

ヒトの胃の内分泌細胞の細胞学的研究

才 II 編

病的状態の胃前庭部粘膜における内分泌細胞の 組織化学的・電子顕微鏡的研究

岡山大学医学部 才 I 外科教室 (指導: 田中早苗教授)

鍋 山 晃

〔昭和46年7月14日受稿〕

I 緒 言

近年、消化管における内分泌細胞の報告がみられる様になり、ヒトの胃に於ては少くとも5種の内分泌細胞が存在すると考えられているが、それらの各細胞と、消化管で分泌されると考えられるホルモン (gastrin, secretin, cholecystokinin, pancreozymin, glucagon) との関連は未解決な点が多く、どの細胞がいかなるホルモンを、いかなる機序にて分泌するか詳細には未だ不明である。

最近 Pearse¹⁾, McGuigan²⁾ らは蛍光抗体法を用いてG細胞、すなわち gastrin を分泌する細胞を同定したと報告している。

著者はヒトの正常な胃前庭部粘膜には微細構造上5つの異った内分泌細胞が存在することを記載した。最近、笹川ら³⁾ は萎縮性胃炎における内分泌細胞を5種に分類し、Pearse⁴⁾ は胃癌、十二指腸潰瘍、慢性肝炎の患者に微細構造上の差により4種の内分泌細胞を認めている。著者は本編においては胃、十二指腸潰瘍、胃癌、胃巨大皺壁症、慢性胃炎等の患者の胃前庭部粘膜の各種内分泌細胞を電子顕微鏡的に観察し、これら疾患時に於ける Enterochromaffin cell (Ec-cell), G細胞 (gastrin 分泌細胞), III型細胞 (才 I 編参照) 等の動態について若干の知見を得たので報告する。

II 実験材料および方法

組織片は胃潰瘍15例、胃十二指腸潰瘍3例、十二指腸潰瘍2例、胃癌3例、胃体部巨大皺壁3例、慢性胃炎3例、胃ポリープ29例の胃前庭部粘膜、すな

わち幽門輪より3~4cmの部の小弯側の粘膜より採集した。固定法は才 I 編に準ずる。

III 結 果

Ec-cell: まず toluidine blue 染色による thick section の光顕的観察結果を記載する。Ec-cell と呼ばれる内分泌細胞はヒトでは一般に胃には中等度、十二指腸に多く、回腸には稀で、虫垂突起には多数存在すると考えられている。この細胞を光顕でみると、細胞下部に青黒色の toluidine blue で濃染する顆粒として観察され、この部を電顕的に観察すると、必ず後述の Ec-cell の特徴をもった細胞がみられ、この点より Ec-cell は Epon 包埋標本の toluidine blue 染色で光顕的に識別し得る事が明白となった。ヒトの胃ではこの Ec-cell は腸上皮化生を伴った胃前庭部粘膜に Goblet cell や腸上皮に混ってみられ、特に深層の腸上皮化生部に多く観察される。また十二指腸粘膜内には常に Ec-cell が観察される (図4)。しかし、多数の腸上皮化生のみられない胃前庭部粘膜を観察したが、このような Ec-cell はみられず (図1), Ec-cell は胃前庭部では腸上皮化生を伴った粘膜 (図2, 図3) にのみ観察されることが明白となった。腸上皮化生を伴った胃前庭部粘膜には電顕的に、やゝ微細構造を異にする Ec-cell がみられ、これを一応こゝでは Ec-I-cell, Ec-II-cell と區別して記載することにする。

Ec-I-cell: この細胞はしばしば斜円錐形で基底膜とは比較的広い面にて接する (図5)。狭い細胞頂部は管腔面に達し、そこには Fuzz で包まれた長い microvilli (以下 mv と略す) を有する。これら

の mv の中には細胞質内に深く入り込んだ filament がみられる。周囲の細胞とは細胞頂部附近では desmosome, tight junction にて接し、所々部分的に interdigitation がみられるが、比較的簡略で直線的である。核上部には限界膜で包まれた Vesicle が見られ、いくつかのものはその中に電子密度の低い物質が存在し、他のものは空白である。ミトコンドリアは円形、楕円形で周囲の細胞のミトコンドリアよりは小さく又数も少ない。核上部には Golgi 装置や少数の Endoplasmic reticulum (以下 Er と略す) がみられる。また核上部には時々直径 1μ の円形の電子密度の高い顆粒がみられ、これらの顆粒は周囲の粘液顆粒と酷似している。核は一般に円形で時に凹凸がみられる。この細胞の最も著明な特徴は核下部から細胞底部にかけて存在する顆粒であり(図5, 図7), 他の内分泌細胞の顆粒と比べて電子密度は一番高い。この顆粒は非常に多形性(円形, 楕円形, 腎形, 馬丁形)であり, 限界膜内に芯の形成がみられ, 芯と限界膜とは比較的密に接するものと疎に接するものと存在する(図7)。

Ec-II-cell: 形は三角形, 紡錘形状で, Ec-II-cell は Ec-I-cell と同様に管腔面に達し長い mv を有する。細胞底部もかなり広く基底膜に接する。

(図6)。胞体は周囲の細胞よりは比較的明るく, 胞体内の細胞小器官は Ec-I-cell と類似しているが, 核上部には円形, 楕円形のミトコンドリアが多数存在する。周囲の細胞とは, 細胞頂部では desmosome, terminal bar にて接するも, 細胞下部では比較的疎に接し, 細胞間の interdigitation は少ない。また, この細胞の胞体の周囲には microfilament が多数みられ, 特に apex 部, 核周囲には多く, 核周囲では同心円状に観察される。特に胃癌に於てはこの傾向が強い様に思われた。Ec-II-cell の顆粒の特徴は Ec-I-cell と同様に非常に多形性で電子密度は高いが, Ec-I-cell の顆粒の如く芯形成がみられず, 限界膜との間に透明帯がない。

胃病変の如何にかかわらず腸上皮化生を伴った胃前庭部粘膜には Ec-I-cell 及び Ec-II-cell が共に観察され, 胃炎に於ては Ec-I-cell が比較的多く, 胃潰瘍に於ては Ec-I-cell, Ec-II-cell が略同数比で観察され, 胃癌に於ては Ec-II-cell の数が多くなる傾向がみられた。

G-cell (IV型細胞): toluidine blue 染色に於ては周囲の細胞よりは明るく, 薄緑色に観察されるが, その顆粒は光顕的には観察し得ない。才I編に記載

した如く, 正常胃前庭部粘膜のG細胞の特徴は核上部の著明なErと核下部の顆粒である。この顆粒は移行形はあるが一応以下の3種に大別されるが, その1つは電子密度の高い小さな直径 $100\sim 200\mu$ の顆粒, 限界膜内に電子密度中等度の雲状あるいはあわ状の物質を有する直径 400μ の顆粒, また限界膜内が空白の顆粒であり, これらの顆粒は略同数存在している。

胃潰瘍, 胃体部巨大皺壁等に於て見られるG細胞では電子密度の高い小顆粒と限界膜内に雲状の顆粒が増加し, 空白状態の顆粒が減少する傾向がみられる(図10, 図11)。これに反し慢性胃炎等に於て見られるG細胞の顆粒は限界膜内に雲状あるいはあわ状の物質を含む顆粒と限界膜内の空白な顆粒が増加し, 電子密度の高い小顆粒が減少する傾向がみられる。

(図12)。

限界膜内が空白状態の多いG細胞に於ては特に著明なGolgi装置の発達がみられ, その周囲には vesicle が存在する(図13, 図14)。また顆粒の少ないG細胞に於てはErとGolgi装置の発達が著明で, Golgi装置のそばには電子密度の高い小顆粒が見られ, 顆粒の新生を考えさせられる(図13, 図14)。

Ⅲ型細胞およびⅢ型類似細胞: 胃潰瘍, 胃癌の胃前庭部粘膜には才I編に記載した如く正常胃前庭部粘膜でみられたⅢ型顆粒と類似するも $100\sim 300\mu$ の顆粒を有する細胞を認めた。しかし, これがⅢ型と別細胞かまた移行形であるかは不明である。

胃潰瘍に於てみられたⅢ型類似細胞(図16)の形は紡錘形, 三角形で胞体は一般に明るい。細胞頂部は管腔面に達し Fuzz に包まれた長い mv を有する。顆粒の大きさは $100\sim 300\mu$ で電子密度は中等度の顆粒である。時に顆粒は芯状を呈し限界膜との間に細い透明帯を持つ事がある。しかし, Ec-I-cell に於て観察される様な明白な透明帯は存せず, 電子密度も Ec-I-cell 程高くない。核上部には少数の楕円形のミトコンドリアがみられる。細胞頂部には時に Lipid 様物質がある。隣接細胞とは desmosome, terminal bar にて接し, 細胞下部は比較的単純で, 所々 interdigitation がみられる。

胃癌に於て見られたⅢ型類似細胞は形は三角形で胞体は周囲の細胞よりも明るい。核は不整形でクロマチンは核膜周囲に凝集し, 核自体は一般に明るい。核上部には少数のErと著明なGolgi装置がみられる。顆粒は核下部から細胞底部にかけて存し, 顆粒の大きさは $150\sim 300\mu$ で, 形はほぼ円形, 電子

密度は一般に中等度であるが、電子密度一様なものと二重構造すなわち電子密度の濃い芯の部分と比較的薄い外側部の顆粒があり、それらの顆粒の間には microfilament が観察される (図17)。才Ⅰ編で述べたⅡ, V, VI型細胞については現在検討中である。

Ⅳ 総括および考案

胃、十二指腸潰瘍、胃癌、胃体部巨大皺壁、慢性胃炎、胃ポリープの胃前庭部粘膜の多数の切片を、はじめ toluidine blue 染色で光顕的に検索し、その後 thin section を電子顕微鏡で観察した。

正常胃前庭部粘膜には存在しない Ec-cell が主病変と関係なく腸上皮化生を伴った胃前庭部粘膜に出現し、これらの細胞は toluidine blue 染色による光顕にても胞体は比較的明るく、形は三角形、円錐状で細胞頂部は管腔面に達し mv を持っているのが観察される。また toluidine blue で濃染する顆粒は細胞底部に存在する。従来、Ec-cell に関する多種の動物の多数の報告^{7) 8) 9) 10) 11) 12)}があるが、Ec-cell が正常胃前庭部には存せず、腸上皮化生を伴った胃前庭部粘膜にのみ観察されることを報告したものはいない。電顕的にも Ec-cell の報告は多数みられ、一般的に Ec-cell の顆粒の特徴は多形性で電子密度が高いことが指摘されている^{13) 14) 15) 16)}。しかし今回の研究に於ては微細構造上や異なる Ec-cell が観察され、一応こゝでは Ec-I-cell と Ec-II-cell に区別して記載した。

Ec-I-cell の顆粒の特徴は電子密度の高い多形性の顆粒と、その顆粒が芯を形成することである。Ec-II-cell の顆粒の特徴は電子密度高く多形性であるが、芯を形成せず、胞体内特に核周囲および細胞頂部に多数の microfilament が存在することである。しかし、内分泌細胞の顆粒の電顕像では固定の影響を考慮する必要があり、Ec-I-cell と Ec-II-cell が全く異った細胞か否かは、なお今後の検討を要すると思われるが、胃潰瘍、胃体部巨大皺壁を有する患者の胃前庭部粘膜で腸上皮化生を起こしている部では、Ec-I-cell、Ec-II-cell が略同数混在して存しているが、胃癌に於ては Ec-II-cell が増加する傾向がみられた。Ec-cell は serotonin を分泌すると考えられており、Serotonin の消化管運動への関与も考え合わせ興味深いことと思われるが、胃潰瘍、胃巨大皺壁、胃癌等に Ec-cell が如何なる生理的役割を演じているかはまだ不明なる点が多い。笹川ら²⁾はヒトの胃には Ec-cell は少く、十二指腸に

は多数の Ec-cell が存することを指摘している。Ec-cell はヒトでは腸上皮に特有な内分泌細胞であり、Ec-cell の如く高度に分化した細胞が腸上皮化生部にみられる事は腸上皮化生が heterotopia か metaplasia かを論ずる場合むしろ Rubin⁴⁾の如く heterotopia と考えるべきであろう。

正常胃前庭部粘膜の G 細胞には一応 3 種の顆粒が略同数混在していたが、胃体部巨大皺壁、胃潰瘍に於ては、電子密度の高い小顆粒と限界膜内が顆粒状のものが増加し、限界膜内が空白状態のものが減少する。これに反し、萎縮性胃炎に於ては限界膜内が空白の顆粒が大部分である。また萎縮性胃炎に於て顆粒がわずかに基底膜にそった部分にのみしか見られぬ G 細胞では時に Apex 部に中心小体が見られ、また著明な Er と Golgi 装置また巨大な lysosome が観察され、Golgi 装置の近辺に於ては多数の pre-secretory granules がある。藤田ら¹⁸⁾はイヌの胃に 3% 重曹 (pH 8.2) を注入して 45 分および 1 時間後の G 細胞を電顕的に観察し、G 細胞からの顆粒の消失と核上部に新生した小顆粒の集積を認めている。また Pearse⁵⁾は高酸度に於てもかならずしも G 細胞の増加はないが、十二指腸潰瘍に於ては G 細胞の hyperplasia と degranulation を指摘している。今回の研究に於て胃潰瘍、胃体部巨大皺壁に於ける G 細胞はその数に於ける増加はなく、顆粒の電子密度の増加がみられ、萎縮性胃炎に於ては Rubin⁶⁾の指摘した如く G 細胞の増加を認めたが電子密度の低下が認められた。本研究では胃液酸度との関連については追求しなかったが、今後検討すべき興味深い問題と考える。胃癌の前庭部粘膜では他の病変で観察した様な G 細胞を認める事は出来なかったが、Solcia¹⁴⁾が guinea pig で認め G 細胞と記載した類似した細胞を認めたが、また我々の分類したⅢ型細胞とも類似し、これらが別個のものか異った時期を観察したのか、また標体の固定によるのか不明である。

内分泌細胞顆粒の放出機序、生理的機能、役割については未だ不明な点が多いが、胃潰瘍、胃炎、カルチノイド症候群、胃切除後のダンピング様症候群、胃切除後の悪性貧血、十二指腸潰瘍に於ける選択的迷走神経切除等に関して重要な役割を演じ今後興味ある問題と考えられる。

V 結 語

各種胃・十二指腸潰瘍疾患における内分泌細胞の動態を検索する目的で、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃

癌, 胃体部巨大皺壁, 慢性胃炎, 胃ポリープ等の病変部とは直接関係のない胃前庭部粘膜の内分泌細胞を組織化学的, 電子顕微鏡的に観察した。

1) 正常胃前庭部粘膜には Ec-cell は存在しない。腸上皮化生を伴った胃前庭部粘膜にのみ出現し, 微細構造上 Ec-I-cell, Ec-II-cell の 2 型に分類し得る。胃潰瘍に於ては Ec-I-cell, Ec-II-cell が略同数混在するが, 胃癌に於ては Ec-II-cell が増加する傾向がみられた。

2) 正常胃の G 細胞は電子密度の高い直径 100~200 m μ の顆粒, 限界膜内が雲状あるいはあわ状の直径約 400 m μ の顆粒, また限界膜内が空白の顆粒が混在するが, 胃潰瘍に於ては顆粒の数に於ける増加はなく,

顆粒は充実性となり, 萎縮性胃炎に於ては顆粒の電子密度は低下し, 限界膜内は空白状態を呈する傾向が観察された。

謝 辞

稿を終るにのぞみ恩師田中早苗教授の御指導に感謝を捧げると共に, 本研究に直接御指導を下された緒方卓郎博士に感謝いたします。また貴重な標本を贈与下さった岡山済生会の間野博士, 姫路日赤病院の岡田博士及び電顕撮影に協力頂いた林・才原・中村技官に深謝いたします。

(本論文の要旨は第 57 回消化器病学会総会にて発表した)

附 図 説 明

図 1 正常胃前庭部粘膜の toluidine blue 染色標本. 粘液細胞より明るく大きな内分泌細胞 (↑) が観察されるが Ec-cell はみられない. $\times 600$

図 2 腸上皮化生のみられる胃前庭部粘膜の toluidine blue 染色標本. 細胞底部に toluidine blue で濃染する顆粒をもった Ec-cell (↑) がみられる. G: Goblet cell $\times 600$

図 3 腸上皮化生のみられる胃前庭部粘膜の toluidine blue 染色標本. 細胞底部に多数の toluidine blue で濃染する顆粒をもった Ec-cell (↑) がみられる. $\times 850$

図 4 正常十二指腸粘膜の toluidine blue 染色標本. 胃前庭部粘膜の, 腸上皮化生部にみられたと同じ様な Ec-cell が十二指腸粘膜細胞に混ってみられる (↑). $\times 850$

図 15—図 17 電顕像.

図 5 細胞頂部は管腔面に達し長い microvilli (mv) を有する. 核上部には粗面小胞体のみられ, また周囲の粘液細胞の粘液顆粒に類似した顆粒 (mg) がみられる. また核下部には多数の多形性で電子密度の高い顆粒がある. $\times 6,000$

図 6 Ec-II-cell の弱拡大. 核周囲には著明な同心円状の microfilament (F) がみられる. また核下部には多形性で電子密度の高い顆粒がみられる. しかしこれらの顆粒には芯形成はない. $\times 10,000$

図 7 図 5 の強拡大. 電子密度の高い顆粒 (G1) と芯を形成する顆粒 (G2) がみられる. $\times 30,000$

図 8 図 6 の強拡大. 核周囲の著明な microfilament (F) と電子密度の高い多形性の顆粒 (Sg) がみられる. N: nucleus $\times 27,000$

図 9 正常胃前庭部粘膜にみられる IV 型細胞 (才 I 編参照) の強拡大. 電子密度の高い円形顆粒 (G1), 限界膜内が粗顆粒状のもの (G2), 限界膜内が雲状あるいはあわ状の顆粒 (G3) がみられる. $\times 40,000$

図 10 胃潰瘍患者の胃前庭部粘膜で観察された IV 型 (G) 細胞. 顆粒は一般に電子密度が増加し, 雲状あるいはあわ状のものが少くなっている. N: Nucleus $\times 22,000$

図 11 胃体部巨大皺壁患者の胃前庭部粘膜で観察された IV 型 (G) 細胞. 図 10 と同様に顆粒は電子密度をまし, 雲状あるいはあわ状の顆粒が減少する. $\times 46,000$

図 12 萎縮性胃炎患者の胃前庭部粘膜で観察された IV 型 (G) 細胞. 顆粒の電子密度は低下し, 限界膜内は空白状態あるいはうぶ毛状を呈する. $\times 26,000$

図 13 正常胃前庭部の IV 型細胞で顆粒の少ないものは核上部に大きな lysosome (↑) がみられ, また著明な Golgi 装置がみられる. $\times 11,000$

図 14 図 13 と同様の IV 型細胞. lysosome (L), 著明な Golgi 装置, および Golgi 装置近辺には presecretory granules (PG) がみられる. N: Nucleus $\times 22,000$

図15 図13と同様のⅣ型細胞の巨大な lysosome (L) と Golgi 装置近辺の presecretory granules (PG) を示す. $\times 23,000$

図16 胃潰瘍患者の胃前庭部粘膜でみられたⅢ型細胞の顆粒. $\times 47,000$

図17 胃癌患者の胃前庭部粘膜でみられたⅢ型類似細胞. 二重構造を呈する大きさ種々の円形の顆粒がみられる (↑). $\times 46,000$

図18 胃体部巨大皺壁患者の胃前庭部粘膜でみられたⅢ型類似細胞. 円形の電子密度種々な顆粒がみられる. $\times 46,000$

References

- 1) Pearse, A. G. E. & Bussolati, G., Gut, **11**, 646-648, 1970.
- 2) McGuigan, J. E. & Greider, M. H., Gastroenterology, **60**, 223-236, 1971.
- 3) Sasagawa, T., Kobayashi, S. & Fujita, T., Arch. histol. Jap., **32**, 275-288, 1970.
- 4) Rubin, W., Ross, L. L., Jeffries, G. H. & Sleisenger, M. H., Lab. Invest., **15**, 1024-1049, 1966.
- 5) Pearse, A. G. E., Coulling, I., Weavers, B. & Friesen, S., Gut, **11**, 649-658, 1970.
- 6) Rubin, W., Gastroenterology, **57**, 641-648, 1969.
- 7) Felderung, W. & Toh, C. C., J. Physiol., **119**, 352-362, 1953.
- 8) Schofield, C. C., Ho, A. K. S. & Southwell, J. M., J. Anat., **101**, 711-721, 1967.
- 9) Delaquerriere, L., Tremblay, C. & Riopelle, J., Arch. Path., **74**, 64-73, 1962.
- 10) Singth, I., Z. Zellforsch., **59**, 615-624, 1963.
- 11) Singth, I., Z. Zellforsch., **73**, 549-552, 1966.
- 12) Singth, I., Z. Zellforsch., **81**, 501-510, 1967.
- 13) Toner, P. G., Z. Zellforsch., **63**, 830-839, 1964.
- 14) Solcia, E., Vassallo, G. & Sampietro, R., Z. Zellforsch., **84**, 474-486, 1967.
- 15) Ito, S. & Winchester, R. J., J. Cell Biol., **16**, 541-577, 1963.
- 16) Forssmann, W. G., Orci, L., Priet, R., Renold, A. E. & Rouiller, C., J. Cell Biol., **40**, 692-715, 1969.
- 17) Kobayashi, S., Fujita, T. & Sasagawa, T., Arch. histol. Jap., **31**, 477-494, 1970.
- 18) 藤田恒夫, 小林繁, 笹川力, 医学のあゆみ, **76**, 647-651, 1971.

**Cytological Studies on the Endocrine Cells
in the Mucosa of Human Stomach**

Part II.

**Histochemical and Ultrastructural Studies on the Endocrine Cells
in the Pathological Antral Mucosa of Human Stomach**

by

AKIRA NABEYAMA

1st Department of Surgery

(Director: Prof. S. Tanaka)

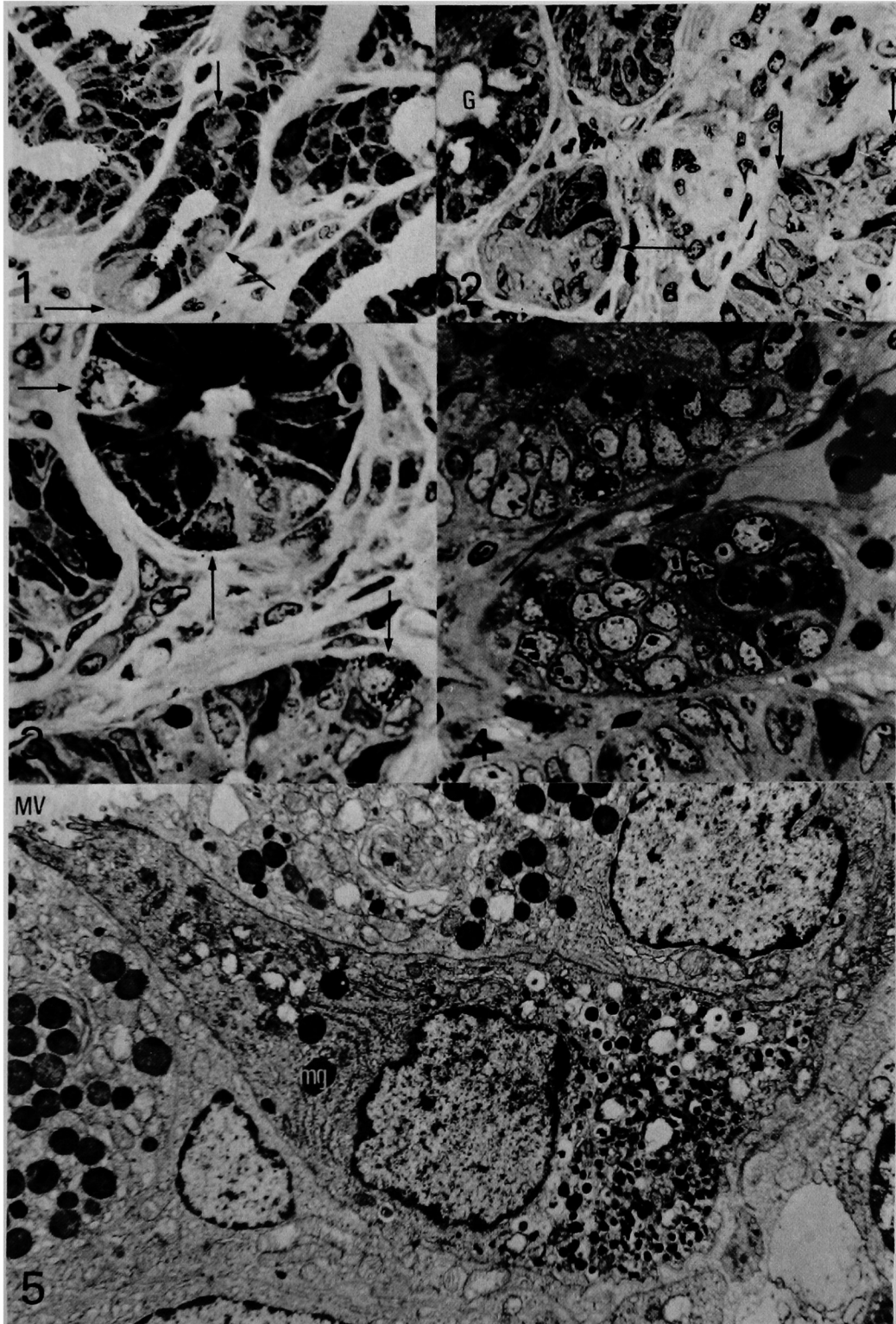
Okayama University Medical School, Okayama, Japan.

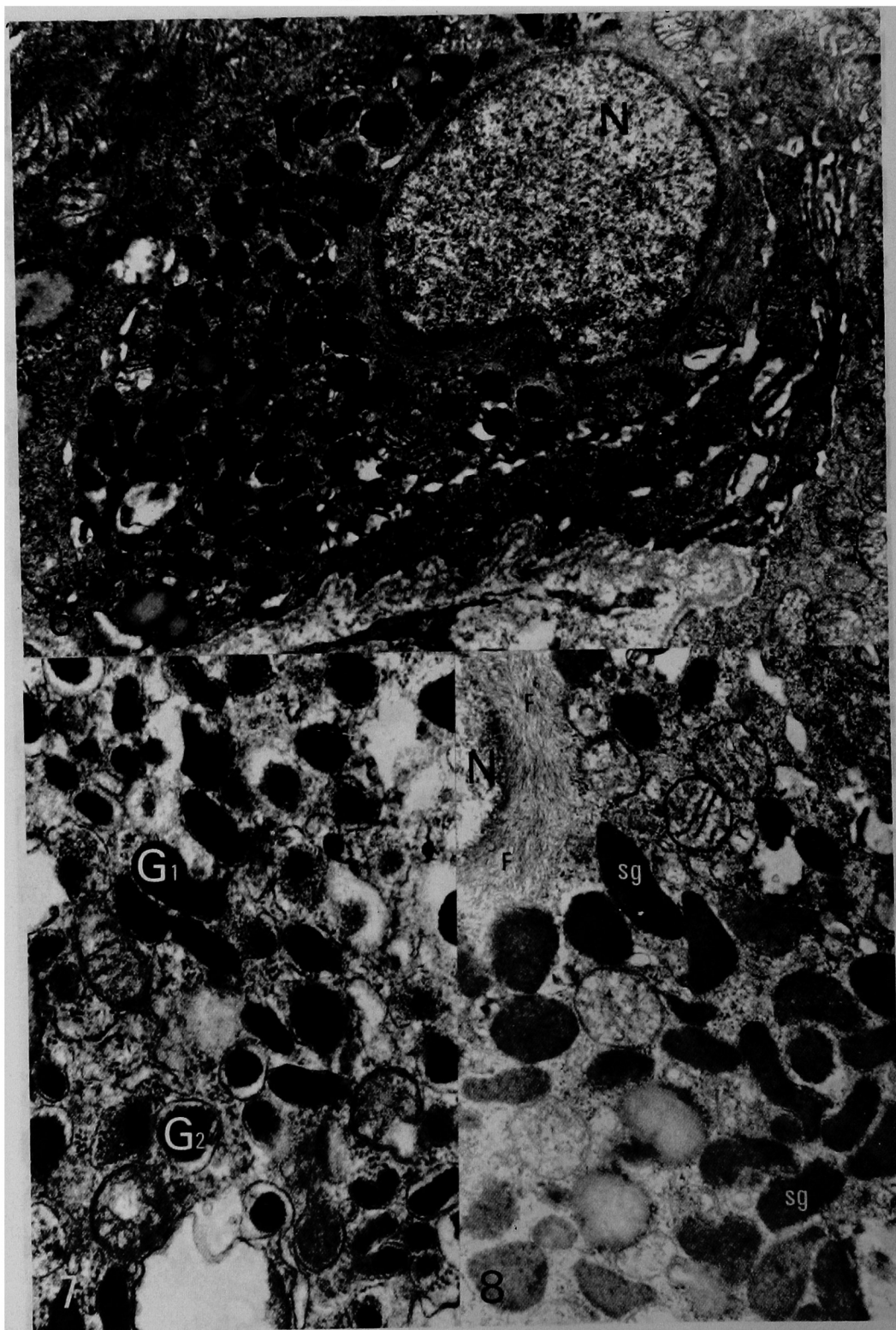
Normal and pathological antral mucosa (gastric ulcer, gastroduodenal ulcer, duodenal ulcer, gastric cancer, giant rugae, gastritis chronica and gastric polyp) were examined histochemically and electron microscopically.

1) It was clarified that the Ec-cells are observed only in the mucosa with intestinal metaplasia, and never in the normal mucosa. We tentatively classified the Ec-cells into two types; Ec-I-cell and Ec-II-cell. The specific granules in the Ec-I-cells are polymorphous and contain a dense core enclosed by a limiting membrane which fits either tightly or loosely. The Ec-II-cells have electron dense and polymorphous granules but do not contain a dense core in the limiting membrane. The ratio of Ec-I-cells to Ec-II-cells in the antral mucosa with intestinal metaplasia seems to be almost equal in gastric ulcer but smaller in gastric cancer.

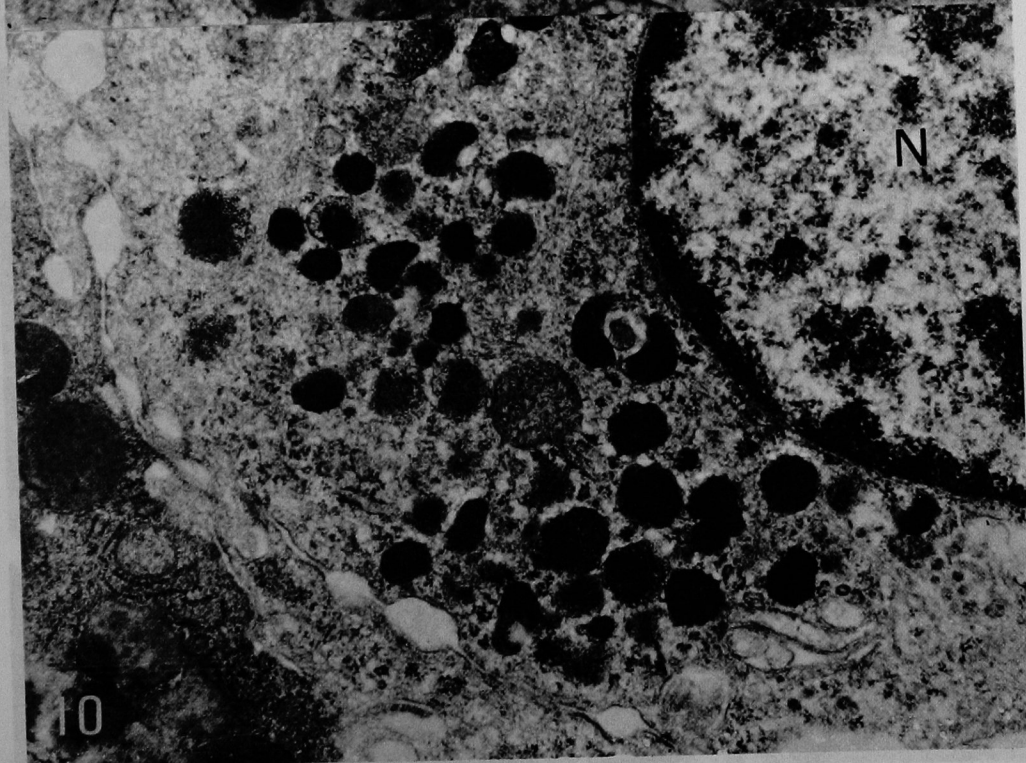
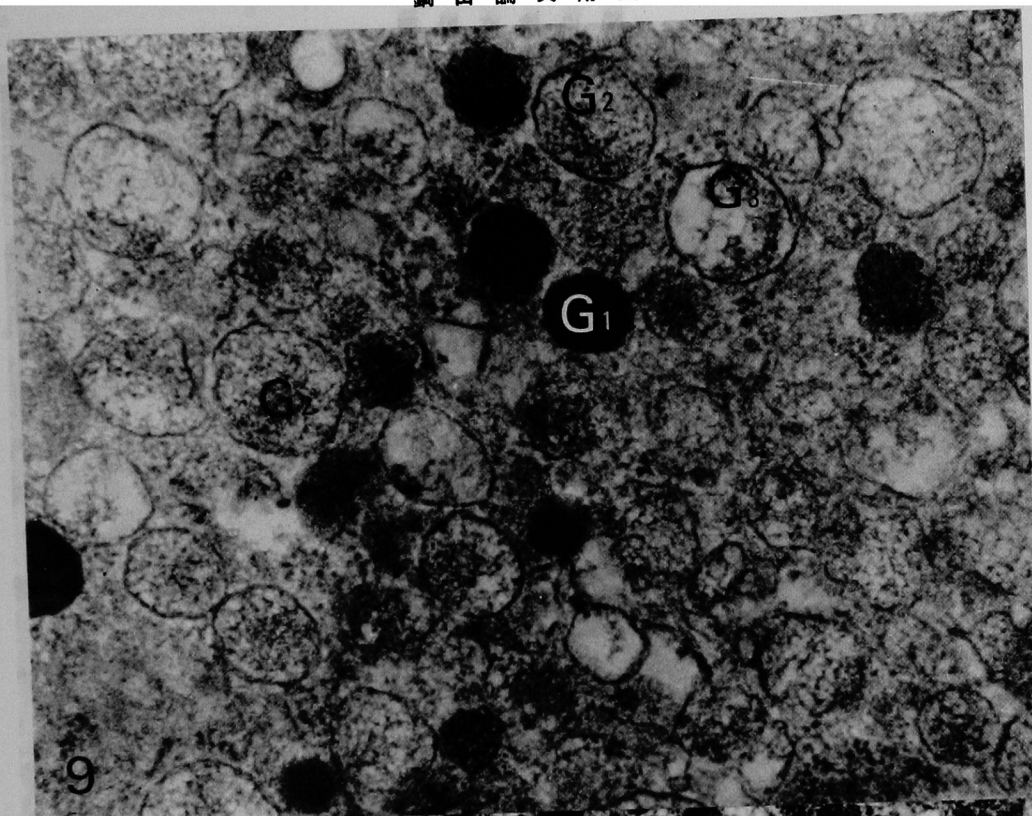
2) Cell type IV-cell in the normal antral mucosa has three kinds of granules; electron dense granules (100-200 m μ in diameter), granules (about 400 m μ in diameter) which have cloud-like or bubble-like substances in the limiting membrane, and granules which are empty-looking in the limiting membrane. In gastric ulcer cases, the IV-type cells were apt to be granulated but there were no increase in the number. On the contrary, in atrophic gastritis, the IV-type cells had low electron dense granules which were empty-looking in the limiting membrane.

鍋山論文附図

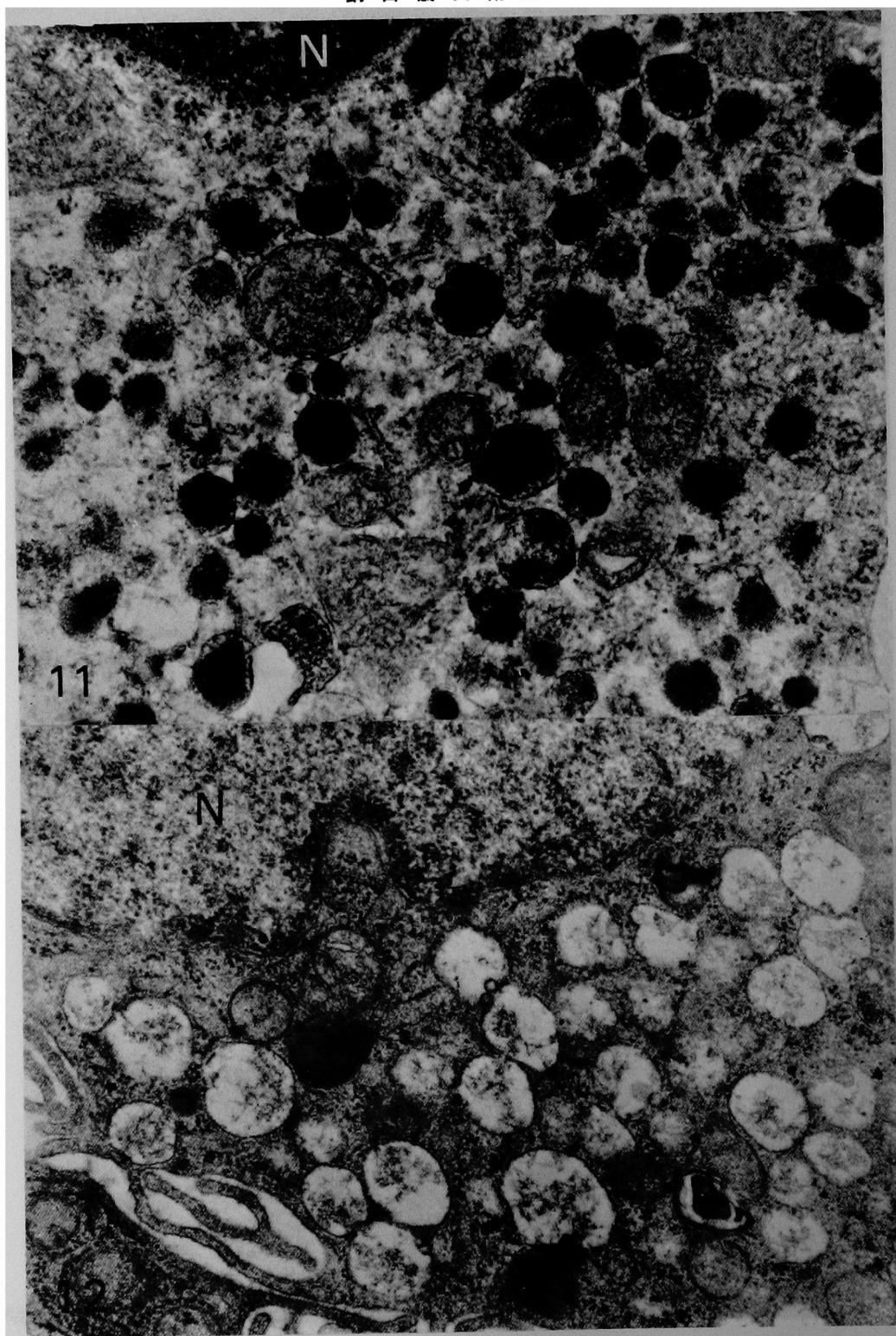




鍋山論文附図



鍋 山 論 文 附 図



鍋山論文附图

