

Adrenocorticotropin 投与のラット新生仔副腎皮質 および胸腺におよぼす影響に関する研究

その I ACTH 投与のラット新生仔副腎皮質および 胸腺におよぼす組織学的変化について

金沢大学医学部産科婦人科学講座(主任 赤須文男教授)

藤井玲子

(昭和44年8月27日受付)

本論文の要旨の一部は、昭和42年4月第40回日本内分泌学会において発表した。

周知のとおり、副腎皮質は、胎生3～7カ月で最高の発育を示す、*faetale Zone* や、胎生7カ月から始まり、分娩直後最高の発育を示す *bleibende Zone* などが特徴的であるが、それぞれの機能については明らかでない。

新生児副腎は、分娩直後から、髄質に接する皮質内層に激しい出血を伴う破壊退縮が起り、その重量を甚しく減ずる事が *Scheel*¹⁾ により見出され、この退縮は *faetale Zone* に由来する皮質内層の退化に起因するものである事が、*Starkel a. Wegrynowski*²⁾ により提唱された。この *faetale Zone* の退縮と平行して *bleibende Zone* の発育が進み、ほぼ6～7週後には成人状態に至るとされているが、その機構および意義については、現在何等明確な説明は与えられていない。

他方、1963年 *Cross*³⁾ により新生児高ビリルビン血症(新生児溶血性黄疸を除く)の治療に副腎皮質刺激ホルモン ACTH が用いられ、この際は、対照に比し黄疸が軽度に経過し、その持続日数も短縮したという臨床報告とともに、血清ビリルビン値の上昇の抑制が観察報告されて以来、数々の追試⁴⁾⁻¹¹⁾ がなされているが、その作用機序については、ACTH が溶血抑制機能を有するの⁴⁾、ビリルビン代謝過程の何処かに影響をおよぼし、ビリルビンの抱合排泄を促進する^{4),11)} 可能性があるのか等が論ぜられているが、いずれもまだ推測の域を脱していない。

一方、胸腺の機能は今日においてもなお明らかでない、その作用の本態も不明であるが、種々の生化学的、組織学的実験より、副腎皮質と胸腺は拮抗的な立場にあると推測されている。1961年 *Miller*¹²⁾、*Archer*¹³⁾ らにより胸腺が生体におけるリンパ組織の分化発育および免疫機構の成立に不可欠な役割を演じている事がほぼ明らかにされた現在、ACTH の上述の如き臨床応用については、もしそれが長期に大量を用いたときは、ACTH の投与による副腎皮質ホルモンの分泌、そのための感染症に対する抵抗性の減弱、また ACTH 自体の *Anaphylaxis* の発生等の副作用の他に、抗胸腺作用の発生の推測も否定しえないであろう。もっとも現在、とくにこの点については関心が持たれていない。これ等の点を究明する一段としてラット新生仔に、出生直後より ACTH を投与し、その副腎皮質および胸腺の組織像におよぼす影響を観察し、第2報¹⁴⁾ に述べる ACTH 投与の対体重作用、副腎および胸腺などの臓器重量におよぼす影響とを併せ検討したので以下これを報告する。

実験材料および実験方法

I. 実験材料

実験動物はすべて *Wistar* 純系ラットの生後約70日のものを揃え、自家交配させ、第1回妊娠、分娩により生れた生後第1日から21日迄の仔を用い、各実験群において ACTH 投与群、対照群は実験当初の体重

Studies on the Effects of the Administration of Adrenocorticotropin on the New-born Rat's Adrenal Cortex and Thymus. Part 1. Histologic changes of New-born Rat's Adrenal Cortex and Thymus Due to the ACTH Administration. **Reiko Fujii**, Department of Obstetrics and Gynecology, (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

および数をほぼ同一とした。各実験群のラット仔はほぼ同一飼育条件下におき、オリエンタル固型飼料 N. M. F. および十分な飲料水で飼育した母ラットにより哺育させた。とくに恒温 (20~25°C)、恒湿 (約 50%) に保つようにつとめ、この場合、実験は条件を保ちやすいため冬期を選んで行なった。被検動物は金属製ケージ内で飼育し、少なくとも 2 日に 1 度は清掃し、清潔、乾燥に心がけ、病原体の感染を防止した。

II. 実験方法

実験動物は ACTH 投与群、および無処置対照群 (これには該当量の蒸留水を投与した) に大別し、1 群は少くとも 5 匹以上とし、以下の各群に細分した。すなわち、

1. ACTH 0.2 I.U (i.u.=国際単位) 生後第 1 日 1 回投与群および対照群
2. ACTH 0.2 I.U 生後 3 日間連続投与群および対照群
3. ACTH 0.2 I.U 生後 5 日間連続投与群および対照群
4. ACTH 0.2 I.U 生後 7 日間連続投与群および対照群
5. ACTH 0.2 I.U 生後 10 日間連続投与群および対照群
6. ACTH 0.2 I.U 生後 15 日間連続投与群および対照群
7. ACTH 0.2 I.U 生後 21 日間連続投与群および対照群

なお ACTH 投与量は、文部省総合研究班¹¹⁾によれば、人新生児生下時平均体重 3000 g に対し、10 国際単位を投与するのが一般と考えられているので、これから換算してラット新生仔生下時平均体重を 6g とし、これに対する比率を求め、その 10 倍量を 1 回量として投与した。すなわち、ACTH 1 回投与量は以下の計算により 0.2 国際単位となる。

$$3000 \text{ g} : 6 \text{ g} = 10 \text{ 国際単位} : \frac{x}{10} \text{ 国際単位}$$

$$x = 0.2 \text{ 国際単位}$$

1~7 の各群はそれぞれ処置を完了した後 24 時間して体重計測を行ない投与前と比較し、直ちに断頭屠殺し、副腎および胸腺を剔出した。剔出した副腎および胸腺は、いずれも周囲の脂肪等の不純物をできるだけ充分に除去して、torsionbalance で 0.1 mg の単位迄重量を測定し、ただちに 10% ホルマリン溶液に 12 時間以上固定した。染色は Hematoxylin Eosin 重染色を行ない、副腎にはこの他、Sudan III 染色も合せ行なった。

実験動物 (ラット新生仔) の総数は 358 匹、そのうち雄 181 匹、雌 177 匹、実験中死亡したのは、雄 79 匹、雌 69 匹、計 148 匹であった。実験中死亡したものは対照とともに捨て、後日対照共々新たに補充して実験を補充追加した。ACTH は Organon 社製 ACTH “第一” (1 バイアル中 40 Corticotropin 単位含有) を希釈使用した。なお ACTH を付加希釈液で希釈使用したものの死亡率が高かったため、希釈液として滅菌蒸留水を用いた。実験動物の死亡率の高かったのは、ACTH の作用と思われるもの、注射自体による物理的侵襲の他に、母ラットの哺育不良および哺育回避によるものが大部分を占めていた事を明記したい。

実験成績

ACTH 投与のラット新生仔副腎皮質および胸腺組織におよぼす影響

I. 生後第 1 日 ACTH 0.2 I.U 1 回投与群および対照群

1. 副腎皮質の組織学的変化。

1) Hematoxylin Eosin 染色像 (以下 H. E. 染色と略):

ACTH 投与群、対照群とも、組織学的には殆んど差異を認め難い。強いていえば、ACTH 投与群では球状層に相当する最外層の組織は幅が薄く、全体として Hematoxylin に好染し、所々に充血像がみられる。この層を構成している細胞で被膜に隣接するものは弓状を呈し、束状層に該当する層に近づくにつれ、不正円形を示す。細胞の大きさは、束状層および網状層に該当する層のものに較べ小さいが、核は細胞体に較べその占める割合は大きく、円形で、Chromatin に富み、Hematoxylin に濃染する。細胞の配列は被膜に接する部分でとくに密であるが、各細胞間の境界は不明瞭で、第 2 層への移行も判然とした境界を認め難い。束状層に該当する層は、他の 2 層にくらべ、厚く、充血像がやや著明で、細胞は一部不規則な放射状を思わせる配列を示す所もある。Sinusoid の存在は不明瞭である。個々の細胞は 3 層中最も大で、中心部にむかって長い多角形を呈している。最外層の細胞に較べ Eosin 好性で、核の細胞質に対する割合の小さいのと合いまって、明るい紫紅色を呈する。核は円形および楕円形である。

最内層は、第 2 層との間に明瞭な境界が認められず、第 2 層に比し幾分細胞は小さく、網状で粗な配列を示し、一部は髄質内に侵入している。

対照群では殆んど差異は認め難いが、第 2 層の充血

像が ACTH 投与群に較べ著明でない。最内層には全く差異は認められなかった。

性差は明らかでない。

2) Sudan III 染色像

ACTH 投与群と対照群との間に殆んど差異を認めない。最外層と束状層に該当する層との境界は不著明で、新生仔期においては、雄性、雌性を問わず出現するという移行層の存在が認められなかった。最外層は他の2層に較べ幅が薄く、Lipids 顆粒の貯溜も少なく、淡黄色を呈する。束、網状層に該当する層は Lipids 顆粒の貯溜が著明で、Sudan III に濃染していた。

2. 胸腺の組織学的変化

1) H.E. 染色像

投与群、対照群とも著差を認め難い。対照群では皮質は Hematoxylin に濃染するリンパ球と、よくみえにくい Hematoxylin に淡染し、核小体と Chromatin 顆粒に富む網状細胞よりなり、出血像もある。網状細胞のリンパ球に対する割合はリンパ球にかくされているためもあり極めて少なく、核および核小体は鮮明であるが、細胞体の境界は判然としない。髄質への移行は不著明であるが、髄質は全体的に Hematoxylin に淡染する細網細胞がリンパ球よりはるかに数が多く、全体として明るい色調を呈し、細胞密度は皮質に較べはるかに粗である。Hassall 小体と思われる同心円性の細胞配列を認める細胞群があるが、層は幅が薄く、Hassall 小体とは断定しがたい。ACTH 投与群では対照群よりも皮質の出血状態がむしろ著明でなかった。

II. 生後3日間 ACTH 0.2I.U 連続投与群および対照群

1. 副腎皮質の組織学的変化

1) H.E. 染色像

投与群、対照群とも ACTH 1 回投与のものに較べて、最外層の細胞間の境界が比較的鮮明となり、一部は梅花のような配列を示している。束状層に該当する層には差異が認められず、最内層への移行はなお不明瞭である。

2) Sudan III 染色像

差異および性差を認め難い。

2. 胸腺の組織学的変化

1) H.E. 染色像

対照群では皮質にリンパ球が多く出血斑はあまり著明でない。髄質では細胞間隙は殆んど認められない。投与群では皮質を構成するリンパ球の一部に萎縮像がみられた。

III. 生後5日間 ACTH 0.2I.U 連続投与群および対照群

1. 副腎皮質の組織学的変化

1) H.E. 染色像

対照群では、最外層と束状層に該当する層との移行部の細胞間に間隙が観察される。束状層に該当する層は、投与群に較べてやや幅が薄く、細胞の配列も不規則である。Sinusoid や最内層への移行部はなお不明瞭である。

2) Sudan III 染色 (写真1, 2)

ACTH 投与群においては、束状層に該当する層に微細な Lipids 顆粒が多数に出現しているのがみられ、分泌機能亢進状態を推測させる。移行層は幅が狭い。これに反して対照群では、明瞭な移行層の出現がみられ、Lipids 顆粒はやや粗大化し、数を減じている。これは機能静止像を思わせる。全体として球状層の Lipids 顆粒は少ない。

2. 胸腺の組織学的変化

1) H.E. 染色像 (写真3, 4)

ACTH 投与群では皮質のリンパ球の数は少なく、細胞間隙がはっきり観察され、髄質の一部に硝子様変性と思われる像も観察された。

IV. 生後7日間 ACTH 0.2I.U 連続投与群および対照群

1. 副腎皮質の組織学的変化

1) H.E. 染色像 (写真5, 6)

ACTH 投与群では全体に充血像がめだたなくなり、とくに皮質においてそれがいえる。最外層は幅が厚くなっているが、細胞間隙も著明となっている。束状層該当部の細胞は、大きく多角形で、胞状に膨大した細胞がみられる。細胞の放射状配列は比較的明瞭となっているが、網状層への移行部ではなお不規則で、この部では Sinusoid も不鮮明である。網状層は幅が薄く、細胞は網状の配列を示す所もあって、束状層と区分できる部分もあった。対照群は最外層は幅が薄く、細胞体内に空胞の形成をみる部分がある。束状層該当層の細胞配列は不規則で、細胞はほぼ円形を呈し、各細胞間の境界は不明瞭で、Sinusoid らしきものは観察できず、網状層への移行はなお不明瞭である。

2) Sudan III 染色像 (写真7, 8)

ACTH 投与群では移行層はみられないが、対照群においては著明にみられた。また対照群では Lipids 顆粒は粗大で、球状層はその層の厚さを減じている。

2. 胸腺の組織学的変化 (写真9, 10, 11, 12)

対照群では髄質に侵入する血管が多くなり、皮質よ

りの移行が明瞭である。ACTH 投与群では、対照群に較べ、小葉間より髄質内に侵入する血管は少なく、皮質にリンパ球の萎縮、あるいは崩壊したような像がみられた。また髄質の一部に脂肪変性様像が観察された。

V. 生後10日間 ACTH 0.2IU 連続投与群および対照群

1. 副腎皮質の組織学的変化

1) H.E. 染色像

ACTH 投与群においては、束状層該当部の細胞の放射状配列はさらに明瞭となっている。細胞は多角形を呈し肥大し、個々の細胞は明るく、Lipids の貯溜を認め、機能亢進像を推定させる。網状層への移行は一部において明瞭となる。

2) Sudan III 染色像

ACTH 連続7回投与群および対照群との間に、大差が認められなかった。

2. 胸腺の組織学的変化

ACTH 投与群と対照群との間に大差が認められなかった。

VI. 生後15日間 ACTH 0.2IU 連続投与群および対照群

1. 副腎の組織学的変化

1) H.E. 染色像 (写真13, 14)

ACTH 投与群では、束状層に該当する層の細胞の放射状配列はほぼ完成し、網状層の網状配列も顕著となる。対照群では束状層部の放射状配列はなお不明瞭であり、細胞内に空胞の存在が著しい。

2) Sudan III 染色像 (写真15, 16)

ACTH 投与群では移行層はみられず、球状層は幅が薄くて Lipids 顆粒の貯溜は少ない。束状層部には網状層部におよんで微細な Lipids 顆粒の貯溜がみられた。対照群では移行層は著明に観察され、球状層部は幅が厚く、束状層部の Lipids 顆粒は粗大である。

2. 胸腺の組織学的変化

H.E. 染色像 (写真17, 18)

対照群では、皮質にも髄質にも小リンパ球が多数にみられ、皮質と髄質の境界は明瞭である。ACTH 投与群では皮質は薄く、リンパ球はむしろ数を減じている。

VII. 生後21日間 ACTH 0.2IU 連続投与群および対照群

1. 副腎皮質の組織学的変化

1) H.E. 染色像 (写真19, 20)

ACTH 投与群では、球状層は幅が薄く、細胞は

Hematoxylin に好染し、配列は密である。束状層は明瞭な放射状配列を示し、細胞は胞状にふくらみ、Lipids 顆粒の貯溜を認め、少数の細胞にとくに著しく胞状を呈するものがある。Sinusoid の拡大も著明にみられ、網状層は束状層とかなり明瞭に区別されている。本群において、3層は比較的明瞭に区分される。対照群は ACTH 投与群に較べ、とくに束状層の胞状の細胞がはなはだ多く、一部に細胞および核の崩壊像を認め、細胞間隙が大きくなっている。ACTH 投与群とともに組織内に充血像は認められなかった。

2) Sudan III 染色像 (写真21, 22)

投与群においては移行層は判然としない。対照群では移行層ははっきりと認められるが前群に比して幅を減じている。

2. 胸腺の組織学的変化

H.E. 染色像 (写真23, 24, 25, 26)

ACTH 投与群では、皮質ではリンパ球は少なくなり、萎縮像を呈するものもあり、各細胞間隙は増大している。髄質ではリンパ球も細網細胞も数を減じ、脂肪の沈着による変性と思われる部位もみられる。対照群では、皮質においてリンパ球の萎縮像はみられず、髄質では細網細胞は比較の数が多く、細胞間隔は少なく、各細胞は密な配列をとっている。

総括および考察

副腎皮質が下垂体前葉の支配を受けている事は贅言を要しないところで、すでに、Smith¹⁵⁾ Cutury¹⁶⁾、Koster¹⁷⁾、Sayers¹⁸⁾等によって述べられ、下垂体前葉ホルモンである ACTH が副腎皮質を賦活する現象を、組織学的および生化学的方面より観察した報告が数多くみられる¹⁹⁾⁻²⁷⁾。さて、胸腺の機能に関してはなお定説をみず、その作用の本態については論議のあるところであるが、赤須³⁰⁾は免疫学的防衛作用との関連について示唆しているが、1961年 Miller²⁾は新生仔マウス胸腺摘出実験により、胸腺が免疫構成の上に重要な役割を演じている事を実証し、胸腺機能の謎の一端を明らかにした。また、副腎、胸腺両臓器間の関係については明確な定説はないが、緒言においても言及したように、組織学的には、侵襲時副腎皮質機能の亢進に伴って胸腺リンパ組織に崩壊に似た退縮現象がみられ、副腎を摘出する事により胸腺の退縮遅延あるいは肥大が観察された事²⁸⁾や、副腎皮質ステロイド投与により胸腺に萎縮を来たしたという報告²⁹⁾等の発表があり、生化学的方面では赤須³⁰⁾らは胸腺核酸量を追求し、ACTH 投与により胸腺核酸量の著減をみ、逆に副腎摘出により DNA-P の著増を

観察しており、燐代謝の面から林³¹⁾らは、ACTH 投与により胸腺 ³²P 分布率比に抑制傾向がみられると述べ、また、館野³²⁾は、副腎摘出により胸腺に対照に比し高度の ³²P 分布が観察された事から、副腎は胸腺に対し何らかの作用をもち、その結果としての胸腺の強い抑制像を招来し、副腎摘出によりその抑制がとれるため、胸腺機能が亢進したと解釈している。また、組織呼吸の面からは、ラット副腎摘出により対照に比し胸腺 O₂ uptake が上昇したという報告もある³³⁾。さらに Kochakian³⁴⁾は副腎皮質ステロイド投与により胸腺重量に減少を来たす事を指摘し、教室の鷺海³⁵⁾も、蛋白同化ステロイド投与により30~50%の胸腺実質組織の重量減少と、組織学的な胸腺萎縮を認めている。また ACTH 投与により胸腺の退縮を指摘している論文は枚挙にいとまがない³⁶⁾⁻⁴³⁾。これらの事から少なくとも副腎胸腺 2 臓器間に拮抗関係の存在する事が推測せられている。著者は従来殆んど報告のみられない新生仔期のラットを被検動物とし、その正常な組織分化を示す対照群と比較観察しながら、ACTH に反応する新生仔期の副腎および胸腺の動態を、組織学的な面より追求した。ACTH 0.2IU 1回ないし3回投与群および対照群では両群の間に著差がなく、いずれも束状層および網状層にあたる層に著明な充血像が観察された。これは Scheel¹⁾による激烈な出血を伴う副腎皮質内層の破壊退縮像と思われ、赤須³⁰⁾はすでにこれを分娩後仔が子宮内から突然極めて大きな侵襲とも思われる子宮外の世界へ投げ込まれたため、この Stress に対する生体防衛上の反応として、副腎皮質が過度の機能亢進状態におちいった結果としている。Selye⁴⁴⁾もまた、刺激が過度に強ければ、細胞は崩壊現象を示すようになり、その際、多数の細胞が広範囲に崩壊をおこすと局所性壊死や出血性壊死像を示すようになり、この変化は束状層の内層、網状層に強く現われやすい事を述べている。これらに反し市川⁴⁵⁾は、胎生期中には母体由来の何らかの物質が胎仔の下垂体を刺激して、胎仔下垂体から ACTH が多量に分泌されていたにもかかわらず、出生後母体由来の何らかの物質が消失したため、新生仔下垂体からの ACTH 放出が減じた結果の組織像と解釈している。著者の実験において、長期に ACTH を投与した群では、充血像が著明でしかも対照に比し長期間観察される事、副腎皮質機能低下時出現するといわれ、新生仔期には雌雄を問わず出現するといわれている移行層が観察されない事を考え合わせれば、分娩直後の Stress のために ACTH が放出され、副腎の反応が閾値を越えて極限に達した結果の破

壊と考える方が妥当のように思う。Stress については、Sayers²⁵⁾は、Stress を受けた時の副腎皮質の組織変化は、ACTH 投与時にみられる変化と同一であると述べ、Swann²⁴⁾は Stress による副腎皮質の変化のすべては下垂体の ACTH を介して起るとのべ、森⁴⁶⁾らは、外部刺激が如何なる非特異的なものであろうと、副腎皮質に惹きおこされる変化は本質的には同一種類の反応で、ACTH の分泌亢進による組織変化と考えている。今日では、Stress が ACTH 投与と同様の作用を副腎皮質にもたらすとみて差支えなからう。著者の実験では、組織学的に ACTH 投与群と対照群との間に差異が現われるのは、連続5回投与以後においてであった。すなわち H.E. 染色像で、ACTH 投与群では、束状層に該当する層の幅を増し、細胞は不規則な放射状配列を呈し、Sinusoid が一部観察される。さらに連続21回投与では束状層の放射状配列は整然とみられ、皮質3層はお互に鑑別され、一応成人状態の像を呈しているが、対照群ではこのような像は著明でなく、3層の鑑別もまだ判然としない部分を残したままで乳仔期をおえていた。進藤⁴⁷⁾は雄ラット副腎皮質組織を生後第1日より追求し、成熟ラットに見られるような典型的な3層形成像がみられるのは30日以後であるとしている。束状層細胞の放射状配列について赤須³⁰⁾は、皮質ホルモンの血液内への放出を最も容易とする配列と考えているが、ACTH 投与群に早期に Sinusoid の拡大がみられる事は、ACTH による副腎皮質の機能亢進が皮質ホルモンの分泌を盛んにし、ために拡大された Sinusoid を通して過剰に分泌された Hormone を血行へいち早く放出できる組織構造を成しているためかと考えられる。移行層は球状層と束状層との間の Sudan 顆粒の少ないすい扁平な細胞よりなる層で、ラットでは幼若期には雌雄ともに出現するが、成熟期に達すると雌では不明瞭となり、雄では残存するため、この層の生理的意義に関して、副腎機能と関連するものとの報告が多数みられる⁴⁰⁾⁻⁴²⁾。Douglertry⁴³⁾は皮質刺激時、球状層と束状層との境界が不鮮明となり、移行層が消失する事を報告しているが、皮質機能低下時には移行層が広くなるという報告もある^{30),43),44)}。要するに、移行層の消長や程度である程度皮質機能状態を推知する事は可能であると思う³⁰⁾。移行層の変遷について赤須³⁰⁾は、出生後、突然外界の Stress に曝される事で過度の機能亢進状態を呈した副腎が、母ラットの保護により Stress からある程度解放される結果として出現するものとし、その時期は個体差が大きく大体生後5~20日としているが、進藤⁴⁷⁾は雄ラット

仔における移行層は生後10日のものでは殆んど認められず、生後15~30日の間で *Sudanophobic Zone* として成熟ラットのものよりも層の幅が厚いとしている。著者の実験では ACTH 5 回投与対照群においてすでに移行層は性差なく観察され、その後はひき続き存在しているが、21回投与対照群においては、その層の幅を幾分減ずる傾向をみせている。すなわち離乳期に入って母ラットから離れ独立するため、再び副腎皮質機能が盛んな活動を開始した結果と考えられる。ACTH 21回連続投与群の一部に移行層らしきものの出現を観察している事については、日令が進むにつれ 0.2 I.U. という ACTH 量では副腎皮質を刺激し続けていままでもおりの機能亢進状態に保つにはもう少量にすぎないため一時みせかけの機能低下という形で出現するのではないかと考えられる。佐藤²⁰⁾ は、体重 90~120g の雄ラットを用い、ACTH 1 mg 1 日量を投与後 1 時間で屠殺し、移行層の 3/4 が消失または消失傾向にあり、全般的に充血像が比較的明瞭に認められ、初期の機能亢進像を認めると述べているが、著者の ACTH 使用量は対体重 100g に換算すると佐藤の使用量より連続投与による累積を考慮しないならば、最終的にはわずかに少量であった結果であるのかも知れない。胸腺についてはすでに言及したように、その機能についてはいまだ定説はないが、Miller²⁾ は幼若マウスの胸腺を摘出した場合、末梢リンパ球の減少や、全身のリンパ組織の著明な萎縮が起る事を認め、さらにマウスにおける免疫反応の低下、すなわち抗体産生能の低下を惹起する事を明らかにした。これにより胸腺がリンパ組織と密接なつながりを持っている事が明らかになり、免疫構成の上にある種の役割を演じている事が明らかにされた。事実、胸腺は組織学的には皮質および髄質からなり、皮質はリンパ球の密な集団とその間に散在する細網細胞より成るが、皮質から髄質にむかうにつれリンパ球は数を減じ、髄質ではむしろ細網細胞が優勢で、全体として Hematoxylin に淡染して明調を呈するが、2 層間の境界は鮮明なものではない⁴⁸⁾。一部の学者は皮質を構成する細胞を上皮由来のものとして胸腺細胞と名付け、リンパ球と区別しているが、大部分の学者はこれをリンパ球と全く同一のものであるとしている。胸腺において観察されるリンパ球は Maximow⁴⁹⁾ の提案によって、その核の大きさにより小リンパ球、中リンパ球、大リンパ球に分けられ、核の直径 4.6 μ 以下のものを小リンパ球、5.9 μ 以上のものを大リンパ球、その中間のものを中リンパ球としているが、Sainte Marie and Leblond⁵⁰⁾ によれば、胸腺皮質を構成する細胞では、

圧倒的に小リンパ球が多く、細網細胞を除いては大リンパ球が最も少い。髄質においてもこの順序は変わらないが、比率上では細網細胞は皮質の 4 倍弱となり、リンパ球は皮質の 1/3 強となっている。リンパ球の発生に関しては Regaud and Cremieu⁵¹⁾, Jolly⁵²⁾ によれば細網細胞が計 8 回の分裂により大リンパ球より中リンパ球、中リンパ球より小リンパ球となり、小リンパ球は髄質へ移行し、血行に入り全身に至ると報告している。著者の実験において ACTH 投与による胸腺の変化は、ACTH 0.2 I.U. 連続 3 回投与群よりリンパ球の一部に萎縮像が観察され、5 回連続投与群では皮質のリンパ球の数が減少し、細胞間隙が目立ち、連続 15 回投与群においてはリンパ球の数の減少および萎縮から皮質は層の幅を減じ、21 回投与群ではリンパ球の減少に加えて細網細胞も数を減じ、5 回連続投与群より観察される髄質の変性が著明となり、一部に脂肪変性をみている。このように胸腺は皮質のリンパ球の減少に起因する萎縮像を示すが、これは Regaud や Jolly の述べている細網細胞からリンパ球が形成される分裂の段階を ACTH が阻害するためにおくと解釈されるかも知れない。Baker⁵³⁾ にも ACTH を注射した場合の胸腺には有糸核分裂像が認められない事から、胸腺の萎縮状態が続くのをリンパ球の生産が抑制されている結果としている。Miller¹²⁾ によれば生後 24 時間から 5 日間において胸腺切除を行なったもので、免疫の Trager ともいうべき末梢リンパ球の著明な減少を来すという事実、および胸腺由来のリンパ系細胞の全身リンパ系組織への移動が幼若動物ほど著しい⁵⁴⁾ 事実を合せ考えれば、新生仔期における ACTH の使用は胸腺切除同様の作用をその個体に惹起する可能性もある。出生直後胸刺したマウスが 3 カ月後にいわゆる Wasting disease で大部分死亡する事実を考えると、ACTH を人新生児高ビリルビン血症へ投与することがその後の児の防衛、発育機構に何らかの異常を惹起する可能性を完全に否定することは無理ではないかと思う。もっとも、このような高ビリルビン血症新生児の副腎胸腺系自体が異常であり、ACTH がそれを治癒に導いてゆくものであればこの考え方は成立しない。また、そうでないにしても投与 ACTH の量の問題も関連があることは言うまでもないところである。これらは今後追求されねばならない問題であると思う。

結 論

Wistar 純系ラット新生仔に、生後第 1 日より 1 日 1 回 0.2 国際単位宛の ACTH を 1, 3, 5, 7, 10,

15および21回連続投与し、ラット新生仔副腎皮質および胸腺組織像におよぼす影響を観察し、以下の成績を得た。

1. ACTH 0.2 I.U. 1回および3回連続投与群においては対照群と著変なく、両群とも著明な充血像が観察された。

2. ACTH 0.2 I.U. 連続5回投与群においては、Sinusoid の出現をみ、Sudan III染色像では、対照群に移行層の出現をみた。

3. ACTH 0.2 I.U. 連続21回投与群においては、H.E. 染色像で3層は互に分化し、皮質は一応完成された像を呈した。対照群においては束状層の胞状の細胞が多く一部に細胞および核の崩壊像を認めた。

4. 胸腺は、ACTH 3回投与群より胸腺皮質を構成するリンパ球の萎縮を認めはじめ、10回および15回投与群では細胞の崩壊がみられ、細網細胞、リンパ球とも数を減じ、胸腺皮質は幅が薄くなり、細胞間隙が大となるのがみられた。胸腺髄質には硝子様変性や脂肪沈着が観察された。

以上により、ACTH の連用は、胸腺に組織学的変化を招来し、おそらくは機能的にも抑制的に作用すると考えられ、新生仔胸腺が免疫機構に重要な役目を果している事が明白な現在、臨床上の ACTH の新生児に対する応用には限度のあることが推定され、今後なお追究されねばならぬものがあると考えられる。

撰筆するにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師赤須文男教授に対し、衷心より謝意を表します。

文 献

- 1) Scheel, O. : Arch. Path. Anat., 192, 494 (1908).
- 2) Starkel a. Wegrynowski : 女子における生体防衛機序に関する研究, 赤須文男外, 1955. より引用
- 3) Cross, V. M. : 小臨, 16 (No. 3), 229 (1963).
- 4) 藤井とし・馬場一雄 : 小臨, 16 (No. 8), 829 (1963).
- 5) Cross, V. M. : Amer. J. Dis. Child., 105, 313 (1963).
- 6) 松尾保・野村浩・越智広・三戸寿 : 小臨, 17 (No. 4), 516 (1964).
- 7) 遠藤賢一 : 小臨, 18 (No. 6), 729 (1965).
- 8) 村上省三 : 小臨, 18 (No. 5), 580 (1965).
- 9) 安達寿夫 : 小臨, 18 (No. 5), 611 (1965).
- 10) 吉岡広・清益英雄・神田桂子・遠藤賢一 : 小臨, 19 (No. 2), 206 (1966).
- 11) 文部省総合研究班 : 日小会誌, 71, 3 (1967).
- 12) Miller, J. F. A. P. : Lancet, (II), 748 (1961).
- 13) Archer, O. a. J. C. Pierce : Fed. Proc., 20, 26 (1961).
- 14) 藤井玲子 : 十全会誌に投稿中
- 15) Smith, P. E. : Amer. J. Anat., 45, 205 (1930).
- 16) Cutury, E. : Anat. Rec., 66, 119 (1936).
- 17) Koster, S. : Arch. f. Gesamt. Phisiol. (Pflügers), 224, 212 (1930).
- 18) Sayers, G. a. M. A. Sayers : Recent. Progress in Hormone Reserch. New-York Academic Press, 2, 81 (1948).
- 19) 齊藤真 : 日産婦会誌, 13, 1 (1961).
- 20) 佐藤道 : 精神誌, 63 (No. 9), 892 (1961).
- 21) 佐藤猛 : 日内分泌会誌, 38 (No. 9), 881 (1962).
- 22) 糸賀宣三・加藤精彦・高倉巖・土屋裕・田中照久 : 日内分泌会誌, 39 (No. 2), 130 (1963).
- 23) T. Ohno : The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 77 (No. 2), 195 (1962).
- 24) Swann, H. G., : Physiol. Rev., 20, 493 (1940).
- 25) Sayers, G., a. M. A. Sayers : Recent Progress in Hormone Reserch. New-York Academic Press, 2, 81 (1948).
- 26) Deane, H. W., Shaw, J. H. a. R. O. Greep : Endocrinology, 43, 133 (1948).
- 27) Rennels, E. K. : Anat. Rec., 112, 509 (1952).
- 28) Marine, M. D., Manley, O. T., a. E. J, Baumann : J. Exp. Med., 40, 429 (1924).
- 29) Selye, H. : Brit. J. Exp. Path., 17, 234 (1936).
- 30) 赤須文男 : 日産婦会誌, 7, 655 (1955).
- 31) 林義夫 : 日産婦会誌, 11, 199 (1959).
- 32) 館野政也 : 日産婦会誌, 11 (No. 10), 20 (1959).
- 33) Strand, J. L. a. A. S. Gordon : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 75, 555 (1950).
- 34) Kochakian, C. D. : Amer. J. Physiol., 142, 315 (1944).
- 35) 鷺海正平 : 日産婦会誌, 13, 683 (1961).
- 36) Collip, J. B., Andersen, E. M., a. Thomson, P. L. : Lancet. 225, 347 (1933).
- 37) Moon, H. D. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 35, 649 (1936).
- 38) Davidson, C. S. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 36, 703 (1937).
- 39) Evans, H. M. a. H. D. Moon : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 38, 419 (1938).
- 40) Cramer, W., a. E. S. Horning : Lancet, 236, 192 (1939).
- 41)

- Crede, H. R., a. H. D. Moon** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 43, 44 (1940). 42)
- Noble, R. L., a. J. B. Collip** : Endocrinology, 29, 934 (1941). 43) **Douglrerty, J. F., a. A. White** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 53, 132 (1943). 44) **Selye, H., a. H. Stone** : On the Experimental Morphology of the adrenal Cortex, Charles. C. Tomas. Springfield, 1950. 45) **市川牧** : 日獣医誌, 25附録, (1963). 46)
- 森 茂樹・安藤卓爾** : 内分泌のつどい第7集 (1955). 47) **進藤正好** : ホルモンと臨, 8 (No. 7), 573 (1960). 48)
- Maximow, A., a. W. Bloom** : Textbook of Histology. 5th Edition, Saunders, 316, 1948. 49) **Maximow, A.** : "The lymphocytes and plasma cells", in Special Cytology ed. 2, edited by E. V. Cowday, New York, Hoeber, 1932. 50) **Sainte-Marie, G., a. C. P. Leblaned** : "The Thymus in immunobiology. Structure, Function and Role in Disease. Edited by Good, R. A., 207. 51) **Regaud, C., a. R. Cremieu** : C. R. Soc. biol. 1, 253 (1912). 52) **Jolly, J.** : Traite' Technique d'He'matologie. paris, Maloine, 1923. 53) **Baker, B. L., D. J. Ingle, a. C. H. Li** : Amer. J. Anat., 88, 313 (1951). 54) **Nassal, G. J. V.** : Ann. N. Y. Acad. Sci., 120, 171 (1964).

写 真 説 明

- 写真1. 副腎皮質. ACTH 1日 0.2IU 連続5回投与, Sudan III染色 200倍
束状層該当層に Lipids 顆粒の多数出現をみる.
- 写真2. 同上対照. 明瞭な移行層の出現.
- 写真3. 胸腺. ACTH 1日 0.2IU 連続5回投与.
Hematoxylin Eosin 染色 400倍.
皮質リンパ球数の減少
- 写真4. 同上対照.
- 写真5. 副腎皮質. ACTH 1日 0.2IU 連続7回投与. Hematoxylin Eosin 染色. 200倍.
束状層該当層の細胞の放射状配列が比較的明瞭となる.
- 写真6. 同上対照. 細胞の放射状配列なお不著明.

- 写真7. 副腎皮質. ACTH 1日 0.2IU 連続7回投与. Sudan III染色. 200倍, 移行層は出現しない.
- 写真8. 同上対照. 移行層の著明な出現.
- 写真9. 胸腺. ACTH 1日 0.2IU 連続7回投与
Hematoxylin Eosin 染色 200倍
- 写真10. 同上対照. 皮質より髓質への移行が明瞭となる.
- 写真11. 胸腺. ACTH 1日 0.2IU 連続7回投与.
Hematoxyllin Eosin 染色 400倍
- 写真12. 同上対照.
- 写真13. 副腎皮質. ACTH 1日 0.2IU 連続15回投与. Hematoxylin Eosin 染色 200倍
束状層該当層の細胞の放射状配列はほぼ完成, 網状層の網状配列も顕著.
- 写真14. 同上対照.
- 写真15. 副腎皮質. ACTH 1日 0.2IU 連続15回投与. Sudan III染色 200倍. 移行層は観察されない.
- 写真16. 同上対照. 移行層の著明な出現.
- 写真17. 胸腺. ACTH 1日 0.2IU 連続15回投与.
Hematosylin Eosin 染色. 400倍.
リンパ球は数を減じる.
- 写真18. 同上対照. 皮質と髓質の境界明瞭.
- 写真19. 副腎皮質. ACTH 1日 0.2IU 連続21回投与. Hematoxylin Eocsin 染色, 200倍.
本群において, 球状層, 束状層, 網状層の3層は比較的明瞭に区分される.
- 写真20. 同上対照. 3層の分離なお不明瞭.
- 写真21. 副腎皮質. ACTH 1日 0.2IU 連続21回投与. Sudan III染色 200倍.
移行層なお不著明.
- 写真22. 同上対照, 移行層著明だが幅を減ずる.
- 写真23. 胸腺. ACTH 1日 0.2IU 連続21回投与.
Hematoxylin Eosin 200倍
皮質においてリンパ球減少.
- 写真24. 同上対照.
皮質においてリンパ球の減少を認めない.
- 写真25. 胸腺. ACTH 1日 0.2IU 連続21回投与.
Hematosylin Eosin 染色 400倍.
皮質においてリンパ球の崩壊像がみられる.
- 写真26. 同上対照. 皮質, 髓質ともに各細胞は密な配列を示す.

Abstract

The role of the thymus in immune mechanism in organism has gradually come to be emphasized in recent years, and numerous studies have been reported.

The author studied changes in lymphcyt count in peripheral blood of thymectomized immature and mature rats of Wistar strain, with a view to investigating the functions of the thymus.

The obtained results were summarized as follows.

1. Thymectomy in immature rats results in little change in white blood cell count in peripheral blood, whereas decrease in lymphcyt count was more marked than in thymectomized mature animals.

2. Immediately after thymectomy in immature rats, transient decrease in lymphcyt count was observed.

From these findings, it is presumed that the lymphcyt production of the thymus in immature animals is, as a matter of fact, more prosperous than in mature ones, but it is still sustained even at the period of maturity.

写真 1

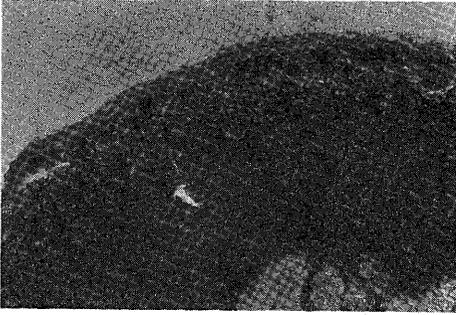


写真 2

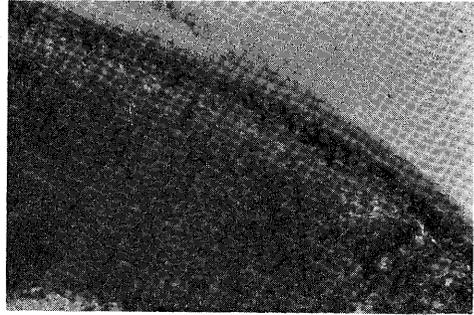


写真 3

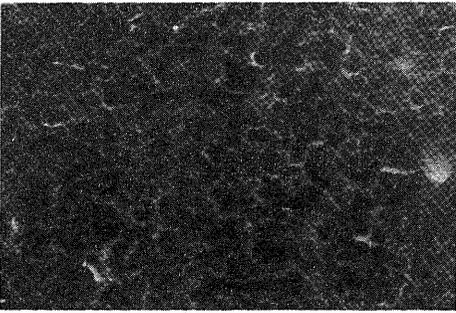


写真 4

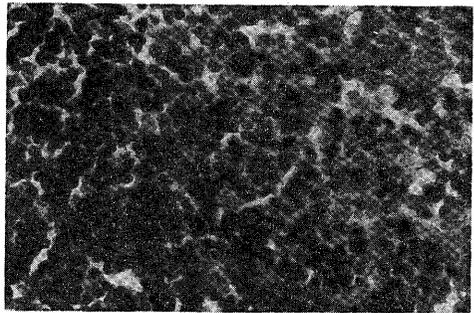


写真 5

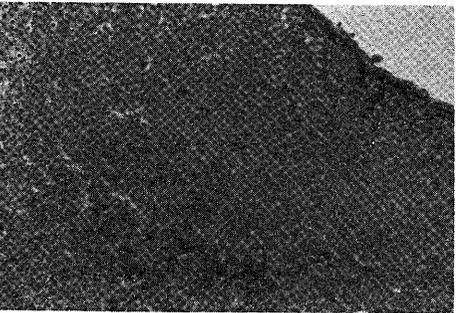


写真 6

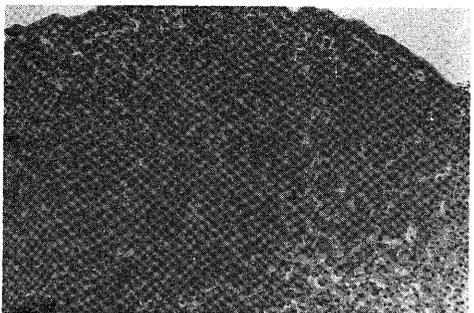


写真 7

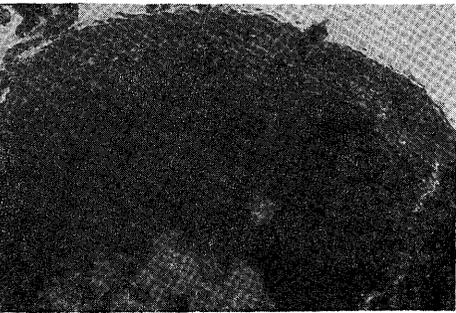


写真 8

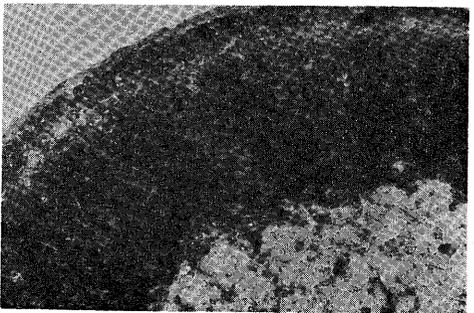


写真 9

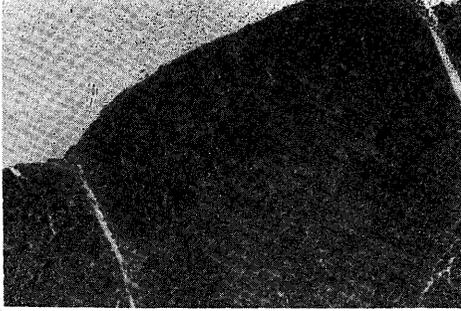


写真 10

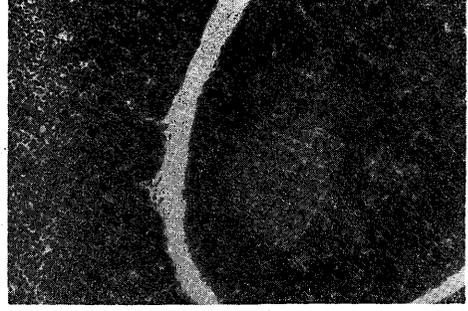


写真 11

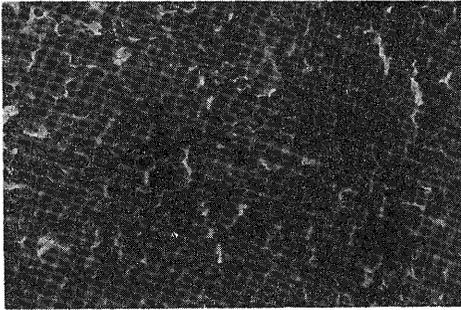


写真 12

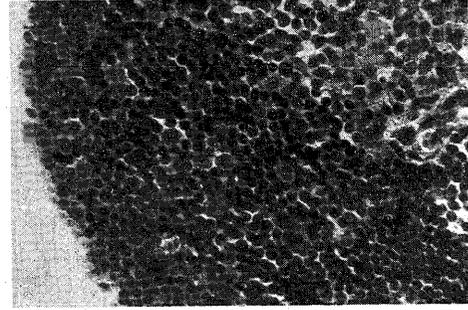


写真 13

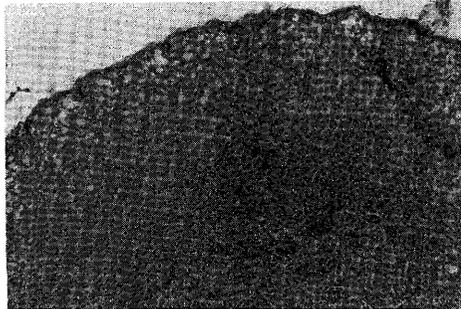


写真 14

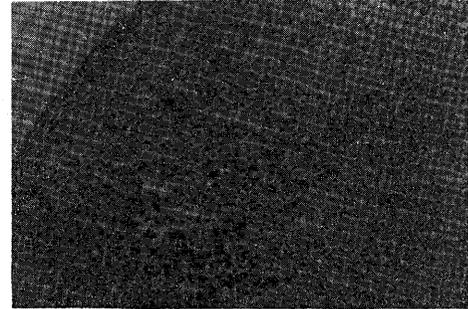


写真 15

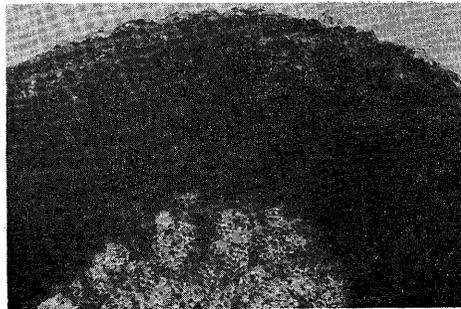


写真 16

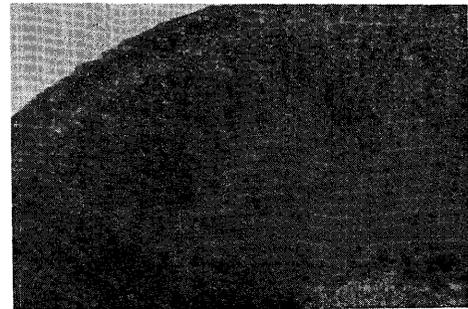


写真 17

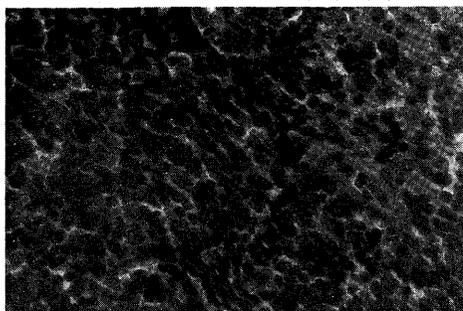


写真 18

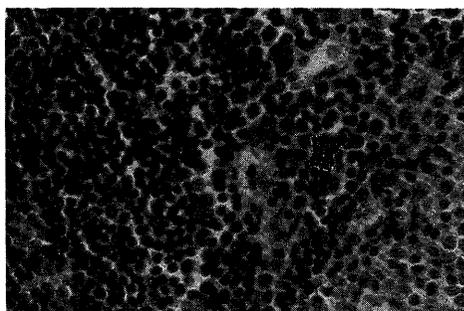


写真 19

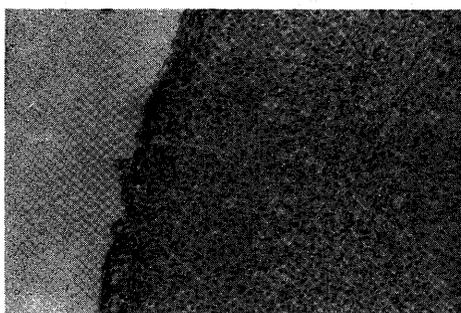


写真 20

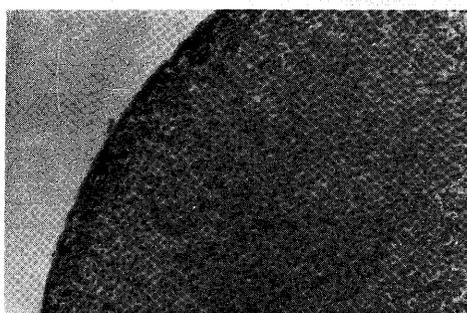


写真 21



写真 22



写真 23



写真 24

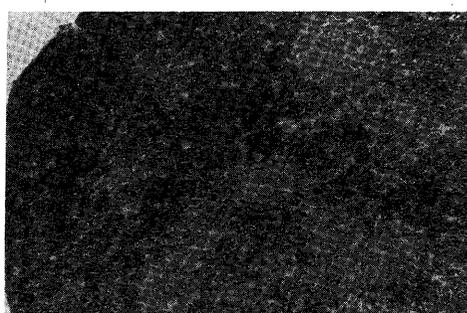


写真 25

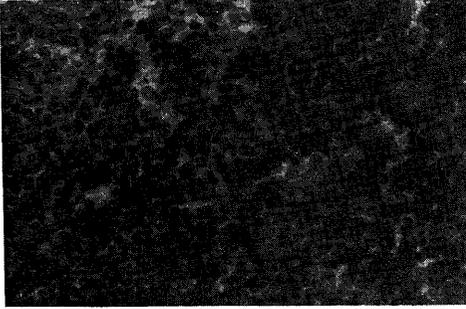


写真 26

