

Title	膝ラ氏島分泌機能の形態学的研究
Author(s)	進士, 義剛
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/28491">http://hdl.handle.net/11094/28491</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 1 】

氏名・(本籍)	進 士 義 剛
	しん じ よし たけ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 362 号
学位授与の日付	昭 和 38 年 1 月 24 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	膵ラ氏島分泌機能の形態学的研究
論文審査委員	(主 査) (副 査) 教 授 岡 野 錦 弥 教 授 吉 田 常 雄 教 授 清 水 信 夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

膵臓ランゲルハンス氏島の分泌機能は、従来形態学的にはもっぱら分泌顆粒の変動を指標として追及されてきたが、顆粒と分泌物質との関連に関する直接的証明の得られないため、その判定にはしばしば困難を伴った。ところが近年、ラ氏島に撰択的に多量に証明される亜鉛が、化学的にもインシュリンと密接な関係を有することが注目され、またSS・SH基反応を利用することによって、ラ氏島のインシュリン量を組織化学的に推定できるようになった。そこでこの分泌顆粒、亜鉛、SS・SH基の三者を同一個体で比較検討してその変動を追及するならば、ラ氏島の分泌活動状態の形態学的判定に確実さを増すこととなり、更にラ氏島ホルモンの生成および分泌の細胞内機構を追及する上にも有力な手段となると考えられる。しかるに従来の亜鉛検出法には、同一個体で他の染色法と比較するという点で満足な方法が見出されないのので、この点に改良を加え、ラ氏島ホルモン分泌に著しい影響を及ぼすと思われる諸種条件を与えてこれら三者を比較観察することにより、ラ氏島の分泌機能を形態学的にとらえ、そのホルモン分泌機序の一端を明らかにしようとした。

〔方 法〕

実験材料として Wistar 系及び Sprague-Dawley 系雄大黒鼠を用い、次の諸条件を与えて、Somogyi-Nelson 法により血糖を測定した後屠殺し、下記各固定染色法を用いて膵臓の組織学的検索を行なった。

実験条件：①ブドウ糖 3—6g/kg 1回静注および 1日 2回 2週間腹腔内注 ②グルカゴン 0.5mg/kg 1回皮下注および毎日 2週間腹腔内注 ③アドレナリン 0.2—0.5mg/kg 1回皮下注 ④ハイドロコチゾン 50—100mg/kg 毎日 2週間筋注 ⑤アロキササン糖尿鼠とのパラピオーゼ ⑥インシュリン 20u/kg 1回腹腔内注 ⑦ジンタリン A 15mg/kg 1回腹腔内注 ⑧BZ55 0.5—1.0g/kg 経口投与及び腹腔内注

固定・染色法：①顆粒に対しては、Bouin および Romeis 固定で Chromhaematoxylin-Phloxin

(Gomori) , Aldehydfuchsin-Ponceau (Gomori-Runge) , Azan変法 (Gomori) , 一部にホルマリン固定で Feyrter 変法鍍銀, ②亜鉛は硫化水素飽和70%アルコール固定で硫化金属鍍銀 (Timm-Voigt) および Dithizone 法, ③SS・SH基は Romeis 固定でDDD法およびNT法 (ともに Barnett-Seligman)

#### 〔結 果〕

正常大黒鼠ラ氏島では,  $\beta$ 細胞が中心部に集団を作り,  $\alpha$ 細胞がその周辺を帯状に囲んでいる。SS・SH基は中心部 $\beta$ 細胞に一致して瀰漫性に反応を示すが, 外分泌部に比し反応は淡い。亜鉛は硫化水素飽和アルコール固定 Dithizone 法により, 固定パラフィン切片でも明瞭に紫紅色乃至桃紅色に染色され, 微細顆粒状の部分も瀰漫性の部分も共に見られる。鍍銀法の結果と同様に周辺部の  $\alpha$  細胞に多く,  $\beta$ 細胞には少い。

先ず $\beta$ 細胞について諸種条件下のこれらの変動を観察すると,  $\beta$ 顆粒は, ブドウ糖1回・アドレナリン・グルカゴン・BZ55投与後およびアロキササン糖尿病とのパラビオーゼで糖尿側を代償したラ氏島では, 減少してしばしば細胞内血管極への偏在を示す。一方ブドウ糖あるいはヒドロコチゾン連続注後には, 粗大な  $\beta$  顆粒が増加する。SS・SH基はおおむね $\beta$ 顆粒と平行して変動し,  $\beta$  顆粒の多い時期に濃染する。 $\beta$ 細胞の亜鉛も $\beta$ 顆粒と平行して増減することが多いが, インシュリン注後には $\beta$ 顆粒およびSS・SH基が多量に認められるにもかかわらず亜鉛はむしろ少ない。亜鉛はまたブドウ糖あるいはヒドロコチゾン連続注後の様に, 粗大不整な $\beta$ 顆粒の見られる時に殊に濃染する傾向がある。

次に  $\alpha$  細胞について見ると, グルカゴン注群では胞体の萎縮と  $\alpha$  顆粒の濃縮を示し, アドレナリン注群の胞体の肥大と顆粒の血管極への集合を示すのと対照的である。BZ55投与群でも同様な $\alpha$ 顆粒の増加が認められる。 $\alpha$ 細胞の亜鉛は $\alpha$ 顆粒とほぼ平行した動きを示し, BZ55投与後増加するが, ジンタリンA注射後には $\alpha$ 顆粒の減少と一致して著減する。

#### 〔総 括〕

Dithizone 法による亜鉛の組織化学的検出法を固定標本で十分な感度が得られる様に改良して種々の条件下の大黒鼠ラ氏島の分泌顆粒, 亜鉛, SS・SH基の変動を同時に比較観察した。 $\beta$ 細胞のSS・SH基は $\beta$ 顆粒とほぼ一致して増減するが,  $\beta$ 細胞の亜鉛はこれらと若干のずれを示し,  $\beta$ 顆粒の形態にも関係を有する如くである。これに対し $\alpha$ 細胞の亜鉛は $\alpha$ 顆粒とほとんど平行した増減を示した。

### 論文の審査結果の要旨

腺臓ランゲルハンス氏島の分泌機能については, 従来形態学的にもっぱら分泌顆粒の変動を指標として追及されて来たが, 顆粒と分泌物質との間に直接の関連がなお証明されないために, その判断はしばしば困難であった。しかるに最近 Barnett, Seligman 等はDDD法によるSS・SH基の組織化学的証明法がラ氏島 $\beta$ 細胞のインシュリンの組織化学的表現法となり得ることを報告した。一方, 岡本によりラ氏島に組織化学的に多量に検出された亜鉛が生化学的にもインシュリンの存在形式や作用に密接な関係を有することが知られた。従って, 諸種のラ氏島分泌に影響を与えるような条件下でSS・SH基および亜鉛のラ氏島細胞における変動を従来の顆粒の変動の観察と比較して検すればラ氏島の分泌機能の判定は更に確実となり, かつ分泌物の生成より排出に至る細胞内作用機序の一部をもとらえ得ると考えられる。

しかるに従来固定切片でも充分鋭敏な亜鉛の染色法がなく、量的変動の観察にはもっぱら生体染色法が用いられて来たが、これは同一個体で他の染色法と比較することが困難であった。著者は近年 Timm, Voigt 等により提唱された硫化水素飽和アルコール固定鍍銀法による金属の組織化学的証明法に着目し、硫化水素固定後ジチゾンで長時間加温染色することによりウサギ、ダイコクネズミのラ氏島亜鉛が明瞭に拡散なく染色されることを見出し、染色標本抽出液と試験管内で作った亜鉛ジチゾン化物溶液との吸収曲線の比較により本法で亜鉛が染色されることを確認した。この方法は鍍銀法の如く反応が無制限に進行することがないので定量的観察が可能であり、また色調および抽出試験で亜鉛として同定し得る点でも固定切片による亜鉛証明法として鍍銀法よりすぐれている。

そこで著者は純系ダイコクネズミを用いて諸種条件下のラ氏島の顆粒(Romeis 固定 AF-Ponceau, Azan 変法, ホルマリン固定 Feyrter 変法鍍銀), SS・SH 基 (Romeis 固定 DDD 法), 亜鉛(硫化水素固定鍍銀法および前記の著者のジチゾン法)の変動を同一個体で相互に比較検討した。ラ氏島分泌に影響を与えるような諸条件としては、ブドウ糖, アドレナリン, グルカゴン, ハイドロコチゾン, インシュリン, ジンタリンA, Sulfonylurea (BZ55およびD860)の一回あるいは長期投与, ならびにアロキサン糖尿鼠とのパラビオーゼを用いた。いずれも Somogyi-Nelson 法で血糖を測定し, パラビオーゼ群は Testape 法で尿糖も概測した。

まずβ細胞では, 大部分の場合にはβ顆粒, SS・SH基, 亜鉛の増減が相互に平行した動きを示し, これら三者がインシュリン分泌性ラ氏島腫瘍にも相伴って証明されたという著者の以前の報告と考え合わせて, これらがいずれもラ氏島のインシュリン分泌に密接に関連していることが示された。しかし一部では三者の間に若干のずれが見出された。すなわち, ブドウ糖投与初期のβ顆粒がやや減少して泡沫状となる時にSS・SH基反応が一過性に濃染すること, D860 長期投与後β顆粒のほとんど消失した時期にSS・SH基がなお相当濃く証明されることがまず注目され, SS・SH基反応はβ顆粒の如く明瞭な顆粒状を呈さないこともあって, SS・SH基反応が溶在性インシュリンを表現するとの考えが支持された。またブドウ糖およびハイドロコチゾン長期投与後β顆粒の粗大不整形化を示すときに亜鉛が特に濃染し, インシュリンあるいは Sulfonylurea 投与後β顆粒の微細化を来したときに亜鉛が少ない点から, β細胞においては亜鉛が顆粒の形成に関係することが推論された。一方α細胞は, グルカゴン長期投与後明らかな萎縮像を示し, そのグルカゴン分泌説が裏付けられた。α細胞の亜鉛はダイコクネズミでは特に多いが, α顆粒と平行した動きを示し, Sulfonylurea 投与時には増加するがジンタリンA投与後には減少した。血糖調節に直接関係すると思えるような敏感な変動は証明されなかった。また, アロキサン糖尿鼠とパラビオーゼで結合した健常鼠は, 一部はアロキサン糖尿側を完全に代償してその高血糖, 尿糖を低下消失させ, 一部は代償し得ず健側にも高血糖や尿糖の出現を見た。組織学的に前者ではβ細胞の肥大と新生, β顆粒, SS・SH基, 亜鉛の減少による分泌像を示し, 後者ではβ顆粒は正常あるいはむしろ増加して, α細胞の増殖および新生像が一部に認められた。

Sulfonylurea 投与実験ではβ顆粒の減少と微細化が見出され, 長期間投与すればβ顆粒はほとんど消失し亜鉛も著しく減少するがこの時期にもSS・SH基がなお相当濃く染色されて, Sulfonylurea 剤がβ顆粒に直接作用してその形成を阻害し, インシュリンを溶在型化することが推測された。

これらの著者の研究は固定標本で鋭敏な亜鉛の組織化学的証明法の改良に成功したこと，これを用いてダイコクネズミ腺ラ氏島の顆粒，SS・SH基，亜鉛の諸条件下の変動を同一個体で比較観察して三者のラ氏島分泌における役割をある程度明かにし，かつ各条件下のラ氏島の分泌動態をより詳細に解析し得たことにおいてその学術的意義を高く評価してよいと考える。