—特別寄稿—

Guinea pig 膵に見られた異形小型「ラ」氏島

竹内 節彌

日本医科大学名誉教授

Atypical small L-islets in guinea pig's pancreas

Setsuya Takeuchi

Prof. Emer., Nippon Medical School

Gomori 染色を施した guinea pig 膵標本においては、ラット・イヌ・ウサギの場合よりも、「ラ」氏島の細胞が各細胞種ごとに、より一層鮮明に染め分けられている。「ラ」氏島構成細胞種の demonstration には guinea pig の膵が利用されることが多いのはこのことに基づいているのであるが、今回筆者は、膵「ラ」氏島およびその構成細胞がはなはだ奇異な存在様態を示す guinea pig 膵標本に遭遇したので、その写真の数枚を例示し、諸家の参考に供したい。

日本医科大学実験動物管理室にて1カ月以上飼育されていた Hartley 系、雄性 guinea pig を放血致死せしめ、膵片を摘出、Zenker-formol (neutral) 液に投入、固定し、しかる後 Gomori 染色を施した。また、一部は Hellman-Hellerström 法による鍍銀標本の作製に供した。

なお、屠殺前のこの動物は空腹時血糖値に異常を示さず、尿糖は陰性であった。

Photo 1, 2 にはこの動物から得られた典型的な「ラ」氏島像を示す。**Photo 1** の「ラ」氏島構成各細胞内の alpha-granule, beta-granule それぞれの染色性に異常を認めず、alpha-cell, beta-cell の数はそれぞれ7コ、63コであって、既報の guinea pig 膵「ラ」氏島標本における平均値 11 ± 5 コ、 75 ± 27 コに比べて特に有意の差を認めない。また近接部位に対する鍍銀標本においては、島内に複数の突起を有する delta-cell 鍍銀像を多数認めることができる (**Photo 2**)。またその複数の突起の内の少なくとも一本は、その先を小血管壁にまで伸ばしている状態を明瞭に観察することができる。

1. 小「ラ」氏島の発現

Photo 1, 2 が得られたのと同じのプレパラート上において、多数の beta-granule を有する細胞 (beta-like cell) が acinal tissue の中に散在しているのが発見された (**Photo 3** 参照)。これら beta-like cell は1コのみの場合もあり、2ないし5コほどかたまって存在する場合もあった。また、3コ以上集まっている場合には、alpha-granule と覚しい顆粒を有する細胞 (alpha-like cell) が隣接しているのがしばしば観察された。

Photo 4 は **Photo 3** の映像に相当する部位の鍍銀標本より得られたものであるが、被鍍銀細胞 (delta-like cell) もまた acinal tissue 中に散在しているのが発見された。

acinal tissue 中に位置する上記二種の細胞はそれぞれ単独で存在する場合はもとより数コ集まって存在する場合でも、その周囲の capsule の存在は確認されなかった。

Fig. 1 は、1 プレパラート上に存在する beta-cell の数に基づいてその分布を示したものである (図中 beta-cell と記したものは beta-granule を含有する細胞、つまり beta-like cell の意味である)。

横軸は一つの集まりの中の beta-cell の数を対数スケールで表し、縦軸はそれぞれの集まりを「ラ」氏島1コと見なした場合の数を実数で表した。

「ラ」氏島数は構成 beta-cell 数が増えるにつれてほぼ直線的に減少するが、構成細胞数が60以上120以下の範囲で、再び増加する傾向を示す。

Photo 1 に例示したような guinea pig 膵「ラ」氏島における平均 beta-cell 数は 77 ± 20 である。すなわち、このグラフに示された細胞数60~240を頂点とする分布曲線は、正常 guinea pig のそれと一致する。

Fig. 1 Relation between the cell-number and the L-islet-number in guinea pig's pancreas

検討：構成 beta-cell 数が比較的少ない集まりの場合、その数は構成細胞数の増加につれて指数関数的に減少する。このことは、1 ないし数コからなる beta-cell の集まりというある意味では極めて異常な映像が、必ずしも標本作製時や写真撮影時の artifact に由来するものではないことを明瞭に示している。すなわち、もし acinal tissue 中に散在しているように見えるこれらの beta-granule 含有細胞が、元来は「ラ」氏島内に存在しており、標本作製時の切面がたまたま「ラ」氏島の端をかすめたためにこのような像を呈したものであるとすれば、構成 beta-like cell 数が少なくなればなるほど集まりの数もまた少なくなるはずであるからである。また、これらに周囲に明瞭な capsule の存在を認めなかったという事実もこれらが「ラ」氏島内に存在しているのではないという見解を支持するだろう。構成細胞数が増加するに連れて「ラ」氏島数が指数関数的に減少するという事実、このプレパレートに見られる所見が「ラ」氏島自身の成長過程の一断面像であることを明瞭に物語っている。したがって、上記のような特殊な beta-granule 含有細胞や被鍍銀細胞の在り方を説明する唯一の想定は、動物屠殺時に比較的近い過去のある時点において beta-cell, delta-cell の新生過程が一定の時期を画して発現したという仮説であろう。いうまでもなく、この beta-cell, delta-cell の新生過程がこの動物の生来的な特質に基づくものと考えすることは絶対できない。なぜなら、この標本上に発

見される「ラ」氏島数が構成細胞数 60~120 の範囲において二項分布に相似の分布型を示したということが、この動物が生まれてからある一定の時期まで、「ラ」氏島の発育が正常であったことを示すものであるからである。しかも、この分布曲線は先述の指数分布曲線とは明らかに不連続であるから、この動物が屠殺時に近接した時点において、ある種の pathologic process を体験し、その後に起こった修復過程の一部を、われわれが目にしていてのだから考えるのが最も自然であることになる。前述のごとく、鍍銀標本においても多数の被鍍銀細胞が acinal tissue 内に散在していることが見出されているので、delta-cell の新生過程もまたこの時に起こったものと考えなくてはならない。すなわち、この過程は複合的であって、「ラ」氏島そのものの新生過程と見なすことができるだろう。

最近、金沢康德氏は Hartley 系 guinea pig の insulin receptor の数が他の動物種の 3 ないし 4 倍多いことを見出した (personal communication)。また、Humbel ら¹⁾は guinea pig 膵から抽出されたインシュリンに対してラットは低い感受性しか示さなかったと報告している。これらの事実は、Humbel らの使用した guinea pig が自己のインシュリン、あるいは「ラ」氏島組織に対するある種の抗体を持っていた可能性があることを示唆している。もしこの金沢氏や Humbel らの観察した guinea pig の特殊な抗体産生能と、われわれの guinea pig 膵標本における顕著な「ラ」氏島新生像とを関連させて考えることが許されるならば、また、そこに想定される一定の pathological process と、実験動物としてのモルモットの飼育管理の不完全さとを関連させることが許されるならば、今回のわれわれの観察はさらに多くの今後の展望を期待しうものとなるだろう。それにはまず、われわれの飼育している実験動物中の何%にこのような異常所見が見出されるのかを決定することが急務であるに違いない。

2. 腺房組織中の beta-like cell, delta-like cell

Photo 5, 6 に見られるような、acinal tissue 中に散在する beta-granule 含有細胞 (beta-like cell) および被鍍銀細胞 (delta-like cell) の在り方にはそれぞれに個性的な特徴が認められた。

1) acinal tissue 中の beta-like cell は常に acinus の内側に、それもその中央部付近に位置していた (Photo 5)。

2) acinal tissue 中の delta-like cell の大部分は

Photo 1 Gomori-staining ($\times 400$)

Photo 2 Hellman-Hellerstrom's plating ($\times 400$)

Photo 3 Gomori-staining ($\times 200$)

Photo 4 Hellman-Hellerstrom's plating ($\times 200$)

Photo 5 Gomori-staining ($\times 400$)

Photo 6 Hellman-Hellerstrom's plating ($\times 400$)

acinus の内側部位に発見されるのだが、その一部は acinus の外側の結合組織の間に位置するものがあった。Photo 6 に見られる delta-like cell は比較的太い導管・血管の周辺に位置している。また、このような acinus の外側に位置する被鍍銀細胞の中には小血管壁に 1 本の突起を伸ばしているものがあった。

検討：この動物が過去に一定の疾患を経過したという前提に立つと、acinal tissue 中に散在する beta-like cell あるいは delta-like cell の在り方は、ある条件下における「ラ」氏島の発生機序を示唆していることになる。すなわち beta-like cell が常に acinus の中央部付近、つまり腺腔に接して発見されるという事実は beta-cell を centro-acinal cell から発生するものであると把握する従来の定説に合致している。しかし、一方の delta-like cell は acinus の外側にも位置することがあるのであるから、これもまた acinus 中の細胞から発生してきたものであると考えることはできない。また、この種の細胞はしばしば小血管壁と連絡する突起を有するので、その由来はむしろ interacinal tissue 中のいずれかの細胞に求められるべきだろう。「ラ」氏島外に発生した delta-like cell は「ラ」氏島発生時に必ず発見される強度の毛細管増殖に伴って acinus の中央部に進入するものと考えられる。これは delta-cell が interacinal ganglion 内の交感神経細胞とその起源を同じくするという従来の私見²⁾の傍証になる事実であるに違いない。

しかし、これまで beta-like cell, delta-like cell とわれわれが呼んできた「ラ」氏島外の細胞がそれぞれ beta-cell, delta-cell であるという確証はまだ得られていない。かつて Ferner(1938)³⁾は Grimelius 法によって鍍銀された細胞が acinus の外側に発見されることがあること、ならびに小血管壁に連絡肢を伸ばしていることを報告した。Grimelius 法による被鍍銀細胞は

alpha-cell であると信じた彼らは alpha-cell の由来を acinus 外の細胞に求める考えを明らかにした。しかし一方、Möllendorff (1939)⁴⁾はウサギ胎仔の膵において、Hellman-Hellerström 法によって鍍銀される細胞が acinus の外側に位置しているのを見出した。

元来鍍銀法には数種類の 방법이報告されているのであるが、それぞれの鍍銀条件には互いにわずかな相違があり、そのわずかな差によって鍍銀される細胞種が異なるとされてきたことは紛れもない。しかしわずかな鍍銀条件の相違のみに基づいて逆に島細胞種を云々するのは多くの危険を伴う可能性があるだろう。また同時に、「ラ」氏島外に位置する細胞の染色性が島内の該当細胞のそれと全く等しいとする保障もない。これらの細胞の種を決定するには、酵素抗体法による染色法や electron-microscopy による検索などが十分利用される必要がある。そしてこれらの方法を駆使して、さらに多くの観察例を重ねることが必要であると思われる。

文 献

- 1) Humbel, R.E., Bosshard, H.R. and Zahn, H.: Chemistry of insulin. "Handbook of Physiology Sec. 7 Endocrinology" (Greep, R.O. and Astwood, E.B. eds.), Vol. 1, p. 111~132, American Physiological Society, Washington, D.C., 1972.
- 2) 竹内節彌：膵「ラ」氏島の自律神経支配。第24回日本糖尿病学会関東甲信越地方会，東京，1987-01，糖尿病，31，323，1988.
- 3) Ferner, H.: Über die Entwicklung der Langerhansschen Inseln nach den Geburt und die Bedeutung der versilberbaren Zellen in Pankreas des Menschen. Ztschr. f. mikr. anat. Forsch., 44, 451~488, 1938.
- 4) von Möllendorff, W.: Die Langerhansschen Inseln des Pankreas. "Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen", p. 197~275, Verlag von Julius Springer, Berlin, 1939.

(受付：1988年9月8日)