

癌腫の下垂体前葉-副腎皮質系機能に 及ぼす影響について

第2編 下垂体前葉細胞に及ぼす影響

岡山大学医学部津田外科教室（主任 津田誠次教授）

講 師 森 茂 樹

〔昭和 29 年 5 月 10 日受稿〕

緒 言

腫瘍患者あるいは腫瘍動物の下垂体にはある種の病変が認められているけれども、その病変に関する見解は必ずしも一致していない。すなわち Krieger¹⁾ は悪性腫瘍患者の下垂体に重量の増加を認め、Karlefors²⁾ は癌患者において下垂体の重量の変化はないが、前葉の α 細胞の減少および主細胞の増加を認め、 β 細胞の数にはあまり変りはなく、一見下垂体の妊娠時の変化を思わしめると報告している。Berblinger 等³⁾ も同様に主細胞の増加と α 細胞の減少を認めており、また Saenger⁴⁾ は卵巣癌患者の下垂体に主細胞が腫瘍状に増殖していたと報告している。之に反して Wyeth⁵⁾ は 80 例の癌患者について調査した結果、主として前葉肥大に起因する下垂体の著しい重量増加と α 細胞の増加を明らかに認めたとし、Guccione⁶⁾ は悪性腫瘍患者 52 例の下垂体に種々の程度の重量増加を明らかにし、その中 4 例には α 細胞の増加を、11 例に主細胞の増加を、4 例に α 細胞と主細胞の増加を認めている。Kraus 等⁷⁾ は癌性悪液質においては β 細胞は一般に減少しているという。また照山氏⁸⁾ は癌患者屍の下垂体には肥大しているものと萎縮しているものとがあり、肥大している時は主細胞は塩基性顆粒を含む原形質を示し、なお腺細胞の増殖、組織崩壊および色素好性細胞特に β 細胞原形質内における空泡形成を認め、之に反して下垂体が萎縮している時には腺細胞はすべて退行変性が著明で、空泡形成、腺細胞の密度減

少、結合組織増殖等を認めたと報告している。

腫瘍動物における下垂体の変化については、鳥海氏⁹⁾¹⁰⁾ は Flexner 系鼠癌を白鼠に移植したのについて検査したのであるが、主細胞は増加し α 細胞は減少するけれども、 β 細胞には癌的变化はないとし、その他一般に α 細胞において縮小、空泡形成等の変化を示すことが多いとしている。之に反して Guyer 等¹¹⁾¹²⁾ は同じく Flexner 系鼠癌を白鼠に移植し、下垂体の肥大と α 細胞の増加とを認め、それは去勢によつて生ずる変化と同一であるとし、同様の所見は Walker 系鼠癌移植白鼠においてもみられるが、それは癌に特異ではなく、腎組織の移植によつても同じ所見が認められるところから、McEuen 等¹⁴⁾ はこの様な変化の一部は単に腫瘍中心部における組織崩壊の結果生ずる壊死組織の吸収によるためであろうと考えた。また Brown 等¹⁵⁾ は家兎に腫瘍組織を接種して下垂体に軽度の肥大を来すことを認め、Hammett¹⁶⁾ も特発性腫瘍を有する白鼠の下垂体に軽微な腫大の存することを報告している。Heiman¹⁷⁾ は腫瘍動物の 70 % 以上に主細胞の増加が認められるが、それは又腫瘍を有しない動物においても estrogenic hormone を投与することによつて同様の所見を得られるところから、かゝる下垂体の変化は卵巣の機能と密接な関係があるとした。Wolfe 等¹⁸⁾ は腫瘍白鼠にみられる主細胞の増加と α 細胞の減少は、正常白鼠においても老衰期に達すると認められることを指摘し、癌患者における前述の所見は、患者の年令についてより厳密に評価すべ

きであるという。Berblinger 等⁴⁾は癌患者にみられる前葉細胞の変化は腫瘍から産生する毒素によるものと考えたが、Selye¹⁹⁾は以上の報告および自己の実験成績をもとにして、腫瘍患者あるいは動物には下垂体前葉の組織学的変化を屢々認めるけれども、このような変化が単に腫瘍毒素に起因するかどうかは極めて疑わしいと結論している。森氏等²⁰⁾は吉田肉腫移植白鼠においても腫瘍患者尿においても一般に主細胞が増加し、 α 細胞は減少して染色度が減弱するが、 β 細胞の変化は一定しないとし、腺細胞の数並に出現状態の変化等は、腫瘍発生による一般的の影響によるよりも、むしろ発生する腫瘍細胞の機能、発生臓器、爾他内分泌臓器の変化、合併症の影響によるものが多いと推定している。

以上の如く腫瘍患者あるいは腫瘍動物の下垂体前葉については必ずしも一定の成績が得られていないが、私は下垂体-副腎皮質系機能を窺う見地から次のような実験を行つた。

実験方法

癌腫の下垂体前葉細胞に及ぼす影響を知るために、私は可移植性マウス乳癌、癌組織抽出液および癌患者尿を夫々動物に移植又は注射した後の前葉細胞を観察し、正常動物並に胃粘膜抽出液および健康者尿または胃潰瘍患者尿注射後のものと比較対照した。

(1) 実験動物としては体重 20g 前後の成熟した雄性マウスを使用し、環境による影響をつとめて避けるために、実験群とその対照群とは共に同一飼育箱中に飼育した。本実験において雄性マウスを使用したのは、雌性マウスの性週期による影響を考慮に入れたためである。

(2) 可移植性マウス乳癌としては癌研究所系のものを選び、その米粒大のものをマウスの背部皮下に套管針を使用して移植し、移植後 3 乃至 5 週を経て乳癌が拇指頭大に発育した時に断頭致死せしめて実験に供した。

(3) 癌抽出液は胃癌患者より切除した癌組織をすりつぶし、10倍量の生理的食塩水を加

えて充分振盪し、24時間後遠沈してその沈渣を除いて作製し、常に可及的新鮮なものを冷蔵して使用した。この癌抽出液 0.2cc を 1 日 1 回、10日間マウスに皮下注射し、最終注射完了後 24 時間を経て断頭致死せしめ、対照としては胃潰瘍患者より得た潰瘍胃の健常部粘膜を同様に処理して得た抽出液を、同じく 10日間注射したものを使用した。

(4) 癌患者尿は毎日早朝に採取し、10分間強く遠心沈澱してその上澄 1.0cc をマウスの皮下に注射すること連続 5 日間に及ぶ。最後の注射から 24 時間を経て断頭致死せしめた。対照としては健康者尿および胃潰瘍患者尿を同様に処置したものを使用した。

(5) 下垂体は実験動物を断頭致死せしめた後直ちに骨に附著したまま剔出し、Zenker 氏液に固定、パラフィン包埋により平均 4 μ の厚さの連続切片を作り、Mallory 氏染色および一部にエオジン・ヘマトキシリン染色を施し、細胞百分率の算定には少くとも細胞数 3,000 以上について行つた。Mallory 氏染色に当つては、染色後の水洗およびアルコール脱水を成書記載の通りに行えば、この時アニリン青は殆んど脱色してしまうことが分つたので、染色後は単に 100% アルコールをピペットを以て吹きつけるに止めた。従つて標本は多少透明度を缺くきらいがある。

(6) 下垂体は極めて破碎し易い臓器であるので、一部のものについてのみ固定後骨および結合織等を除去し、固定液を吸い取つた後化学天秤を以て秤量した。

(7) 本実験における成績は夏季(7月~9月)の成績を除いたものである。

実験成績

I 下垂体重量

正常マウスの下垂体は極めて小さく、その多くは 1mg に達せず、平均 0.41mg/10g 体重(以下下垂体重量はすべて体重 10g 当りを示す)であつた。マウス乳癌を移植したものは平均 0.36mg で肥大を認めず、癌抽出液を注射したものは平均 0.44mg であつたが、胃

粘膜抽出液を注射したものは平均 0.28 mg で萎縮の傾向が認められた。癌患者尿を注射したものは平均 0.32 mg, 健康者尿を注射したものは平均 0.36 mg であった (第 1 表)。

第 1 表

	No.	体 重 (g)	下 垂 体 重 量	
			絶対重量 (mg)	mg/10g 体重
正 常 無 処 置 群	1	20.0	0.7	0.35
	2	20.0	0.7	0.35
	3	20.5	1.1	0.54
	4	20.0	0.8	0.40
	平均	20.1	0.8	0.41
乳 移 植 癌 群	1	18.0	0.7	0.39
	2	21.0	0.7	0.33
	平均	19.5	0.7	0.36
癌 エ キ ス 注 射 群	1	24.0	1.1	0.46
	2	18.0	0.9	0.50
	3	20.0	0.8	0.40
	4	20.0	0.9	0.45
	5	23.0	0.9	0.39
	平均	21.0	0.9	0.44
胃 粘 膜 エ キ ス 群	1	18.0	0.5	0.28
	2	17.0	0.5	0.29
	3	23.0	0.6	0.26
	平均	19.3	0.5	0.28
癌 注 射 者 尿 群	1	23.0	0.9	0.39
	2	23.0	0.7	0.30
	3	20.5	0.6	0.29
	4	16.0	0.5	0.31
	平均	20.6	0.7	0.32
健 注 射 者 尿 群	1	20.5	0.7	0.34
	2	16.0	0.6	0.38
	3	19.0	0.7	0.37
	平均	18.5	0.7	0.36

下垂体は微小であるために秤量上の誤差が大きく影響するものと考えられ、胃粘膜抽出液注射群を除いて各実験群に大差は認められなかった。

II 下垂体前葉組織像

(1) 正常無処置群

マウスの下垂体前葉においては、間質組織は周辺部にやゝ認められるけれども、その他の部分においては極めて繊細で認め難い。従

つて各細胞は不規則に配列している。実質細胞は Mallory 氏染色によつて 3 種に区別される。すなわち原形質内に酸フクシンに染る顆粒を有する α 細胞およびアニリン青に染る顆粒を有する β 細胞と、両色素の何れをもとらない主細胞とである。

α 細胞は相会し又は点状に散在し、主細胞に次いで多数を占めている。3 種細胞の百分率を 8 例について算定すると、 α 細胞は平均 42.1% (38.2~44.4) (括弧内は最小値および最大値を示す。以下同様) であった。(第 2 表)。同じく酸性色素をとる細胞中にも各々

第 2 表 正常無処置群

No.	α 細胞(%)	β 細胞(%)	主細胞(%)
1	43.6	9.8	46.6
2	40.7	4.6	54.7
3	44.4	10.0	45.6
4	42.0	11.0	47.0
5	43.2	6.4	50.4
6	38.2	7.0	54.8
7	41.8	8.2	50.0
8	43.2	9.4	47.4
平 均	42.1	8.3	49.6

その機能状態を示唆するような形態的変化が認められる。すなわち胞体は小さく核の周囲に僅かに好酸性顆粒を有するものから、胞体は次第に肥大して中等度の大きさに達し、原形質内に好酸性顆粒を充満しているものがあり、後者は最も多数認められる。胞体は更に肥大し、染色性著しく強く、時にはその一端より突起を出し、恰かも分泌状態にあるかの如く見えるものがある。この期には細胞内における成熟機転は完成し、その分泌物を排泄せんとする時期に相当するものと考えられ、漸次排泄と共に縮小し、原形質は顆粒を失つて元の主細胞に復帰し、分泌機転を一巡するものと推定せられる⁴³⁾。

β 細胞は中葉との境界部に集在する傾向が認められるが他の部においても散在し、数量的には最も少数で、百分率を算定すると平均 8.3% (4.6~11.0) であった (第 2 表)。本

細胞においても種々の形態的变化が認められ、塩基性顆粒が僅少で主細胞との識別困難なものがあり、また胞体は中等度に肥大して原形質内に塩基性顆粒の充満するものが最も多く認められる。胞体は更に肥大して濃青染し、不整多角形をとり時に空泡を有するものもある。本細胞においても α 細胞と同様に漸次胞体は肥大成熟し、分泌排泄を終了すると共に主細胞に復帰し、分泌機転を一巡するものと推定せられる。なお細胞間腔に塩基性顆粒の小塊を認めることがあり、これは胞体より遊離した分泌顆粒と推定せられる²¹⁾²²⁾。核は一般に α 細胞におけるよりも小型である。

主細胞は最も多数を占め、その百分率は平均49.6% (45.6~54.8)であつた(第3表)。本細胞は原形質が染色し難く、その細胞境界が不明瞭で核のみが集合している状態を呈している。核は類円形のものが多く、又円形で小形のものも認められ、さらに著しく濃縮したものが点在する。このような主細胞をGolgi氏装置の相違から α 細胞型および β 細胞型に区別している者もあるが²³⁾²⁴⁾。Mallory氏染色によつてはそれは困難である。(附図I, III)。

(2) マウス乳癌移植群

マウス乳癌が拇指頭大に发育した時期のものにおいては、 α 細胞は染色性が減弱し(No. 2, 3, 5), 空泡形成を認めるものがある(No. 1)。 α 細胞百分率は平均34.1% (31.3~37.2)を示し(第3表), 正常無処置群に比較して

第3表 乳癌移植群

No.	α 細胞(%)	β 細胞(%)	主細胞(%)
1	32.9	1.0	66.1
2	33.3	2.4	64.3
3	35.9	2.1	62.0
4	37.2	6.3	56.5
5	31.3	1.3	67.4
均 平	34.1	2.6	63.3

危険率1%以下の有意の差を以て軽度減少している(第4表)。

β 細胞の数もまた減少し平均2.6% (1.0~

第4表

細胞別	実験群	例数	細胞数百分率			F	t	α
			最小(%)	最大(%)	平均(%)			
α	A	8	38.2	44.4	42.1	1.2	5.1	<0.01
	B	5	31.3	37.2	34.1			
β	A	8	4.6	11.0	8.3	1.0	4.7	<0.01
	B	5	1.0	6.3	2.6			
主	A	8	45.6	54.8	49.6	1.4	7.6	<0.01
	B	5	56.5	67.4	63.3			

註 A…正常群 B…乳癌移植群

6.3)で(第3表)。同じく有意の差を示している。(第4表)。遊離した塩基性顆粒の小塊が細胞間腔に増加しているものがある。(No. 2, 5)。

主細胞は大型の核を有するものが多く(No. 2, 3, 4)。その百分率平均63.3% (56.5~67.4)で(第3表)。正常群に比して有意の差を以て増加している(第4表), (附図II, IV)。

(3) 対照胃粘膜抽出液注射群

腺細胞百分率は α 細胞が平均44.6% (40.8~48.9), β 細胞平均7.2% (6.5~8.4), 主細胞平均48.2% (42.7~52.5)で, 正常無処置群とほぼ同率であつた(第5表)。

第5表 胃粘膜エキス注射群

No.	α 細胞(%)	β 細胞(%)	主細胞(%)
1	48.9	8.4	42.7
2	44.2	6.5	49.3
3	40.8	6.7	52.5
平 均	44.6	7.2	48.2

(4) 癌組織抽出液注射群

癌組織抽出液0.2ccを10回注射した後においては、充血を認めるものがあり(No. 3, 4), α 細胞は染色性が減弱し(No. 1, 2, 3), また胞体の肥大したものがすくない傾向がある。(No. 1)。 α 細胞百分率は平均27.9% (22.2~35.0)を示し(第6表), 胃粘膜抽出液注射群に比して危険率1%以下の有意の差を以て減少している(第7表)。

β 細胞の数もまた減少し, 平均1.6% (0.5

第6表 癌エキス注射群

No.	α 細胞(%)	β 細胞(%)	主細胞(%)
1	27.3	0.8	71.9
2	27.5	1.5	71.0
3	27.6	0.5	71.9
4	22.2	1.4	76.4
5	35.0	3.6	61.4
平均	27.9	1.6	70.5

第7表

細胞別	実験群	例数	細胞数百分率			F	t	α
			最小(%)	最大(%)	平均(%)			
α	C	3	40.8	48.9	44.6	1.1	5.3	<0.01
	D	5	22.2	35.0	27.9			
β	C	3	6.5	8.4	7.2	1.2	6.9	<0.01
	D	5	0.5	3.6	1.6			
主	C	3	42.7	52.5	48.2	1.6	5.6	<0.01
	D	5	61.4	71.9	70.5			

註 C…胃粘膜エキス注射群 D…癌エキス注射群

～3.6) で (第6表), 同じく有意の差を示している (第7表).

主細胞は大型の核を有するものが多く (No. 1, 3). その百分率は平均70.5% (61.4～71.9) で (第6表), 有意の差を以て増加している. (第7表).

(5) 対照健康者尿および胃潰瘍患者尿注射群.

α 細胞の数は平均41.0% (38.6～43.9) で正常であるが, β 細胞は平均6.2% (5.3～7.4) でやや減少する傾向を認める. (第8表). 然し正常群に比して有意の差を示さない.

主細胞は核の大型のものがみられるが (No.

第8表 対照尿注射群

No.	α 細胞(%)	β 細胞(%)	主細胞(%)
1	38.6	7.4	54.0
2	43.9	5.3	50.8
3	41.5	6.0	52.5
4	42.2	6.6	51.2
5	38.8	5.5	55.7
平均	41.0	6.2	52.8

4, 5), 百分率は平均52.8% (50.8～55.7) を示し正常であつた (第8表). No. 3, 4, 5においては軽度の充血が認められた. No. 1, 2, 3は健康者尿を, No. 4, 5は胃潰瘍患者尿を夫々1.0cc宛5日間皮下注射したものである.

(6) 癌患者尿注射群

比較的重症の胃癌患者を選び, その早朝尿1.0ccを1日1回, 5日間連続皮下注射したマウスにおいては, α 細胞は染色性が減弱し (No. 2, 3, 5), 空泡を認めるものがある. (No. 5). 数は軽度減少し, 平均36.1% (32.5～42.1) であつた (第9表). 対照尿注射群

第9表 癌患者尿注射群

No.	α 細胞(%)	β 細胞(%)	主細胞(%)
1	33.3	5.0	61.7
2	40.5	4.9	54.6
3	37.6	3.0	59.4
4	32.9	3.7	63.4
5	42.1	4.5	53.4
6	33.6	4.9	61.5
7	32.5	5.3	62.2
平均	36.1	4.5	59.4

に比して危険率5%以下の有意の差を示している (第10表).

第10表

細胞別	実験群	例数	細胞数百分率			F	t	α
			最小(%)	最大(%)	平均(%)			
α	E	5	38.6	43.9	41.0	2.6	2.7	<0.05
	F	7	32.5	42.1	36.1			
β	E	5	5.3	7.4	6.2	3.3	5.7	<0.01
	F	7	3.0	5.3	4.5			
主	E	5	50.8	55.7	52.8	1.2	7.9	<0.01
	F	7	53.4	63.4	59.4			

註 E…対照尿注射群 F…癌尿注射群

β 細胞の数は平均4.5% (3.0～5.3) で (第9表), 危険率1%以下の有意の差を以て減少している (第10表). β 細胞には胞体の著しく肥大したものがみられた (No.1). また塩基性顆粒の小塊が細胞間腔に増加している

ものもある。(No. 1, 3, 4).

主細胞には核の大型のものがあり (No. 1), 細胞数百分率は平均 59.4% (53.4~63.4) で (第 9 表), 有意の差を以て増加している (第 10 表).

総括並に考按

下垂体前葉がいわゆる上位内分泌腺として, 副腎皮質機能を支配していることは, 種々の実験報告により確認されている. すなわち下垂体を摘出すると副腎が萎縮することは初めて両棲類で証明せられ²⁵⁾²⁶⁾, この場合下垂体を移植すれば萎縮を起さないことが確かめられており, Smith²⁷⁾ は白鼠においても同様のことを証明し, 下垂体が副腎を支配していることを主張した. さらに下垂体摘出白鼠にみられる副腎皮質の萎縮は, 下垂体前葉抽出物を注射することによつて回復することが明らかにせられた²⁸⁾, これらの業績に刺戟せられ, 下垂体前葉から副腎皮質刺戟ホルモン (ACTH) の単離を行わんとする研究は数多く企てられ, 最近に至つて Li²⁹⁾ 等によつて純粋な ACTH が得られるに及び, 副腎皮質の機能が全面的に下垂体前葉の支配下にあるという説を確立する緒口になつた. その後の研究によつて生体が諸種の stress に曝露された場合, これに反応して下垂体前葉より ACTH の産生分泌が旺盛となり, 副腎皮質に刺戟を与え, そのホルモンの産生分泌を盛んにするいう一連の反応の存在が確立せられ²⁹⁾ 現在では下垂体前葉-副腎皮質系と呼ばれている.

下垂体前葉には α 細胞, β 細胞および主細胞が見出されて来た. 一部には特殊の染色法によつて 6 種類に分類する人もあるが⁴⁰⁾, 一般には前記の 3 種に大別されている. これらの細胞の機能的変化に関しては, 古くは主細胞が成熟して α 細胞となり, α 細胞は β 細胞に移行して分泌を完了し, 再び主細胞に復帰すると考えられていた³¹⁾³²⁾. 然し β 細胞中に存在する好酸性顆粒はミトコンドリアであり, 両者の移行型は認められないことが分つた³³⁾³⁴⁾. α 細胞と β 細胞とでは Golgi 氏装

置が異なつており, 主細胞は α 細胞および β 細胞の前階級のものと考えられ, α 細胞型あるいは β 細胞型の何れかの Golgi 氏装置を有している³⁵⁾. 主細胞のあるものは α 細胞のみに, 他の主細胞は β 細胞のみに發育し, α 細胞および β 細胞が分泌を完了してその顆粒を失うと, 夫々の Golgi 氏装置を有する主細胞に復帰するものと考えられている²²⁾.

私の実験成績によると, 体重 20g 前後の健康なる雄性マウスの下垂体重量は平均 0.8mg であつた. 下垂体前葉の α 細胞は主細胞について多数を占め, 8 例平均 42.1% であり, β 細胞は平均 8.3% で最もすくなく, 主細胞は最も多数を占めて平均 49.6% であつた. 正常雄性白鼠においては α 細胞が最も多く主細胞がこれに次ぐとなすものがあり⁴⁰⁾, また主細胞が最も多く α 細胞がこれに次ぎ, β 細胞は最もすくないというものもあるが⁴¹⁾⁴²⁾, その百分率は報告者によつてかなりの相違がみられる. それは主細胞と β 細胞との織別の困難なものがあつて誤差を生じやすいと同時に, 実験動物の種別, 性別, 年令, 食餌等の諸条件に影響せられる所が大きいことによると思われる⁴³⁾. 前葉細胞の百分率はまた外界の気温によつても影響せられると考えられ⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾, 私の実験においても夏季 (7 月~9 月) においては α 細胞は減少する傾向がみられたので, 夏季におけるものは本実験成績から除外した.

癌研究所系マウス乳癌をマウスに移植し, これが拇指頭大に發育した時期におけるものは, 下垂体前葉の α 細胞が正常無処置群に比して軽度減少しており, 腫瘍動物における諸家の報告に一致している. β 細胞は一般には一定の変化を認められていないが, 私の実験成績ではかなり著しい減少を来した. 3 種細胞中他の内分泌器官を刺戟するホルモンを分泌するのは α 細胞および β 細胞であり, 主細胞はこれを分泌していないと考えられているから⁴⁶⁾, α および β 細胞の減少は一見機能の衰退を思わせる. 然し α 細胞あるいは β 細胞原形質中の酸性あるいは塩基性色素を

とる顆粒はこの細胞の分泌物であり²¹⁾、ホルモンの前階級物質もしくはホルモン自体と考えられ²²⁾、従つて原形質からの顆粒の消失は分泌機転と思われる²²⁾。すなわち α および β 細胞の顆粒が消失して主細胞が増加しているのは分泌亢進像とも考えられるのである。私の実験成績からは下垂体の重量増加は認められなかつたけれども、緒言に述べた如く、腫瘍患者あるいは動物における下垂体の肥大を報告しているものの多いことはこれを裏書きするものといえよう。またアニリン青に染る無構造の小塊が細胞間腔に屢々認められるが、これは β 細胞原形質中の顆粒と同一のものであり²¹⁾²²⁾、これは普通にはホルモンの分泌過程にあるものと考えられ²²⁾、マウス乳癌移植マウスにおいてこの小塊が増量しているものゝあることは β 細胞の分泌亢進を思わせる。

下垂体には今日まで18～20種の異なつたホルモンの存在が主張されており⁴⁷⁾、その中確認されているものだけでも6種に達している。ACTHが下垂体前葉の如何なる細胞から分泌せられるかについては未だ意見の一致をみていない。種々の実験成績からACTHは α 細胞より分泌せられるとするものがあり⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾、反対に β 細胞から分泌されると考えられる報告もすくなくない⁵¹⁾⁵²⁾⁵³⁾。然し前葉の β 細胞性腺腫において、副腎皮質組織の増殖とACTHの分泌増加を伴うことから、一般にはACTHは主として β 細胞から分泌されるものと考えられる²²⁾。然しながら β 細胞からはACTHの他に性腺刺激ホルモンおよび催乳ホルモンが分泌されると考えられ²²⁾、またPurves⁵⁴⁾等は特殊の染色法を使用して白鼠の β 細胞を2群に分ち、一方は性腺刺激ホルモンを分泌し、他方は甲状腺刺激ホルモンを分泌するとした。前者はRomeis⁵⁰⁾のdelta cellsに、後者はbeta cellsに相当すると思われる⁵⁵⁾。すなわち同じ形態を有する細胞から数種のホルモンを分泌することが明らかであり²²⁾、従つて前葉細胞の形態からACTHの分泌状態を窺うことは極めて困難で

ある。

一方白鼠の偏側副腎を摘出すれば流血中の副腎皮質ホルモンは減少し、従つてACTHの分泌は増加しており、この時下垂体前葉の β 細胞には変化なく、 α 細胞の機能ならびに数が増加しているといわれるが⁴⁸⁾、さらに両側副腎を摘出すれば α 細胞の顆粒、大きならびに数は減少すると共に、 β 細胞においても数および大きさの減少することが認められている⁴⁶⁾。また副腎皮質の病的機能不全においても、前葉の β 細胞数の極端な減少と、種々な程度の α 細胞数の減少とを認めたと報告されている⁵⁷⁾。Selye²²⁾はstress時には屢々 α および β 細胞の顆粒消失を認めると述べているが、私の実験成績ではマウス乳癌移植マウスの前葉細胞が同様の変化を示したことから、この動物はstress状態にあることが考えられる。このことは第1編に述べた如く副腎皮質の変化からも窺えるのであるが、他方stressとしてcobra venomを投与した際には α 細胞の増加が認められているから⁵⁰⁾、前記のようなマウス乳癌移植マウスにおける前葉細胞の変化をもつて、直ちにこれをstressによる変化であると速断するのは甚だ危険である。

癌組織抽出液注射マウスにおいても、前葉の α および β 細胞の減少と主細胞の増加とを認め、マウス乳癌移植マウスにおけると同様であり、その程度はさらに著明であつた。第1編および第3編における成績から、癌抽出液は副腎皮質機能を亢進させると考えられ、副腎皮質機能は2, 3の特殊な例外を除き専らACTHに調節統御されているから⁵⁸⁾、この時ACTHの分泌もまた亢進しているものと思われる。然しながら一方副腎皮質ホルモンの血中濃度多加はACTHの産生を抑制するから⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾、癌抽出液を頻回注射した後のACTH分泌状態には複雑なものがあるであろう。中原氏⁶²⁾は癌組織の産生する毒素を証明しているが、対照の胃粘膜抽出液注射群には前葉細胞の変化が認められないことから、癌抽出液注射マウスあるいはマウス乳癌移植マ

ウスにおける前記のような下垂体前葉細胞の変化の一部は、恐らく癌毒素の影響によるものと思われる。

中川氏等⁽⁶³⁾はまた癌患者尿中に癌毒素を証明しているが、本実験においても癌患者尿注射群の下垂体前葉には、軽度ながらマウス乳癌移植群および癌抽出液注射群と同様の変化を来した。然し癌尿中に含まれる諸種ホルモン量の変化による影響も考えられ、従つて下垂体前葉におけるこのような変化が癌尿中の癌毒素に起因するものかどうかを、この実験成績から即断することは困難である。

結 語

体重 20g 前後の雄性成熟マウスに癌研究所系マウス乳癌を移植し、あるいは癌抽出液および癌患者尿を頻回注射したものについて、下垂体前葉 3 種細胞の百分率を計算し、次の成績を得た。

1) 正常マウスの α 細胞は平均 42.1% (38.2~44.4) β 細胞平均 8.3% (4.6~11.0), 主細胞は平均 49.6% (45.6~54.8) であつた。

主 要 文 献

- 1) Krieger, M. : Ztschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. **7** ; 87, 1920.
- 2) Karlefors, J. : Z. f. Krebsforschungen. **17** ; 195, 1920.
- 3) Berblinger, W., & Muth, K. ; Zentralbl. f. Gynäk. **47** ; 1713, 1923.
- 4) Saenger ; Deutsche Med. Wochenschr. **42** ; 1370, 1916.
- 5) Wyeth, G. A. : Endocrinol. **18** ; 59, 1934.
- 6) Guccione, F. : Ztschr. f. Krebsforsch. **41** ; Ref. 255, 1935.
- 7) Kraus, E. J. & Traube, O. : Virchows Arch. f. Path. Anat. **268** ; 315, 1928.
- 8) 照山 昇 : 京都医学雑誌, **21** ; 1636, 大13.
- 9) 鳥海照雄 : 日病会誌, **15** ; 618, 大14.
- 10) 鳥海照雄 : 癌, **19** , 165, 大14.
- 11) Guyer, M. F. & Claus, P. E. : Anat. Res. **52** , 225, 1932. [(13)より引用]
- 12) Guyer, M. F. & Claus, P. E. : Anat. Res. **56** ; 373, 1933. [(13)より引用]
- 13) Stern, K. & Willheim, R. : Biochem. of Malig. Tumors. 1943.
- 14) McEuen, C. S., Selye, H., & Thomson, D. L. : Brit. j. Exper. Path. **15** ; 221, 1934. [(19)より引用]
- 15) Brown, W. H., & Pearce, L. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **20** ; 407, 1923. [(19)より引用]
- 16) Hammett, F. S. : Endocrinol. **5** ; 216, 1921.
- 17) Heiman, J. : Am. J. Cancer. **33** ; 423, 1938.
- 18) Wolfe, J. M., Bryan, W. R. & Wright, A. W. : Am. J. Cancer. **34** , 352, 1938.
- 19) Selye, H. : Endocrinol. of Neoplastic Diseases. 1947.
- 20) 森 茂樹, 林 哲雄 : 日病会誌, 地方会号 **39** ; 253, 1950.
- 21) Wolfe, J. M. : Am. J. Anat. **79** ; 199, 1946.
- 22) Seley, H. : Textbook of Endocrinology. 2nd

- Edition, 1949.
- 23) Severinghaus, A. F. . Anat. Res. **57** : 149, 1933. [50] より引用]
 - 24) 山川義信 : 実験医学雑誌, **21** ; 1583, 昭12.
 - 25) Allen, B. M. . Biol. Bull. **32** ; 117, 1917. [27] より引用]
 - 26) Smith, P. E. Anat. Res. **11** ; 57, 1916. [27] より引用]
 - 27) Smith, P. E. J. A. M. A. **88** ; 158, 1927.
 - 28) Collip, J. B., Anderson, E. M., & Thompson, D. L. : Lancet. **225** ; 347, 1933.
 - 29) Li, C. H., Evans, H. M., & Simpson, M. E. : J. Biol. Chem. **149** ; 413, 1943. [中尾健 : 副腎皮質ホルモン, 第2版, 1952. より引用]
 - 30) Romeis, B. . Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. 6 Teil3, 1940. [Goldberg, R. C. et al. Endocrinol. **46** ; 91, 1950 より引用]
 - 31) Collin, R. C. R. Soc. Biol. **87** ; 549, 1922.
 - 32) Benda, C. Arch. f. Anat. u. Phys. (Phys. Abt.) 1900.
 - 33) Trautmann, A. . Arch. f. Mikr. Anat. **74** ; 311, 1909.
 - 34) Kraus, E. J. . Beitr. z. Path-Anat. u. z. allg. Path. **58** ; 159, 1914.
 - 35) Erdheim, J. & Stimmè, E. . Beitr. z. path-Anat. u. z. allg. Path. **46** ; 1, 1909.
 - 36) Biedl, A. Innere Sekretion. **2**. Auflage, II Teil, 1913.
 - 37) 加茂貫一郎 日本病理学雑誌, **7** 163, 大 7.
 - 38) 高橋 浩 : 北海道医学雑誌, **3** ; 5号, 7, 大15.
 - 39) 高島俊治 : 解剖学雑誌, **1** ; 3号, 昭3.
 - 40) Nelson, W. O. Endocrinol. **19** ; 189, 1935.
 - 41) Nukariya Pflügers arch. **214** ; 697, 1926. [42] より引用]
 - 42) 佐々木宗良 : 東京医学会雑誌, **53** ; 621, 昭14.
 - 43) 重盛万春 : 日本内分泌学会雑誌, **17** ; 831, 昭16.
 - 44) Ralpa, N. u. Ballif. : Amer. J. Anat. **62** ; 475, 1938. [43] より引用]
 - 45) 西村俊一, 新田一衛, 簗内照子 : 日本内分泌学会雑誌, **4** ; 1701, 昭3.
 - 46) Danowski. : アメリカ医学の動き (診断と治療, 臨時特別号), 昭25.
 - 47) 医学のあゆみ. **10** ; 193, 1950.
 - 48) Heinbecker, P. & Rolf, D. . Am. J. Physiol. **141** ; 566, 1944.
 - 49) Briseno-Castrejon, B., & Finerty, J. C. . Stain Technol. **24** ; 103, 1949. [50] より引用]
 - 50) 鈴木 勝 : 東京慈恵会医大雑誌, **66** : 原著4号, 1952.
 - 51) D'Angelo, S. A., Gordon, A. S., & Charipper, H. A. . Endocrinol. **42** , 399, 1948.
 - 52) Marshall, J. M. . J. Exper. Med. **94** ; 1, 21, 1951.
 - 53) Halmi, N. S. Endocrinol. **47** ; 289, 1950.
 - 54) Purves, H. D. & Griesbach, W. E. Endocrinol. **49** ; 244, 1951.
 - 55) Yasuda, M. 日組録, **5** ; 327, 1953.
 - 56) Reese, J. D. et al. Anat. Res. **75** ; 373, 1939. [50] より引用]
 - 57) Crooke, A. C. et al. : J. Path. & Bact. **40** : 255, 1935.
 - 58) Long, C. N. H. et al. : Recent Progr. Hormone Res. **7** ; 75, 1952. [64] より引用]
 - 59) Ingle, D. J., & Kendall, E. C. Science **86** ; 245, 1937.
 - 60) Sayers, G. Physiol. rev. **30** 241, 1950. [64] より引用]
 - 61) 大森義仁, 宇井 博, 佐藤陽一郎 : 東京慈恵会医大雑誌, **66** ; 原著4号, 1952.
 - 62) 中原和郎 : 総合医学, **10** ; 517, 1953.
 - 63) 中川 諭. 笠井正弘 . 日内会誌, **40** , 312, 1951.
 - 64) 冲中重雄, 井林 博 . 最新医学, **8** ; 1225, 1953.

Department of Surgery, Okayama University Medical School.
(Director : Prof. Dr. S. Tsuda)

Studies on the Effect of Cancer on the Pituitary-Adrenocortical System.

**Part II. On the Influence of Cancer on the Anterior
Pituitary Glands of Mice.**

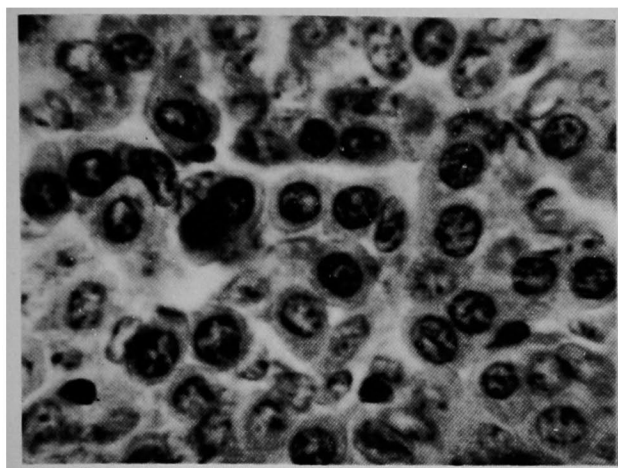
by

Shigeki Mori

The author studied the cytological changes of anterior pituitary glands in mice inoculated with cancerous materials, and the following findings were observed :

1. In the pituitary of mice with transplanted mammary cancer, acidophil and basophil cells decreased in number, while the chromophobe ones increased in number.
 2. Analogous findings were obtained on mice injected with extracts from cancer tissues and urine taken from cancer patients.
-

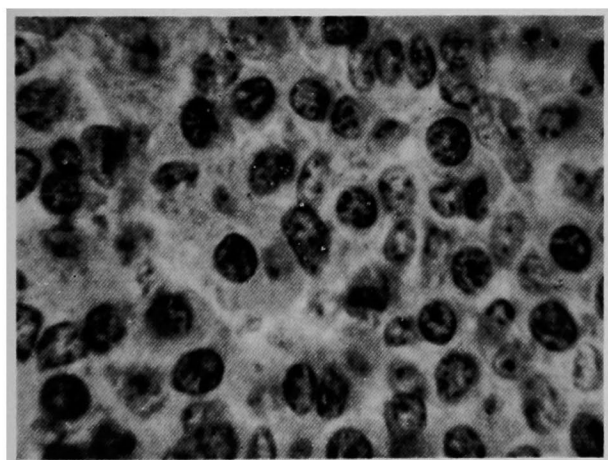
附 図 I



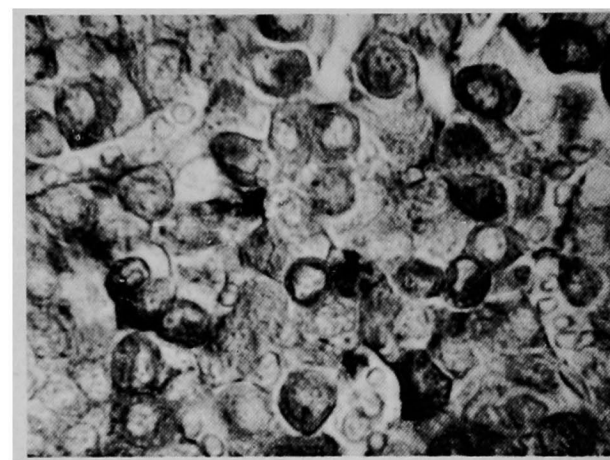
附 図 III



附 図 II



附 図 IV



附図I, II ヘマトキシリン・エオジン染色

附図I 正 常

附図II マウス乳癌移植マウス

附図III, IV マロリー氏染色

附図III 正 常

附図IV マウス乳癌移植マウス