

種々の自律神経毒注射による神経細胞並に肝細胞の變化

——組織像より見たる自律神経毒の拮抗作用に就て

第一報 アドレナリン及びヒスタミン注射による

神経細胞肝細胞の變化

尾野成治

ONO-SHIGEHARU

弘前大學醫學部精神病学教室(指導 丸井清泰學長)

緒論

1919年丸井は種々の腦疾患に際して腦組織に出現するアメーバ様膠質細胞、膠質性並に中胚葉性顆粒細胞の原形質内に神経細胞の Nissl 染色体の構成要素である Nissl 顆粒と顯微組織化學的に同様の反應を呈するヌクレオプロテイド様顆粒(丸井)を發見し、次いで丸井は家兎、白鼠等の肝細胞原形質内にヌクレオプロテイド様顆粒を証明し、尙をこの顆粒が集つて神経細胞 Nissl 染色体に酷似した形態を示すシヨルレンを形成し、而も、このシヨルレンは細胞体内に神経細胞体内における Nissl 染色体の配列を思はせる有様に配列され、爲めに肝細胞の全像をして神経細胞のそれに類似せる觀を呈せしむる事實を認め、此處に丸井はこのシヨルレンを肝細胞チグロイド小体(丸井)と命名した。この注意に値する所見に基づき丸井はその後30有余年に亘りその共同研究者と共に種々の條件の下に神経細胞と肝細胞の所見を平行的に追究する事によつて、一方肝細胞物質、他方神経細胞染色物質の生物學的意義を闡明せん事を努力した結果、この染色物質の意義は非常に明らかとなり、神経細胞 Nissl 染色体に關する先進諸大家³⁾の見解が、種々の点に於て訂正され見直されねばならぬ結果を招來したのである。今此處にこれら多數の研究の結果を一々記述する事は勿論この發表の目的から逸脱する事として省略するが、要するにこの染色物質は蛋白性のエネルギー源⁴⁾⁵⁾としての意義を有し、生産的(Produc-

tive)の官能に役立つものと考えられ榮養、組織の新生と再建、分泌等の作用に關聯するものと見做さるるに至つてのである。そしてこの染色物質が種々の原因の下に消耗される場合にはシヨルレンの顆粒狀崩壞即ちシヨルレンがその構成要素たる Nissl 顆粒或はヌクレオプロテイド様顆粒⁶⁾の還元、分離によつて起るクロマトリーゼ、この染色物質そのものの質的變化による細胞原形質の瀰漫性青染即ちクロモフィリーが先づ起り、消耗が高度となる場合には神経細胞、肝細胞原形質の稀薄化、細胞内の空泡形成、原形質の蜂窩様變化等が認められるに至るのである。

さて小川芳雄はアドレナリン注射による腦及び肝の變化を研究し神経細胞並に肝細胞染色質の減量、消耗のあらわれとしてのクロマトリーゼ、クロモフィリー其他の所見を認めアドレナリンが含水炭素をその貯藏所から動員するばかりでなく、蛋白質をもその貯槽から動員する作用あるものと結論するに至つたのである。

此處に於て著者は小川氏の研究を追試する傍らアドレナリンに對する拮抗作用を有するものと考えられているヒスタミン注射によつて神経細胞、肝細胞には如何なる變化が招來せられるであろうか、又アドレナリンとヒスタミンとを同時に注射した場合には如何なる結果が起るか等の問題を追究する事は興味ある事と考えこの研究を企圖するに至つた。

實驗の方法と實驗材料の處理

Schenk⁵⁾の記載によると15mgのヒスタミンはその作用に於て1.5mgのアドレナリンに相當するという事である。依つて著者はこれに従つて注射量を決定した。

320g 前後の体重を有する雄の白鼠 30匹を試獣としこれを3群に分け各群を10匹とした。

第一群の試獣には千倍アドレナリン1ml、第二群のそれには百倍のヒスタミン1ml、第三群のそれには千倍アドレナリン1mlと百倍のヒスタミン1mlとを同時に皮下注射した。そして一時間に亘る臨床的觀察の後に試獣を頸動脈切斷によつて殺した。脳と肝臓とを直ちに取出し10%のフォルマリンに固定した後、脳のアレア・プレセントラーリス及び肝臓の小片より6 μ の切片をつくり、この切片を1%のカルボール液にチアミンを飽和状態にとした染色液で染色した。

實驗所見

各群の試獣に見られる所見は大体に於て共通であるので、此處に各實驗例における所見を一々記述する事をやめ各群における總括的所見を述べよう。

第一群A アドレナリン注射による肝細胞所見

私共の在來の經驗によると正常白鼠に於ける肝細胞の染色物質(スクレオプロテイド様顆粒並にチグロイド小体)の量は肝小葉の中心部即ち中心静脈の周圍の細胞に比較的少なく、中間部の細胞に次第にその量を増し小葉周邊部即ちグリツソン氏鞘の周邊の細胞に最も多量となつて居り、此處ではスクレオプロテイド様顆粒が細胞内に充満して居るか或は明瞭なチグロイド小体をなして存在して居る。そして飢餓實驗、過勞實驗その他種々の實驗によつて染色物質に變化があらはれる場合には、それが最多量に含まれている肝細胞に先づ顯著な變化が認められ、染色物質の含有量の少ない細胞に於ては變化が左程目立つて來ないのが例である。従つてこの千倍アドレナリン1mlを注射した場合に於ても中心静脈の周圍に於ける肝細胞の變化は左程著しくはなく、中間帯からグリツソン氏鞘に近づくに従つて變化が明らかに見られた。即ち

この部に於ける肝細胞に於てはクロマトリーゼ即ちチグロイド小体の顆粒狀崩壊が一体に見られ、症例によつては標本全体に亘つてチグロイド小体の明確に見られる細胞は殆どない位變化の甚しいものもあつた。そして標本の處々特にグリツソン氏鞘附近にはクロマトリーゼとクロモフィリーを伴つた細胞が孤立的に或は集團的に認められた。この種の細胞では多少瀰漫性に青染した原形質の中に崩壊したチグロイド小体が透見された。肝細胞原形質内の空泡形成や蜂窩様構造も認められたが、元々肝細胞内の染色物質の量は試獣の榮養状態の良否に著しく關係があり、注射を施さない所謂正常動物の肝細胞にも時に見られる所見であるのでこれを直ちにアドレナリンの注射に結びつけて説明することは警戒を要する事と考えるのである。

第一群B アドレナリン注射による神経細胞の變化

腦皮質の各層の神経細胞の種々の毒物注射による變化特に唯一回の注射による急性變化を見ようとする場合には非常に慎重でなければならない。それは試獣の榮養状態或は生理的状态に關係するか或は標本作成の途上に起る人工的操作の結果であるかを明確にいう事の困難な所見即ち神経細胞の青染(クロモフィリー様現象)、細胞の萎縮その他私共が種々の病的状態に見る所見と同様の所見が種々の程度に於て所謂正常的動物の神経細胞に見出されるからである。第五層に存する巨態錐体神経細胞は之等の操作上に起るかと思われる所見が現われ難い様に思はれるので私共はこの層の細胞を對象として變化を見て行く事にした。そしてこの層の細胞に於てはNissl染色体を明確に認めしめる細胞の外にクロマトリーゼ即ちNissl染色体の顆粒狀崩壊、クロモフィリー即ち細胞原形質の瀰漫性青染或は兩者の伴つた像を認め、大体に於て肝細胞所見と平行的な像を認めたのである。細胞原形質の空泡形成、蜂窩様構造も時に見られたが肝細胞に就て述べたのと同様これら所見を一回のアドレナリン注射に歸してよいか否かの点に就て疑問とすべきである。

第二群A ヒスタミン注射による肝細胞の

變化

この場合の肝臓所見として先づ私共の注意を牽く事は質的にはアドレナリン注射の際に見られたのと大体に於て同様の所見が量的に軽度に現はれる事である。即ちこの場合に於ても肝小葉中心部の肝細胞の變化は顯著ではなく、小葉の中間帯から小葉周縁部に至るに従つて變化が次第に顯著になつてゐる。即ちこの部の肝細胞には種々の程度のクロマトリーゼが見られ特にグリツソン氏鞘附近にある肝細胞にはクロモフィリーを伴うクロマトリーゼの像が見られた。これは私共の在來の經驗に合致している現象であり、染色物質を多量に包含している肝細胞に於て細胞に急激な變化があらはれる場合に常に見られる所見である。兎も角も前記の如くヒスタミン注射の場合にはアドレナリン注射の場合に比して變化が軽度である事を強調すべきである。

第二群B ヒスタミン注射による神経細胞の變化

大脳皮質第五層の巨大錐体神経細胞に見る所見も質的にはアドレナリン注射の場合に於けると同様であり唯だ量的に軽度に現れる觀がある。即ちクロマトリーゼ、クロモフィリー並に兩者の合併せる像を軽度に認めたのである。

右の所見の外に第二群A、B共に肝細胞及び神経細胞に軽度の腫張ある事を認めた事を此處に附記する必要がある。これはヒスタミンにより血管擴張¹³⁾し又網状内被細胞及び白血球が賦活され血管の透過性が高まつた結果であるまいかと考えられる。

第三群A アドレナリン及びヒスタミンの同時注射の際に於ける肝細胞所見

この場合には肝小葉全般の肝細胞は殆ど全く正常動物に於けるそれと異ならず、唯だグリツソン氏鞘附近の極めて限局された狭い領域に於て個々の肝細胞に軽度のクロマトリーゼ及びクロモフィリーを認めただけであつた。

第三群B アドレナリン及びヒスタミンの同時注射の際に於ける神経細胞の所見

この場合に於ける神経細胞の所見は殆ど全く正常的であるか或は極めて軽度の變化しか認め

られなかつた。即ち極く散在性にクロマトリーゼ、クロモフィリーの輕微な像を認めたが、この程度の變化は私共が正常動物(對照例)に於ても見ているのである。結局この場合の所見は肝細胞の變化の程度と平行しているものと見るべきである。

所見の總括及び考按

以上述べた實驗所見を總括するとアドレナリン注射によつては肝細胞並に神経細胞内の染色物質、即ち肝細胞ヌクレオプロテイド様顆粒並に肝細胞チグロイド小体神経細胞 Nissl 染色体並に Nissl 顆粒は所謂クロマトリーゼ、クロモフィリーの現象を呈しつつ減量して行く事が明らかになつたのである。この所見は矢張り千倍アドレナリン溶液 1ml を一回乃至反覆注射して實驗した小川芳雄氏の所見と一致しこれを裏書するものであり、小川氏の所説即ちアドレナリンが含水炭素のみでなく蛋白性貯藏物質をもその貯槽から動員する作用ある事を証明するものである。そして交感神経毒であるアドレナリン千倍溶液 1ml とこれと拮抗的に作用するものと一般に考えられている組織ホルモン、ヒスタミンの等價量即ち百倍溶液 1ml とを同時に注射した場合にアドレナリンの作用が全く或は殆ど全く打消されて現はれなくなる事實は私共の非常に興味を引く處である。これはアドレナリンとヒスタミンが植物性神経系統に對して拮抗的に作用する事を組織學的所見の上に於て証明するものと見做して差支ない事を示すものではあるまいか。唯だ此處に不思議に感ぜられる事はアドレナリンと拮抗的に作用すると考えられるヒスタミンの注射によつて肝細胞並に神経細胞にアドレナリン注射の場合と同じ變化が遙かに軽度にはあらはれる事實である。これに就ては後に更に論ずる處がある。

さて従來藥物、毒物の拮抗作用は主として臨床的所見を基礎として判定され腺臟器に對する拮抗作用に關して當該臟器の分泌機能を目安として判定されて來たのである。處で臨床的所見或は試獸に現れる全般的反應という事になると注射による疼痛等の影響も考慮に入れねばならず、又觀察者、實驗者の主觀的要素が大いに加

はる可能性がある爲に適當なものとは云ひ難い。勿論心臓、血管系統に對する作用とか呼吸に對する影響という風に、明らかに一定の器官或は器官系統に現れる反應を機械的に測定し得るものにあつては客觀的にその作用や影響を知る事が一定迄確實であり、又唾液腺のように唾液瘻孔をつくる事によつてその腺臓器の分泌作用を外部から觀察し得る場合に於ても一定迄客觀的にこれに對する藥物の影響を知る事が出来るのであるが、神経細胞、肝細胞の如く身体の内部に潜在しそれに對する作用や影響を外部から觀察し得ない場合には藥物、毒物のそれらに對する拮抗作用を研究する事は到底不可能の事に屬するのである。偶々神経細胞並に肝細胞内に前述の如く同じ染色物質が存在し而かもそれが極めて鋭敏にアドレナリン注射に反應し、而かもこの反應がヒスタミン注射によりて零或は殆ど零に歸せしめられる事實は、アドレナリンとヒスタミンとの間に明らかに拮抗作用ある事組織像の上から証明し得るものとして注意に値する事といふべきである。かく組織像を根據として藥物の拮抗作用を検する事は未曾有の事として學界の興味を喚起するであろう事を信ずるものである。私は今後更に互に拮抗作用を有するものと認められてゐるアトロピンとピロカルピンとの夫々の注射並に兩者の同時注射による神経細胞並に肝細胞の所見を研究し更に交感神経、副交感神経の兩者に共に作用するものと考えられているニコチン注射の影響をも檢し、尙ほ何がこのニコチンの作用を零にし得るかの問題を組織像の上から研究する事を企圖するものである。

處で此處に問題となるのは前に述べた事實即ちアドレナリンの拮抗作用を有するヒスタミン注射により前者の注射の場合と質的に同じ變化が輕度に神経細胞並に肝細胞に招來される事實はこれを如何に説明すべきであろうか。私共は物理學に於けるNewtonの第三法則即ち作用、反作用の法則に相當する事が生物學に於ても支配して居る事を夙に知つて居る。精神界に於てはこれは Bleuler のアンビヴァレンシー、アンビテンデンシーとなつて現れて居る。前者は觀

念並に感情のアンビヴァレンシーであり、後者は即ち運動のアンビヴァレンシーをいうのである。觀念のアンビヴァレンシーと云うのは私共が一つの事物に對して同時に正反對の感情を以て對する傾向を云うのである例へば「薔薇の花には刺がある」と云う言葉に見られるように、私共は薔薇の花の美しきを愛する反面に於てその刺を有する点を憎んで居るのである。又觀念のアンビヴァレンシーは私共の精神界に於て正反對の内容を持つ觀念例へば「山と谷」「雪と墨」等が非常に近い關係に於て對立して居る事實によつて知る事が出来るのである。アンビテンデンツ即ち運動のアンビヴァレンシーは例へば前膊が脇關節に於て屈伸する場合に、屈筋の收縮と伸筋の緊張、反對に伸筋の收縮と屈筋の緊張とが夫々反對の意味に於て互に拮抗作用を呈し、爲に前膊の屈伸が非常に微妙に起る事によつて理解する事が出来るのである。これらの事實から類推して私共は植物神経系統の作用に於て、交感神経と副交感神経の作用が互に兩極性に拮抗性に現はれ、恰かも鋭敏なる天秤の竿の敏感に上下し、一方の作用は同時に他方の拮抗或は反對作用を招來するものと考え事が決して不當では無からう事を信ずるものである。若しこの假定が許されるものとすれば、アドレナリンの注射は交感神経を刺戟すると同時に副交感神経の緊張を高める事になり、ヒスタミンの注射は副交感神経に作用すると共に交感神経の緊張を或る程度迄高める事となる譯である。即ちヒスタミン注射によつてアドレナリン注射の場合と質的に同じ變化が起る事は、ヒスタミン注射によつて逆に交感神経緊張が高められる事に歸すべきであると考えられるのである。私共はこの假定の妥當性に關して更に他の多數の場合に就て検討し大方の御批判を期待しようとするものである。

結 論

(一) アドレナリン千倍溶液 1ml の皮下注射によつて肝細胞染色物質、即ち肝細胞ヌクレオプロテイド様顆粒及び肝細胞チグロイド小体は神経細胞染色物質と一定程度迄平行的にクロマトリーゼ、クロモフィリー現象を呈しながら減量し、

アドレナリンが含水炭素だけでなく蛋白性貯蔵物質をもその貯槽から動員する事を再確認した。

(一) アドレナリンに対して拮抗作用を有するものと考えられているヒスタミンの百倍溶液 1ml と千倍アドレナリン 1ml とを同時に皮下注射する事によつて上述のアドレナリン注射の作用は零或は殆ど零に近くなり、ここに両者が拮抗作用を有する事を組織學的に証明する事が出来た。この藥物の拮抗作用を組織學的所見を基礎として研究する事は今迄行われなかつた事であり、非常に興味深い事であると私共は考えて居る。

(二) 百倍ヒスタミン溶液の 1ml 注射によつて千倍アドレナリン溶液 1ml 注射の場合と質的には同じ所見が肝細胞並に神経細胞に軽度に認められた。これによつて交感神経と副交感神経とは互に微妙な拮抗作用を營んで居り、一方の亢奮は他方の一定度迄の興奮を招來する事となり爲にヒスタミン注射によつて逆に交感神経緊張が高められる結果になるのであらうとの假説を立てた。

欄筆に臨み、御指導御校閲お賜つた丸井學長並に山村教授、薬理學の角田教授の御好意に深謝す。

文 献

- 1) Marui, K. : The Effect of Over-Activity on the Morphological Structure of the Synapse. Journal of Comparat Neurol., Vol.30, No. 3, 1919.
- 2) Marui, K. : Further Study of the Micro-histo-chemical Nature of the Nissl Body and the "Nucleoproteid-like Granule"(Marui); A contribution to the Structure of Liver Cells. Mitteil. über allg. Pathol. u. pathologische Anatomie, Bd. 1, 1919-1922.
- 3) 丸井清泰：ニツスル染色体の生理學的機能特に其の所謂「ぬくれうす・ぷらすま・れらちおん」に對する關係に就て。吳教授在職二五年記念論文集第一卷、大正十四年
- 4) 丸井清泰・鈴木雄平：飢餓による腦脊髓神經細胞及肝細胞の變化並に食餌再攝取による其の回復、附蛋白質貯槽としての肝臓に就て。東北醫學雜誌、第十卷第四、五冊、昭和二年、443頁
- 5) 丸井清泰・鈴木雄平：偏食攝取に依る腦脊髓及肝臓飢餓状態回復、再び蛋白質貯槽としての肝臓に就て。東北醫學雜誌、第十卷、第四、五冊、昭2、461頁
- 6) 小川芳男：アドレナリン注射による腦及肝の變化に就て。(未發表)
- 7) Suzuki, Y. : Über die sog. Chromatolyse der Nervenzellen bzw. der Leberzellen. Mitteil. über allg. Pathologie u. pathol. Anat, Bd. IV, 1928.
- 8) Schenk : 近藤耕作「實驗的ヒスタミン中毒に就て」(第1編)より、精神誌、43卷、11号、814頁
- 9) 菅原小八郎：過勞による腦及肝の變化(未發表)
- 10) 福田得志：「ヒスタミン」に就て。精神誌、42卷、8号、646頁、1938
- 11) F. Eicheholtz : Lehrbuch d. Pharmakologie, 1939.
- 12) 近藤耕作：實驗的ヒスタミン中毒に就て。第一編上述。
- 13) 山口壽：臨床より見たる薬理學の實際、昭14
- 14) Bleuler : 丸井清泰「精神病學」昭11、第2版より。