

## 食餌によるラツテ膵細胞の無糸分裂数の変動

昭和35年5月20日 受付

信州大学医学部第1解剖学教室 (指導: 尾持昌次教授)

大久保 幹 雄

## Transition of Frequency of Amitosis in the Acinar Cells of Rat Pancreas Caused by Feeding

By

Mikio ŌKUBO

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. Sh. Omochi)

## 緒 言

無糸核分裂、および二核細胞の増減について、島村<sup>①</sup>、百瀬<sup>②</sup>、近藤<sup>③</sup>はそれぞれ給食後24時間のラツテの胃旁細胞、肝細胞、腸門柱上皮細胞を観察し、無糸核分裂および二核細胞が、これらの細胞の機能状態、特に分泌機能に応じて増減することを知り、これらの細胞に見られる無糸核分裂は反応性無糸核分裂であると報告している。また島村<sup>④</sup>と百瀬<sup>⑤</sup>は同じくラツテに benzylimidazolin と histamine を注射し、胃旁細胞と肝細胞において人為的に分泌を亢進させ、無糸核分裂像およびそれに由来する二核細胞の増加を認めている。膵臓に関するこのような研究はわずかに白沢<sup>⑥</sup>がラツテにピロカルピンを注射し、分泌亢進時に二核細胞の増加を観察しているのみである。著者も島村<sup>①</sup>、百瀬<sup>②</sup>、近藤<sup>③</sup>と同様、ラツテに食餌を投与し膵細胞分泌機能を亢進させて無糸核分裂数、二核細胞数の変動の観察を試みたところ、膵細胞機能の消長と無糸核分裂数、二核細胞数の増減との関係について興味ある結果を得たので報告する。

## 材料および研究方法

実験動物は体重 100g~180g のラツテ65匹(雄11匹で他はすべて雌)で、これを1群5匹ずつ、K、I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII群の各13群に分けた。藤江<sup>⑦</sup>によれば膵分泌能が食餌により異なるというから食餌による条件を一定にするため、カゼイン、澱粉、砂糖、肝油、オリザニン、寒天、MC塩のそれぞれ一定量を混じて調製した人工基礎食の十分な量を毎朝10時に1回30分間だけ与え、食べ残した飼料は撤去して、その日はただ水だけを与えるのを日課とし、2日間飼い馴した。実験前日各群の動物はまったく絶食させ、水のみを与え、更に夕刻からはこれさえも与えない様にした。実験当日は午前8時にK群を除いた各群に一せいに人工基礎食 10g を与

え、30分たつて残った食餌を撤去した。(ただし各例共ほとんど残餌はなかつた。) 先ず午前8時に前日より絶食させたK群の5匹をエーテルで第3期位まで麻醉し、まだ心搏動のあるうちに開腹し、膵臓を取りだし、一部はホルマリンに投入、大部分はさいの目に切開を加え、RANVIER 1/8 アルコール中に投入した。次に午前9時に食後1時間のI群を、午前10時にII群、午前11時にIII群………の順に1時間毎にK群と同様に5匹ずつ殺し、同様に処理した。RANVIER 1/8 アルコール投入の組織片は約2時間放置後、直径5mm のガラス玉3ヶを加え、信大式細胞振盪分離機<sup>⑧</sup>で5分間振盪分離し、尾持等による細胞分離永久標本作製法に従つて標本を作製した。一方ホルマリン投入の組織片はパラフィン包埋により厚さ3μの切片標本として、ヘマトキシリン・エオジン複染色をほどこした。この切片標本を参考にしながら、分離標本において1例毎に膵細胞を1000個ずつ数え、細胞分裂出現率を求め、これを白沢<sup>⑥</sup>に従つて無糸核分裂(くびれ期、中隔期、離断期)、二核細胞、三核以上の細胞、有糸分裂に分類した。

## 実験成績

全例とも膵臓には肉眼的にも組織学的にも病的変化は認められなかつた。分離標本から得た細胞分裂出現率を表1に示す。び汁の存在する位置は各群によつて異なるのでその詳細も表示した。食後4時間たてば胃・十二指腸のび汁は消失する。なお無糸核分裂後の胞体分割ならびに有糸核分裂は全例について認められなかつた。

食餌後の時間と無糸核分裂数および二核細胞数との関係をみるため、先ず無糸核分裂数について、くびれ期、中隔期、核離断期の各々について同一群間におけるとび離れた値は Smirnof 法の棄却検定法を適用した後各群間の差の有意性を推計学的に検定した。

Table 1. Frequencies of Cell Divisions in the Acinar Cells of Rat Pancreas on the Basis of 1000 Cells.

Group (hours after feeding)	Case	Sites of Chyme	Amitosis				bc	tc	Group (hours after feeding)	Case	Sites of Chyme	Amitosis				bc	tc
			con	sep	div	total						con	sep	div	total		
K (Control)	1		0	2	3	5	96	0	VII (7h)	36	C	0	0	5	5	140	0
	2		0	1	2	3	110	0		37	C	0	2	3	5	125	0
	3		0	1	2	3	114	1		38	S D J I C	0	1	6	7	202	0
	4		0	2	3	5	98	0		39	C	0	0	4	4	140	0
	5		0	2	5	7	126	0		40	S D J I C	0	1	1	2	130	0
I (1h)	6	S	1	7	17	25	193	0	VIII (8h)	41	C	1	2	6	9	181	0
	7	S	1	6	15	22	182	0		42	C	0	1	4	5	200	0
	8	S	3	8	9	20	114	0		43	C	1	2	4	7	211	0
	9	S	1	5	14	20	178	1		44	C	0	2	5	7	215	0
	10	S	1	8	20	29	229	0		45	C	0	1	3	4	210	0
II (2h)	11	S	0	7	12	19	234	1	IX (9h)	46	C	0	1	3	4	250	0
	12	S	0	5	13	18	212	0		47	C	0	2	2	4	241	0
	13	S	1	8	12	21	201	0		48	C	0	0	5	5	233	0
	14	S D	0	4	6	10	148	0		49	C	0	2	1	3	227	0
	15	S D	0	10	16	26	210	0		50	C	0	5	5	10	264	0
III (3h)	16	S D J I	0	3	15	18	219	1	X (10h)	51	C	0	1	2	3	210	0
	17	S D J I	0	3	13	16	218	0		52	C	0	2	2	4	296	0
	18	S D J I	0	11	24	35	209	0		53	C	0	0	0	0	233	0
	19	S D J I	0	8	15	23	207	0		54	C	0	1	2	3	200	0
	20	S D J I	0	10	18	28	202	0		55	C	0	2	5	7	249	0
IV (4h)	21	S D J I	0	11	16	27	215	0	XI (11h)	56	C	0	1	2	3	310	0
	22	J I	1	10	15	26	213	0		57	C	0	1	2	3	318	0
	23	J I	0	5	10	15	180	0		58	C	1	2	4	7	302	0
	24	J I	0	3	7	10	186	0		59	C	0	2	3	5	274	0
	25	J I	1	4	12	17	184	0		60	C	0	1	2	3	288	0
V (5h)	26	J I	0	2	1	3	133	0	XII (12h)	61	C	0	0	2	2	180	0
	27	S D J I	0	0	5	5	121	0		62	C	0	1	4	5	229	0
	28	S D J I	1	0	5	6	161	0		63	C	0	1	5	6	264	0
	29	J I	0	0	5	5	145	0		64	C	0	2	3	5	253	0
	30	J I C	0	0	7	7	155	0		65	C	0	1	5	6	249	0
VI (6h)	31	C	0	3	2	5	187	1									
	32	C	0	1	5	6	157	0									
	33	C	1	2	12	15	181	0									
	34	C	1	1	10	12	167	0									
	35	S D J I C	0	0	6	6	131	0									

## Abbreviations to the table

con: stage of the nuclear constriction

sep: stage of formation of the nuclear splitting septum

div: stage of nuclear division

bc: binucleate cell

tc: trinucleate cell

S: stomach, D: duodenum, J: jejunum, I: ileum, C: colon

1) くびれ期: 各群とも絶対数が少なく僅かに食後1時間に1ないし3個認めるのみであつて各群間に有意な差はない。

2) 中隔期: 図1に示すように、中隔期無糸核分裂数は食後1時間のI群より上昇し、V群で急激に減少を示している。各群間の差の有意性をF分布により検定した結果はK群とI群間では  $F'_0 = 67.6^{***} > F_{1/8}(0.01) = 11.26$  で1%の危険率で有意の差が認められ、同様にK群とII, IV各群の間の差もそれぞれ  $F'_{0(K, II)} = 22.53^{**}$ ,  $F'_{0(K, IV)} = 12.5^{**}$  となり1%の危険率で有意であり、K, III間では  $F'_0 = 8.5^* > F_{1/8}(0.05) = 5.32$  で5%の危険率で有意の差があつた。しかしI, II, III, IV各群の間では  $F'_0$  は各々  $F'_{0(I, II)} = 0.68$ ,  $F'_{0(V, IV)} = 0.01$ ,  $F'_{0(III, IV)} = 0.03$  で差の有意性は認められない。著しく減少しているV群とK群の間では  $F'_0 = 6.55^*$  で5%の危険率で有意の差がある。その他、K, IX間では  $F'_0 = 0.21$ , K, XII間  $F'_0 = 2.25$  で有意の差はなかつた。IX群以下相隣る各群間の差をみると、IV, V間の  $F'_0 = 13.63^{**}$  で1%の危険率で有意であるが、V群以下XII群までは  $F'_0$  それぞれ 2.38, 0.9, 3.2, 0.21, 0.77, 0.21, 1.0 となり有意でなかつた。

3) 離断期: 図2に示す様にこの期の細胞も中隔期

同様対照K群に比較して食後1時間のI群において著しく増加し、食後5時間のV群より再び減少してゆく。K, I群間では  $F'_0 = 46.94^{***}$  と1%の危険率で有意の差があり、同様K, III間  $F'_0 = 56.25^{***}$ , K, IV間  $F'_0 = 29.71^{***}$  となり危険率1%で有意の差があつた。なお減少を示すV群とK群ではV群の方が多く  $F'_0 = 5.37^*$ , またK, VI間は  $F'_0 = 7.14^*$  でそれぞれ危険率5%で有意の差があり、K, VII間  $F'_0 = 3.12$ , 最低を示すX群とK群間は  $F'_0 = 0.17$  でいずれも有意の差はなかつた。対照K群を除く各群の差の有意性をみると、急激に減少するIV, V間の  $F'_0 = 14.96^{**}$ , IV, VI間  $F'_0 = 14.49^{**}$ , と1%の危険率で有意の差が認められる。しかしI, II, III, IV群間の各々は  $F'_{0(I, II)} = 1.72$ ,  $F'_{0(II, III)} = 4.26$ ,  $F'_{0(I, III)} = 0.57$ ,  $F'_{0(III, IV)} = 1.72$  と有意の差はなかつた。またV群以下相隣る群間にも有意の差はなかつた。すなわち  $F'_{0(V, VI)} = 1.38$ ,  $F'_{0(V, VII)} = 2.6$ ,  $F'_{0(VI, VII)} = 0.33$ ,  $F'_{0(VII, VIII)} = 1.6$ ,  $F'_{0(VIII, IX)} = 0.78$ ,  $F'_{0(IX, X)} = 0.2$ ,  $F'_{0(X, XI)} = 2.28$  であつた。

4) 二核細胞: 二核細胞数は無糸核分裂の各期および三核細胞のどの数よりもはるかに多い。図3で示すごとく、食後1時間のI群から増加し、III群で一つの山の頂を描き、やゝ減少して再び第VIII群から増加し

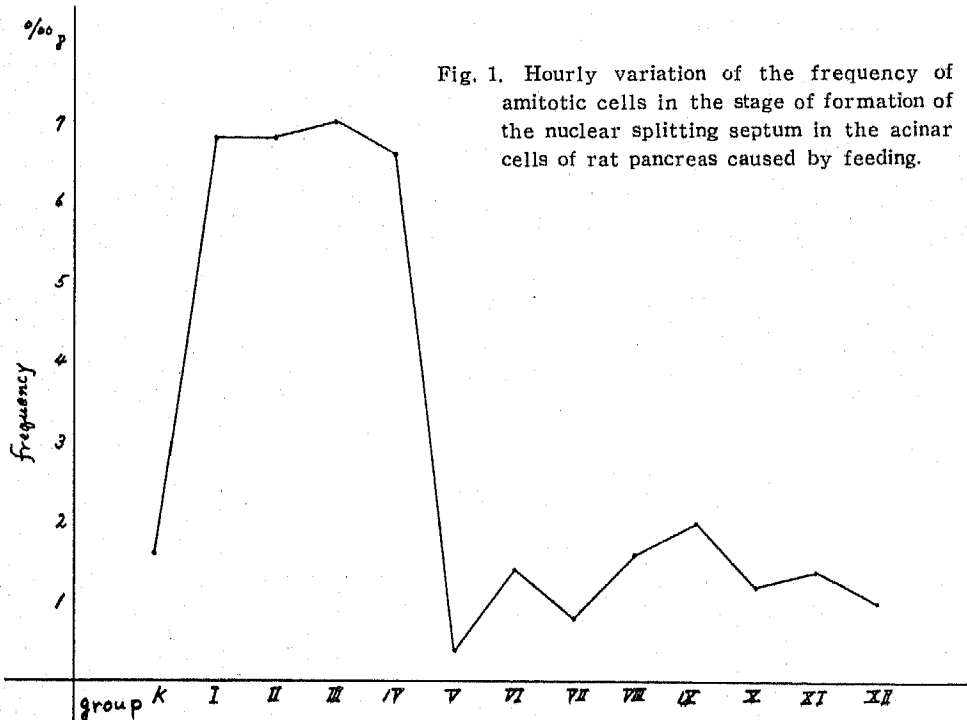


Fig. 1. Hourly variation of the frequency of amitotic cells in the stage of formation of the nuclear splitting septum in the acinar cells of rat pancreas caused by feeding.

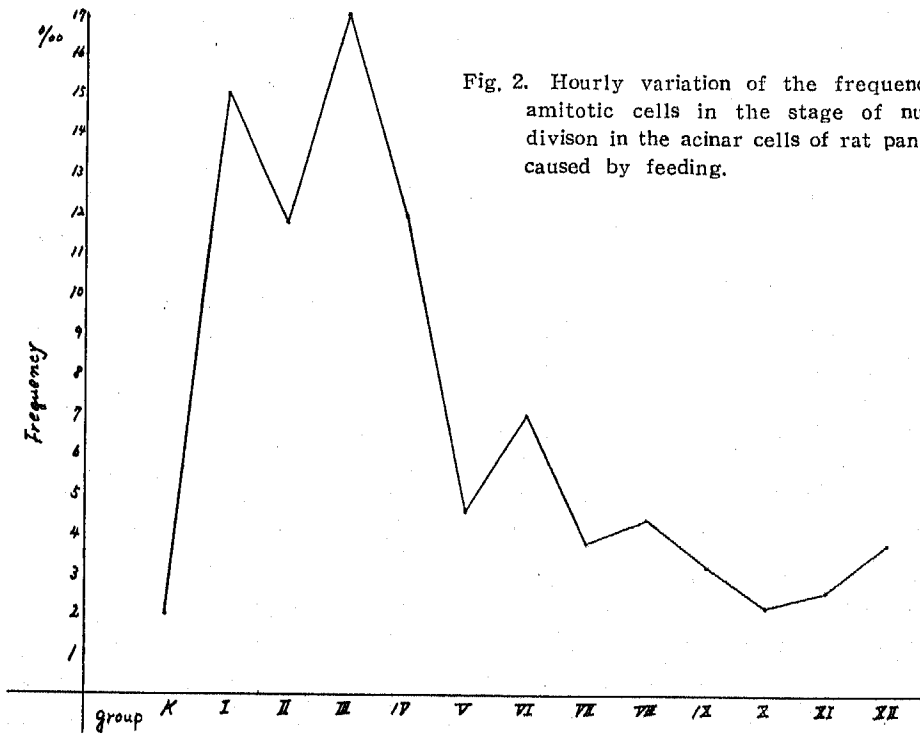


Fig. 2. Hourly variation of the frequency of amitotic cells in the stage of nuclear division in the acinar cells of rat pancreas caused by feeding.

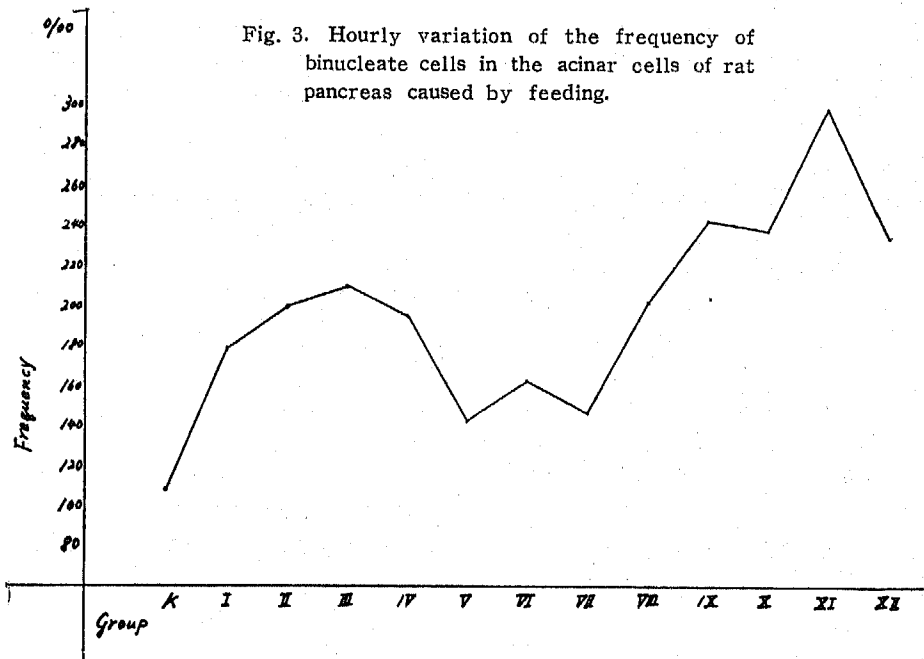


Fig. 3. Hourly variation of the frequency of binucleate cells in the acinar cells of rat pancreas caused by feeding.

Ⅹで最高値を示している。対照K群と各群間の差の検定を行うと、K, I間の  $F'_0=13.15^{**}$ , また第1の山の頂にあたるⅢ群とKとの間の  $F'_0=255.13^{**}$ , 最低のV群とKとは  $F'_0=14.09^{**}$ , 最高のⅩ, K間の  $F'_0=390.74^{**}$ , Ⅺ, K間  $F'_0=63.37^{**}$  でいずれも1%の危険率で有意の差を示している。次に対照K群を除く各群間については、I, II間  $F'_0=8.62^*$  で5%の危険率で有意の差あり、II, III間, およびIII, IV間は  $F'_0=0.46, 3.48$  で各々有意差は認められなかつた。III群と最低値を示すV群との間には  $F'_0=179.39^{**}$ , III, VII間  $F'_0=76.69^{**}$ , またIV, V間  $F'_0=25.09^{**}$  と有意の差がある。V, VI間, VI, VII間各々の  $F'_0=2.92, 0.86$  で有意の差なく、VII, VIII間の  $F'_0=13.5^{**}$ , VIII, IX間  $F'_0=19.61^{**}$  で有意の差が認められた。IX, X間  $F'_0=0.06$  で有意の差はなく、X, Ⅹ間  $F'_0=10.36^*$ , またⅩ, Ⅺ間  $F'_0=14.21^{**}$  と有意の差があつた。なお第1の山の頂Ⅲ群とⅩ群および第2の山の頂Ⅹ群との間では  $F'_0=119.25^{**}, 105.42^{**}$  でそれぞれ1%の危険率で有意の差を認めた。

5) 三核以上の細胞はごく僅かで各群間の差は有意でなかつた。

#### 考 察

上述の結果から無糸核分裂数および二核細胞数の変動を総括すると、無糸核分裂(中隔期, 離断期)においては給食後1時間から有意に増加し、3時間で最高に達し、5時間以後有意な減少を示し、その後の変動に有意の差がみられなかつたことになる。二核細胞についても同様、給食後1時間から漸次増加し、3時間後に最高となり、5時間以後減少するが再び8時間後から増加して11時間後には3時間後の山より有意に多くなつてゐる。すなわち二峯性曲線を示している。無糸核分裂数および二核細胞数の食後の増加は島村<sup>①</sup>がラツテ胃旁細胞について観察し、胃液分泌機能亢進時すなわち食後1時間に最高に達するといふ、以後分泌機能の減退と共に無糸核分裂数および二核細胞数が減少すると報告している。百瀬<sup>②</sup>も同様肝細胞の分泌機能の最も盛んと思われる食後3時間に二核細胞数が最大値を示す事を観察している。また近藤<sup>③</sup>も同様給食により腸円柱上皮の二核細胞数の変動について食餌の腸内にあるときすなわち機能亢進時に増加しているとのべている。

膵分泌は液性分泌と神経性分泌に分けられ、液性分泌にあずかるホルモンとして古くから知られているBAYLISS and STARLING<sup>④</sup>のセクレチンが給食により膵分泌を亢進させる機序は胃がじゆくが十二指腸に達し、十二指腸粘膜よりセクレチンが放出され血行

を介して膵分泌を促すという。さらに HARPER and RAPER<sup>⑤</sup>により抽出された分泌ホルモンであるところのパンラレオザイミンも同様膵酵素分泌を促進する。時間的には胃がじゆくが十二指腸に達した後、すなわち給食後2時間頃に始まり3時間ないし4時間食物が胃、十二指腸、小腸上部に存在する時に最大の分泌機能を発揮するものと思われる。また藤江<sup>⑥</sup>はゴマ油をラツテに経口注入すると、化学的的刺激により胃粘膜より分泌され血行性に膵分泌顆粒新生を促進するホルモン、プロドクチンができ、これにより分泌顆粒新生が促進されるのはゴマ油注入後30分頃より始まり、1時間で最高に達すると報告している。一方神経分泌も胃内容が十二指腸に送りこまれる時に迷走神経を介して行われるものであり、この事からプロドクチン、セクレチン、パンクレオザイミン等の働きにより膵分泌機能の亢進する時期は食事摂取後1時間から4時間の間が最も盛んなものと思われる。本研究で無糸核分裂数および二核細胞数はこの時期に空腹時と比較して有意の増加を示していることは、膵細胞の分泌機能亢進時に一致して無糸核分裂とその結果生じた二核細胞が増加することを意味すると考えられる。食物が漸次小腸より大腸に達する食後5~7時間の各群では膵細胞の分泌機能は減退を示す時であるが、なお胃、十二指腸に食餌の存在する例もあり対照例と比較してまだ二核細胞数のみは有意に増加している。小川<sup>⑦</sup>はラツテに食餌を与え膵細胞の分泌顆粒の状態について観察し食後6時間ですでに空腹時と同様の顆粒排列を示していたと報告している。すなわち分泌機能は空腹時と変らないという。本実験の場合5~7時間では二核細胞数は全く空腹時、すなわち対照群と同様な状態でない事は前述の通りであるが、さらに膵分泌が衰えたと思われる食後8時間目より再び二核細胞は増加してくる。白沢<sup>⑧</sup>は体重100g程度のラツテに1%のピロカルピン0.5ccを注射し(この場合相当の負荷量である)、膵液分泌促進期がすでに過ぎたと思われる時期(ピロカルピンの作用は副交感神経を刺激して神経分泌を促進するものであるが、その作用時間は時間的にそう長いものとは思われない)、すなわち10時間目に二核細胞が著明に増加している事を観察し、これに関して重い負荷を終えた体養期にあたる細胞の二核状態は胞体分裂像を伴わない、機能回復に必要な細胞状態であろうと推論している。著者の場合も同様に食餌による膵分泌の重い負荷を終え、回復期と思われるVIII, XI, X, Ⅹ, Ⅺ群において分泌促進期以上に二核細胞を認めたのである。従つてこの様に負荷が加わつた後の回復のためには二核の状態が必要なの

ではないかと思われる。この時の無糸核分裂が増殖性のものであるならば回復期の二核細胞に相当数の胞体分裂像が認められるはずであるが、胞体分裂像は認められなかつた。

分泌機能亢進時に二核細胞が増加するとはいえ、数多い細胞のうち二核状態は僅かに20~30%であり、すべての細胞がかかる無糸核分裂および二核状態を示すものとは思われない。そこで細胞自体分泌機能の衰えたもの、いゝかえれば分泌という負荷が過重な負担として一核の状態で分泌亢進時あるいは分泌後の回復期に十分な能力を発揮出来ない細胞が二核の状態になると考えるならば分泌亢進時ならびに機能回復期と思われる8時間以後に一部の細胞が二核状態になる説明がつけられよう。すなわち二核状態は一部の細胞においては機能発揮に必要な状態と思われる。従つてこのような観点からはこの二核状態は反応性無糸核分裂である。島村<sup>①</sup>、百瀬<sup>②</sup>の報告では二核細胞の増加の持続時間は著者の膵細胞の場合に比較して少ない。これは膵液が消化に与ることが高度であり、いゝかえれば膵液分泌が相当に強力なものであり従つて膵細胞も相当の機能を発揮するためではないだろうか。このためにその回復期にも二核状態が必要なものと思われる。無糸核分裂の過程は分泌促進期と休養期、回復期と思われる時期では多少の相違が出てきている。すなわち分泌亢進の時期(給食後1~4時間)には無糸核分裂数は二核細胞と共に増し、休養期と思われる時期(給食後5時間)に二核細胞と共に著しく減少する。その回復期と思われる時期(給食後8~11時間)に二核細胞が再び増加するのに反して無糸核分裂数は対照群より僅かに増加しているが、有意の増加は示していない。この様に回復期と思われる時期に無糸核分裂数が増加しないにもかかわらず二核細胞が増加するのはこの時期には無糸核分裂過程が非常に速かに経過するのではないだろうか。この点と回復期と思われる時期の二核細胞の増加の意義に関しては今後の研究に待ちたいと思う。

#### 要約ならびに結論

実験前日より絶食させたラット13群(65匹)に食餌を与えてから各群を1時間毎に殺し、膵細胞の二核細胞および無糸核分裂数の時間的変動を観察したところ、膵細胞の分泌亢進時に一致して二核細胞および無糸核分裂数の増加を見、さらに分泌の減弱と共に減少し、再び細胞機能の回復期と思われる時期に二核細胞の増加を認め、胞体分裂像および有糸分裂像は認められなかつた。このことは膵細胞の無糸核分裂およびその結果生じた二核細胞状態が分泌機能亢進に起因する

ことを意味している。従つてこゝに観察された無糸核分裂は反応性無糸核分裂と考えられる。

稿を終るに臨み御懇切なる御指導を賜り、御校閲の労を執られた恩師尾持教授に深謝致しますとともに、本研究に際し終始絶大なる御支援をいただいた永田講師、島村助手ならびに教室員諸兄に厚く御礼申し上げます。なお本研究論文の要旨は第18回関東地方会に発表した。

#### 参考文献

- ①島村和夫：食餌によるラット胃傍細胞の細胞分裂数の変動，解剖誌，33：358，1958 ②百瀬節生：肝細胞の無糸核分裂に関する研究Ⅳ 給食後のラット肝細胞における細胞分裂数の変動，信州医誌，8：537，1959 ③近藤恒二郎：腸門柱上皮の細胞分裂に関する研究Ⅱ 給食後のラット腸門柱上皮細胞，解剖誌，35：印刷中 ④島村和夫：Histamine および Benzylimidazolin がラット胃傍細胞の細胞分裂に及ぼす影響，解剖誌，33：250，1958 ⑤百瀬節生：肝細胞の無糸核分裂に関する研究Ⅱ 薬物投与による細胞分裂数の変動，解剖誌，34：205，1959 ⑥白沢昭光：膵細胞の無糸核分裂数の飢餓並びにピロカルピン注射による変動，信州医誌，6：511，1957 ⑦藤江君夫・河合忠夫：食餌の量と Productin (藤江) 分泌との関係について，日組録，9：255，1956 ⑧尾持昌次・永田哲士・島村和夫・小野沢実：細胞分離永久標本作製法(第4報)，解剖誌，33：16，1958 ⑨白沢昭光：膵細胞の無糸核分裂に関する研究Ⅰ 正常ラットにおける膵細胞，信州医誌，6：506，1957 ⑩BAYLISS and STARLING：J. Physiol, 28：325，1902 (cited by Ch. L. Evans, Principle of Human Physiology, 12th Ed. Churchill Ltd, London 1956) ⑪HARPER and RAPER：J. Physiol, 102：115，1943 (cited by Ch. L. Evans) ⑫藤江君夫・笠松 茂・佐藤泰造・鈴木達夫・高橋未広：膵分泌の遺伝に関する細胞学的研究(5) プロドクチンの本態，日組録，4：169，1953 ⑬藤江君夫・重橋孝康：再びプロドクチンの本態について，日組録，6：169，1954 ⑭小川ミヤ子：膵細胞機能の形態学的研究(1) 生体観察，解剖誌，19：197，1942 ⑮小川ミヤ子：膵細胞機能の形態学的研究(3) 食後の時間的観察，解剖誌，21：50，1943