が甲状腺を介して糖代謝に及ぼす二次的影響と考える。

3) 家兎に Growth hormone を長期間投与しても僅かに β 細胞よりの *Insulin* 放出促進がみられる程度で著明な変化は認められなかつた。

4) 甲状腺剔除により β 細胞の機能の減弱を認める。これは甲状腺剔除による代謝低下に伴い *Insulin* 需要が低下しこのため β 細胞機能の静止状態が招来されるものと考えられる。

5) 下垂体剔除により $\alpha \cdot \beta$ 細胞に退行性変化がみられ、機能の低下が認められる。即ち β 細胞では *Insulin* の放出のみならず生合成の低下も起りつつあると考えられ、その程度は甲状腺剔除に比して遙かに高

度である。 α 細胞に於ける変化は β 細胞に比し軽度であつた。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師吉田教授に厚く感謝の意を表すると共に、親しく御教示を頂いた教室の横尾助教授並びに青地博士に対し衷心より謝意を表します。

附 図 説 明

- 第1図** 正常ラット「ラ」氏島 CHP 染色 700 $\times$
 α 細胞帯が β 細胞を取り囲むが如く存在する。 α ・ β 細胞共境界やや不明瞭。 α 細胞原形質は phloxine に強い染色性を示す。 β 細胞原形質には hematoxylin 好性の顆粒が豊富に存在する。
- 第2図** 正常ラット「ラ」氏島 aldehyde fuchsin 染色（以下 A F 染色と略す）700 $\times$
本質的には CHP 染色と同様所見であり、 α 細胞原形質は橙色の微細顆粒が、 β 細胞原形質には A F によつて染め出される微細顆粒が豊富に存在する。
- 第3図** Thyradin 20mg/100g 7日間投与後のラット「ラ」氏島 CHP 染色 700 $\times$
 β 顆粒の軽度減少がみられる。
- 第4図** Thyradin 20mg/100g 30日間投与後のラット「ラ」氏島 CHP 染色 700 $\times$
 β 細胞は顆粒減少、水腫様変性、核濃縮傾向が認められる。 α 細胞は phloxine 好性が少々低下している。
- 第5図** TSH 10JSU/100g 30日間投与後のラット「ラ」氏島の CHP 染色 700 $\times$
 α 細胞の比較的増殖がみられるが顆粒の変化は認められない。 β 細胞は肥大、顆粒の脱失がみられ、核染色質は微細となり分散して核は大きく明るくみえる。
- 第6図** 甲状腺切除後7日のラット「ラ」氏島 CHP 染色 700 $\times$
 β 細胞はやや縮小、顆粒は瀰漫性に存在する。核はやや大きく見え、染色質は疎大散在している。 α 細胞は著変なし。
- 第7図** 甲状腺切除後30日のラット「ラ」氏島 CHP 染色 700 $\times$
 β 細胞は細胞質萎縮し、顆粒の減少がみられる。核は縮小している。 α 細胞には著変は認められない。
- 第8図** 下垂体剔除7日後のラット「ラ」氏島 A F 染色 700 $\times$
 β 細胞は縮小傾向を示し、顆粒はやや減少し辺縁化はみられない、核染色質は疎大分散がみられる。 α 細胞は顆粒が減少している。
- 第9図** 下垂体剔除30日後のラット「ラ」氏島 CHP 染色 700 $\times$
上記変化が著明となり、一部 α ・ β 細胞に空泡変性、萎縮、核濃縮がみとめられる。
- 第10図** 正常家兎「ラ」氏島 CHP 染色 700 $\times$
ラットそれと少々異り、 α 細胞は外套を作らず島周辺部に散在する一方島中心部にも散見される。 α ・ β 細胞共境界は比較的明瞭。 α 細胞原形質は phloxine に強い染色性を示す。 β 細胞原形質には CH 好性の顆粒が充満し類洞腔側に強く認められる。
- 第11図** 正常家兎「ラ」氏島 A F 染色 700 $\times$
本質的に CHP 染色と同様所見であるが、本染色では β 顆粒の類洞腔に面して偏在の傾向が一層強い。
- 第12図** Thyradin 200mg/head 52~56日間投与後の家兎「ラ」氏島 CHP 染色 700 $\times$
- 第13図** Thyradin 200mg/head 52~56日間投与後の家兎「ラ」氏島 A F 染色 700 $\times$
第12図、第13図共に同様所見がみられ、 α 細胞は増殖し細胞体の肥大がみられる、顆粒は正常。 β 細胞数は減少し α 細胞にて圧排された餽を呈する。 β 細胞は縮小し顆粒は減少している。
- 第14図** 成長ホルモン10mg/head 52~56日間投与後の家兎「ラ」氏島 A F 染色 700 $\times$
 α 細胞は数がやや増加し、核の肥大がみられる。 β 細胞では顆粒は正常又はやや減少し辺縁化が

著明となる。

第15図 正常ラット「ラ」氏島亜鉛染色 700×

β 細胞には微細な好銀性顆粒が原形質辺縁部に密集して存在する。 α 細胞には β 細胞より一層高い密度の顆粒の存在をみる。

第16図 Thyradin 20mg/100g 7日間投与後のラット「ラ」氏島亜鉛染色 700×

α 細胞では黒色の好銀性物質はやや減少傾向がみられる。 β 細胞は変化なし。

第17図 Thyradin 20mg/100g 30日間投与後のラット「ラ」氏島亜鉛染色 700×

α β 細胞共に β 細胞において好銀性物質は著明に減少している。

第18図 TSH 10JSU/100g 7日間投与後のラット「ラ」氏島亜鉛染色 700×

β 細胞では好銀性物質は極く微弱陽性、 α 細胞には猶相当量の顆粒が存在する。

第19図 TSH 10JSU/100g 30日間投与後のラット「ラ」氏島亜鉛染色 700×

β 細胞では黒色沈着物は消失し、 α 細胞と思われるところに僅に黒色沈着物をみる。

第20図 甲状腺剔除7日後のラット「ラ」氏島亜鉛染色 700×

α 細胞は変化なく、 β 細胞に於ては正常と同程度乃至それ以上の沈着物を認める。

第21図 甲状腺剔除後30日のラット「ラ」氏島亜鉛染色 700×

α 細胞では相当量の沈着物を認めるが、 β 細胞では著明な亜鉛の減少をみる。

第22図 下垂体剔除後30日のラット「ラ」氏島亜鉛染色 700×

好銀性物質は両細胞共にやや減少を認める程度であるが、対照に比しその存在は極性を示さず、細胞体内に均等に存在する。

第23図 正常家兎「ラ」氏島亜鉛染色 1000×

家兎では好銀性物質は β 細胞のみにみられ、 α 細胞には殆んど全く認められない。 β 細胞では核周辺部は疎に、辺縁部では濃密な顆粒状物質がみとめられる。

第24図 Thyradin 200mg/head 52~56日間投与後の家兎「ラ」氏島亜鉛染色 800×

β 細胞では明らかに亜鉛の減少が認められる。

文 献

- 1) HOUSSAY, B.A. : Endocrinology, 35 : 158, (1944).
- 2) HOUSSAY, B.A. : Rec. Prog. Hor. Res., 2 : 277, (1948).
- 3) HOUSSAY, B.A. and ANDERSON, E. : Endocrinology, 45 : 627, (1949).
- 4) CAMPBELL, J. et al. : Endocrinology, 46 : 588, (1950).
- 5) GOLDNER, M.G. and B.W. VOLK : Ciba Foundation Colloq. on Endocrinology, 9 : 75, (1957).
- 6) LEHEY : quoted by Joslin et al : Treatment of Diabetes Mellitus, Lea & Febiger, Phila., p.625, (1952).
- 7) DALTON, A.J. : Amer. J. Anat., 89 : 109, (1951).
- 8) ROBERTSON, J.S. : Australian J. exp. Biol. med. Sc., 32 : 229, (1954).
- 9) LACY, P.E. : Anat. Rec., 128 : 225, (1957).
- 10) LACY, P.E. : Diabetes, 6 : 498, (1957).
- 11) GOMORI, G. : Anat. Rec., 74 : 439 (1939).
- 12) LAQUSSE, E. : J. Anat. Physiol., London, 30 : 591, (1894).
- 13) GOMORI G. : Amer. J. Clin. Path., 20 : 665, 1950.
- 14) BELL, E.T. : Diabetes, 2 : 125, (1953).
- 15) HARTROFT, W.S. and WRENSCHALL, G.A. : Diabetes, 4 : 1, (1955).
- 16) WRENSCHALL, G.A. et al. : Diabetes, 3 : 444, (1954).
- 17) PFEIFFER, E.F., W. SANDRITTER, U. BECKER und D. MÜLLER : Endokrinologie, 37 : 193, (1959).
- 18) 吉田秀雄他 : 日本内分泌誌, 34 : 758, (1958).
- 19) 吉田秀雄他 : 日本内分泌誌, 34 : 82, (1958).
- 20) LAZARUS, S.S. and BARDEN, H. : J. Histchem. & Cytochem., 9 : 628, (1961).
- 21) LAZARUS, S.S. and VOLK, B. : The Pancreas in Human and experimental Diabetes, New York, Grune & Straton, P. 55, (1962).
- 22) OKAMOTO, K. : Trans. Soc. Path. Jap., 33 : 99, (1942).
- 23) WOLFF, H.P. et al. : Z. ges. exp. Med., 126 : 390, (1955).
- 24) MONIKE, G., V. MORITZ

- und H.G. LIPPMAN : Endokrinologie, 45 : 67, (1963). 25) PETERSON, K and J. SCHLICH-
TKRÜLL : Science, 116 : 394, (1952). 26) BARNETT, R. J. et al. : Endocrinology, 57 : 419,
(1955). 27) BARNETT, R.J. and SELIGMAN, A.M. : Science, 116 : 323, (1952). 28)
BARNETT, R.J. et al. : J. Nat. Cancer Inst., 14 : 769, (1954). 29) LAZAROW, A. : Diabetes,
6 : 222, (1957). 30) BAHR, G.F. : Acta radiol., Stockholm. suppl., 147, (1957). 31) GÖSSNER,
W. : Histochemie, 1 : 48, (1958). 32) DEMPSY, E.W., R.O. GREEP and H.W. DEANE : End-
ocrinology, 44 : 88, (1949). 33) CASPERSON, T.O. : Cell Growth and Cell Function, New York
(1950) W.W. Norton Company. 34) HULTQUIST, G.T. und B. THORELL : Acta Path.
Microbiol. Scand., 32 : 245, (1953). 35) FITZGERALD, P.J. : Ann. N.Y. Acad. Sci., 63 : 1141,
(1956). 36) HAIST, R.E. and E.J. PUGH : Am. J. Physiol., 152 : 36, (1948). 37) BEST,
C.H., J. Campbell, R.E. HAIST and A.W. HARN : J. Physiol., 101 : 17, (1942). 38) BENSLEY,
R.R. : Amer. J. Anat., 12 : 297, (1911/12). 39) JEJNING, St. : Acta medica Scand. Suppl., 198,
(1947). 40) OGILVIE, R.E. : J. Path. Bact., 37 : 473, (1933). 41) OGILVIE, R.E. : Quart.
J. Med., 28 : 345, (1935) and 30 : 287, (1937). 42) FERNER, H. : Virchows Arch. Path. Anat., 309 :
87, (1942). 43) FERNER, H. : Das Inselsystem des Pancreas, Stuttgart, (1952). 44) HESS,
W. : Schweiz. Zshr. Path., 9 : 46, (1945). 45) CREUZFELDT, W. : Beitr. Path. Anat., 113 : 133,
(1953). 46) CREUZFELDT, W. : Wien Zschr. inn. Med., 37 : 217, (1956). 47) SEIFERT, G. :
Virchows Arch. Path. Anat., 325 : 379, (1954). 48) BAKEY : Pflügers Arch. Physiol., 243 : 733,
(1940). 49) GÜTHERT, H. : Virchows Arch. Path. Anat., 307 : 175, (1941). 50) KRACHT,
J. : Endokrinologie, 36 : 146, (1958). 51) KRACHT, J. : Naturwiss., 40 : 607, (1953), 41 : 336, (1954),
42 : 50, (1955), 43 : 18, (1956). 52) KRACHT, J. und M. SPAETHE : Zschr. wiss. Mikrosk.,
62 : 227, (1955). 53) HOLT, C., J. KRACHT, B. KRÖNER und L.V. HOLT : Schweiz. med.
Wschr., (1956) : 1123. 54) J. KRACHT : Endokrinologie, 37 : 4, (1959). 55) JOACHIM,
KRACHT : Endokrinologie, 36 : 146, (1958). 56) MONIKE, G. et al. : Endocrinology, 45 : 59,
(1963). 57) 室根郁男 : 日本内分泌誌, 35 : 442, (1959). 58) 桑田美智子他 : 日本内分泌誌, 35 :
909, (1960). 59) 横尾定美 : 日本内分泌誌, 38 : 572, (1962). 60) JOSLIN : quoted by Joslin
et al. : The Treatment of Diabetes Mellitus, Lea & Febiger, Phila., p. 625, (1952). 61) REGAN :
Arch. Int. Med., 65 : 1116, (1940). 62) ROOT : quoted by Joslin et al. : The Treatment of Dia-
betes Mellitus, Lea & Febiger, Phila., p. 625, (1952). 63) 藤田輝雄 : 日本内分泌誌, 38 : 565,
(1962). 64) EPPINGER, H. et al. : die Zentralb. f. Klin. Med., 66 : 1, (1908). 65)
McCALLUM, W.G. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 20 : 265, (1909). 66) FRIEDMAN, G.A. and J.
GOTTESMAN : Proc. Soc. exper. Biol. Med., 19 : 209~225, (1921). 67) 小島正守 : 日本内分泌誌, 36 :
1858, (1961). 68) HORSTERS, H. : Arch. exp. Path. Pharmac., 169 : 537, (1933). 69) ZUNZ,
E. et J. La BERRE, C.R. : Soc. Biol., Paris, 118, (1174). 70) 富田明夫 : 日本内分泌誌, 35 : 1153,
(1960). 71) 馬場茂明他 : 日本内分泌誌, 34 : 1209, (1959). 72) 松浦昭三 : 日本内分泌誌, 32 : 748,
(1956). 73) ABELOVE, W. and K.E. PASCHKIS : Endocrinology, 55 : 637, (1954). 74)
OGILVIE, R.E., N. MACLEAN : Ch. B. Edinburgh, Diabetes, 9 : 38, 1960. 75) MILMAN, A.
E., J.A. RUSSEL : Endocrinology, 47 : 114, (1950). 76) SCOTT, Jr. J. and F.L. ENGEL : Endo-
crinology, 46 : 582, (1950). 77) KURZ, M. et al. : Proc. Soc. exp. Biol., 76 : 21 (1951). 78)
PARK, C.R. et al. : J. biol. Chem., 197 : 151, (1952). 79) ANDERSON, E., J.A. LONG : End-
ocrinology, 40 : 98, (1947). 80) LOTSPEICH, W.D. : J. Biol. Chem., 185 : 221, (1950). 81)
FERVER, H. : Klin. Wschr., 1 : 397, (1951). 82) BORNSTEIN, J. et al. : Nature, 168 : 908, (1951).
83) FOA, P.P. et al. : Proc. Soc. exp. Biol., 83 : 758, (1953). 84) MAYER, J., SILIDES, D.N. :

- Endocrinol., 52 : 54, (1953). 85) DeBODO, R.C. et al. : *Fd. Proc.*, 8 : 32, (1949). 86) MILMAN, A.E., J.A. RUSSEL : *Endocrinol.*, 47 : 114, (1950). 87) CAMPBELL, J. et al. : *Endocrinol.*, 53 : 135, (1953). 88) ANDERSON, E. and BATES, R.W. : *Fed. Proc.*, 18 : 4, (1959). 89) WOLFSON, H. : *Amer. J. Physiol.*, 81 : 453, (1927). 90) BRITTON, S.W. and W.K. MEYERS : *Amer. J. Physiol.*, 84 : 132, (1927). 91) LORAND, A. : *C.r. Soc. Biol.*, 56 : 488, (1913). 92) FERNER, H. und E. TONUTTI : *Z. Zellforsch.*, 38 : 267, (1953). 93) KRACHT, J. : *Naturwissenschaften*, 40 : 607, (1953). 94) MORSE, A. et al. : *Anat. Rec.*, 127 : 338, (1957). 95) HULTQUIST, G. et al. : *Schweiz. Z. all. Path.*, 11 : 570, (1948). 96) CAMBER, S. and CHANDLER : *Am. J. Physiol.*, 113 : 26, (1935). 97) BEST, C.H. et al. : *J. Physiol.*, 101 : 17, (1942). 98) BRYANS, F.E. et al. : *Diabetes*, 1 : 358, (1952). 99) MARKS, H.P. and YANG, F.G. : *Lancet*, 1 : 493, (1940). 100) HOURSAY, B.A. : *Ann. Rev. Physiol.*, 5 : 373, (1943). 101) RUSSEL, J. A. : *Essays in biology*, p. 305, Berkeley University of California Press, (1944). 102) FISCHER, R.E., RUSSEL, J.A. and C.F. CORI : *Biol. Chem.*, 115 : 627, (1936). 103) KRAHL, M.E. and C.R. PARK : *J. Biol. Chem.*, 174 : 939, (1948). 104) PARK, C.R. and W.H. DANGHADAY : *Fed. Proc.*, 9 : 212, (1950). 105) STADIE, W.C., HANGAAD, N. and MARSH, J.B. : *J. Biol. Chem.*, 188 : 167, (1951).

正 木 論 文 附 図 (その 1)

第 1 図

第 2 図

第 3 図

第 4 図

第 5 図

第 6 図

正 木 論 文 附 図 (その 2)

第 7 図

第 8 図

第 9 図

第 10 図

第 11 図

第 12 図

正 木 論 文 附 図 (その 3)

第 13 図

第 14 図

第 15 図

第 16 図

第 17 図

第 18 図

正木論文附图（その4）

第 19 図

第 20 図

第 21 図

第 22 図

第 23 図

第 24 図