

骨髓巨核球機能に対する自律神経性調節に関する研究

第 2 編

自律神経毒の骨髓巨核球機能に及ぼす影響 — 骨髓組織培養法を用いて —

岡山大学医学部平木内科教室 (主任：平木潔教授)

助 手 姫 井 孟

(昭和40年1月11日受稿)

内 容 目 次

第1章 緒 言

第2章 実験方法

第1節 実験動物

第2節 使用薬剤

第3節 観察方法

第3章 実験成績

第1節 交感神経刺激剤直接添加の影響

第2節 交感神経拮抗剤直接添加の影響

第3節 副交感神経刺激剤直接添加の影響

第4節 副交感神経拮抗剤直接添加の影響

第4章 実験成績の総括

第5章 考 案

第6章 結 論

第1章 緒 言

1921年 Loewi⁸⁰⁾によつて提唱され、その後 Dale⁶⁶⁾等によつて完成された神経作用の体液性伝達説は神経を刺激した際、あるいは神経が興奮したとき末梢で機能を発揮するのは神経が直接に臓器に作用するのではなく、神経末端部に生ずる一種の化学物質を介して行なわれるというもので、爾来この末端部より生ずる化学物質としてアドレナリン並びにアセチルコリンを中心に数多くの自律神経毒が合成され、自律神経系の研究に長足の進歩がもたらされた。

末梢血液像に対する自律神経性調節に関する研究についても、従来諸種自律神経毒を用いて幾多の業績がある。林田⁶⁾、井上他¹²⁾、須賀⁴³⁾、Walterhöfer⁹¹⁾、Schoen・Berchtold⁸⁹⁾、Mandelstamm⁸¹⁾、Papillian・Jianu⁸³⁾等はアドレナリン注射後の骨髓像並びに末梢血液像を観察して、骨髓刺激像を認めたと述べているが、末梢血液像では必ずしも意見の一致を見していない。この主因はこれらの実験が全て *in vivo* で行なわれたものであり、生体内の間接的諸因子の影響を考慮すれば容易に説明が出来るであろう。即ち、アドレナリン注射時の血球増加に対する解釈については肝あるいは脾からの血球放出、血液分布の

変化、Chemotaxis の変化、血液酸塩基平衡の変化、血圧の変化、自律神経の刺激、骨髓からの血球動員、あるいは骨髓機能の亢進等々が考えられ、間接因子の重要性が考慮されるべきであることは明瞭である。Drinker⁶⁷⁾、中島³⁰⁾、今井¹¹⁾、井上¹²⁾、緒方⁹⁵⁾教室須賀⁴³⁾、藤田³⁾、副島⁴⁾等による自律神経毒の骨髓灌流実験は生体内間接的諸因子を除く意味で秀れた方法といえよう。即ち、アドレナリン灌流は栄養血管を収縮し、流血量を減少、血球の減少を認めるが、これは一過性で、間もなく血管拡張、流血量増加、血球増多を来すといい、ピロカルピン、アセチルコリン、ギネルゲン等の灌流は栄養血管拡張、流血量の増加、血球遊出の促進を来すという。更に教室藤井²⁾は家兎大腿骨骨髓に諸種自律神経毒と共に1%サイアジンを灌流し、栄養血管の収縮は骨髓内血流の緩慢を、その拡張は血流の促進を惹起することを認め、骨髓の血球抑留並びに動員に血管作用が重要な因子となることを指摘している。

骨髓血管に対する自律神経支配が骨髓造血機能に対して重大な影響を及ぼすことは以上からも十分に推定されるが、勝沼¹⁹⁾のいう如く骨髓に対する刺激は造血に対する刺激と動員送出に対するものを分けて考えなければならず、自律神経の作用に就ても血

管作用を介するものの他に実質細胞に対する直接作用があるかどうかは自ら別個に論議しなければならぬであろう。

私は第1編において交感神経遮断並びに副交感神経遮断後の骨髓巨核球機能の変化について観察し、交感神経遮断後に巨核球機能の亢進を、また副交感神経遮断後に巨核球機能の低下を認め、骨髓巨核球機能に対する自律神経性調節において、血管に対する作用が主要な役割を占めることを述べた。そこでさらに進んで骨髓実質細胞、即ち骨髓巨核球に対する自律神経の直接作用の有無を調べるため臨床組織培養法⁽⁴⁾⁽⁷⁴⁾を用いてその培地に諸種自律神経毒を直接添加し、この点に関する検討を試みた。

第2章 実験方法

第1節 実験動物

生後3カ月乃至1年くらいで、感染のない正常血液像を示す犬を用いた。両側頸動脈を切断して瀉血致死後、速やかに大腿骨を取り出し、大転子に近い骨端部を骨鉗子で割つて骨髓を取り出し、これを予め滅菌したシャーレにリングル液を充しておいたものに入れて適當の大きさにしてから用いた。

第2節 使用薬剤

1. 局方塩酸エピレナミン(アドレナリン：三共)
2. dl-ノルエピレナミン(ノルアドレナリン：三共)
3. 2-ベンジルイミダゾリン塩酸塩(イミダリン：山之内)
4. 塩化アセチルコリン(アセチルコリン：ロッシュ)
5. 塩化ベサネコール(ベサコリン：エーザイ)
6. 硫酸アトロピン(アトロピン：田辺)
7. dl-トロバート・N・メチールプロマイド(トロピン：武田)

各薬剤の希釈にはリングル液を用い、また対照にも主としてリングル液を用いたが、アドレナリン、ノルアドレナリンには安定剤として亜硫酸水素ナトリウムを含有しており、強酸であるため、アドレナリンに対しては0.2%亜硫酸水素ナトリウムに酒石酸を加えてpH2.85とし、またノルアドレナリンに対しては0.2%亜硫酸水素ナトリウムに酒石酸を加えてpH2.49としたものを各々の対照原液として各段階毎にリングルで希釈して各々の対照とした。

第3節 観察方法

臨床組織培養板No.2を用いて中央円部に犬血清

2滴、Vit.B₁₂ 100γ/cc液2滴、及び適當濃度に希釈した薬剤2滴を1/3皮下針付注射器で滴下混和して培地とし、その中央部によく洗つた0.5mm²大の大腿骨骨髓片を置いて被覆硝子で覆い、周囲をパラフィンで封じた。これを37°C 孵卵器内に静置して18時間及び24時間目に取り出して観察した。培養は一濃度につき、その都度各々5枚づつ行ない、また種類の異なる犬骨髓で各々3回宛の培養を行なつた。

第3章 実験成績

第1節 交感神経刺激剤直接添加の影響

交感神経刺激剤として局方塩酸エピレナミン及びdl-ノルエピレナミン(以下アドレナリン及びノルアドレナリンと略す)を使用した。

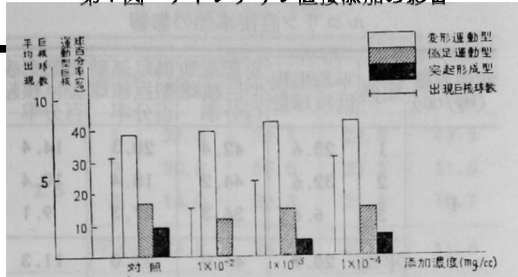
アドレナリンを 1×10^{-2} mg/cc, 1×10^{-3} mg/cc, 1×10^{-4} mg/ccに希釈したものを各2滴宛添加した。対照は0.2%亜硫酸水素ナトリウムをpH2.85に調製したものを100倍に希釈して、その2滴を添加した。

添加後24時間目の巨核球機能は第1表に示すが、症例同一番号は同一骨髓を同時に異なる濃度で培養したものである。第1図は3例の平均値を棒グラフにしたものである。アドレナリン 1×10^{-2} mg/cc液

第1表 犬骨髓巨核球機能に及ぼすアドレナリン直接添加の影響

添加濃度 (mg/cc)	症例	平均出現 巨核球数	変形運動 型巨核球 百分率	偽足運動 型巨核球 百分率	突起形或 型巨核球 百分率
1×10^{-2}	1	2.5	40.0	10.0	0
	2	3.5	42.8	14.3	0
	3	3.2	37.7	12.5	0
	平均	3.1	40.1	12.3	0
1×10^{-3}	1	4.6	39.1	13.1	8.7
	2	4.2	42.9	14.3	4.7
	3	5.6	46.4	17.9	3.6
	平均	4.8	42.8	15.1	5.7
1×10^{-4}	1	5.6	42.8	17.9	10.7
	2	5.5	45.5	13.6	4.5
	3	7.8	41.0	15.4	7.7
	平均	6.3	43.1	15.6	7.6
対 照	1	6.5	34.6	19.2	11.5
	2	6.0	41.7	16.7	8.3
	3	6.4	40.8	15.6	9.3
	平均	6.3	39.0	17.2	9.7

第1図 アドレナリン直接添加の影響



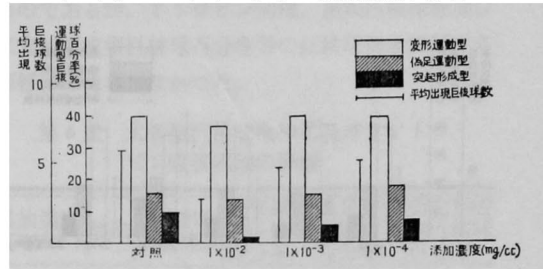
添加例は 100 倍稀釈した対照例と同量の亜硫酸水素ナトリウムを含み、pH も同じであるが平均出現巨核球数は対照に比して半数の 3.1 ケ、栓球を生成する突起形成型巨核球は全く認められなかった。 1×10^{-3} mg/cc 液添加では平均出現巨核球数は 4.2~5.6 ケと対照に比しやや少く、突起形成型巨核球百分率も平均 5.7% と対照の 9.7% に比してやや少いが、 1×10^{-4} mg/cc では対照と殆んど差異が認められなかった。

ノルアドレナリン 1×10^{-2} mg/cc 液添加では同量の亜硫酸水素ナトリウムを含み、pH も同じの対照に比して平均出現巨核球数は 2.0~4.0 ケと 5.2~6.4 ケの対照の半数を示し、触手状突起を形成し栓球を

第2表 犬骨髓巨核球機能に及ぼすノルアドレナリン直接添加の影響

添加濃度 (mg/cc)	症例	平均出現巨核球数	変形運動型巨核球百分率	偽足運動型巨核球百分率	突起形成型巨核球百分率
1×10^{-2}	1	2.5	40.0	10.0	0
	2	4.0	30.0	20.0	5.0
	3	2.0	40.0	10.0	0
	平均	2.8	36.7	13.3	1.7
1×10^{-3}	1	5.5	36.4	13.6	4.5
	2	5.5	40.9	13.6	4.5
	3	3.2	41.2	17.6	5.9
	平均	4.7	39.5	14.9	5.0
1×10^{-4}	1	5.5	36.4	18.2	4.5
	2	5.6	42.8	17.8	7.1
	3	4.6	39.1	17.4	8.7
	平均	5.2	39.4	17.8	6.8
対 照	1	6.4	40.6	12.5	9.4
	2	5.2	38.4	19.2	7.7
	3	6.2	40.6	15.6	9.4
	平均	5.9	39.9	15.8	8.8

第2図 ノルアドレナリン直接添加の影響



分離する突起形成型も 0~5% と著しく抑制された。 1×10^{-3} mg/cc 液でも平均出現巨核球数は 3 例平均 4.7 ケと対照の 5.9 ケに比して少く、突起形成型巨核球百分率も 5.0% と対照の 8.8% に比してやや少かつた。しかし 1×10^{-4} mg/cc では略々対照と等しく有意の差は認められなかった。

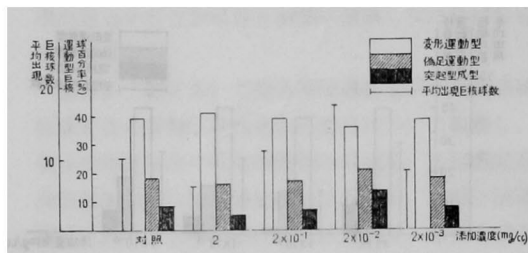
第2節 交感神経拮抗剤直接添加の影響

交感神経拮抗剤として 2-ベンジルイミダゾリン塩酸塩 (以下イミダリンと略す) を用いた。

第3表 犬骨髓巨核球機能に及ぼすイミダリン直接添加の影響

添加濃度 (mg/cc)	症例	平均出現巨核球数	変形運動型巨核球百分率	偽足運動型巨核球百分率	突起形成型巨核球百分率
2	1	3.8	36.8	21.1	5.8
	2	4.2	42.8	14.3	4.8
	3	10.0	44.0	12.0	4.0
	平均	6.0	41.2	15.8	4.9
2×10^{-1}	1	5.0	36.0	16.0	8.0
	2	12.2	44.3	21.3	4.9
	3	15.8	37.7	14.5	7.2
	平均	11.0	39.3	17.3	6.7
2×10^{-2}	1	16.2	37.1	22.2	12.3
	2	19.8	34.3	20.2	13.1
	3	16.4	36.6	20.7	15.8
	平均	17.5	36.0	21.0	13.7
2×10^{-3}	1	10.0	37.5	20.0	7.5
	2	7.0	40.0	17.1	5.7
	3	8.2	39.0	17.1	9.8
	平均	8.2	38.5	18.1	7.7
対 照	1	10.6	39.6	18.9	7.5
	2	11.2	41.1	16.1	8.9
	3	9.6	37.5	18.7	8.3
	平均	10.5	39.4	17.9	8.2

第3図 イミダリン直接添加の影響



イミダリン 2.0mg/cc , $2 \times 10^{-1}\text{mg/cc}$, $2 \times 10^{-2}\text{mg/cc}$, $2 \times 10^{-3}\text{mg/cc}$ 液を各2滴宛培地に直接添加し、対照にはリンゲル2滴を添加したものを用いた。結果は第3表に示す。第3図は3例平均値であるが、 2mg/cc 液添加で平均出現巨核球数は6.0ケと対照の10.5ケに比し少く、突起形成型巨核球百分率も4.9%と対照8.2%に比して軽度の抑制が認められたが、 $2 \times 10^{-1}\text{mg/cc}$ 液添加では平均出現巨核球数及び巨核球機能共に対照との差は消失した。しかし、 $2 \times 10^{-2}\text{mg/cc}$ 液の添加では平均出現巨核球数は対照の9.6~11.2ケに比して16.2~19.8ケと著しく増加し、偽足運動型並びに突起形成型巨核球百分率も対照に比して増加しており、巨核球機能の亢進が認められた。更に $2 \times 10^{-3}\text{mg/cc}$ 液の添加を試みたが、これは対照との間に明瞭な差は認められなかった。

第3節 副交感神経刺激剤直接添加の影響

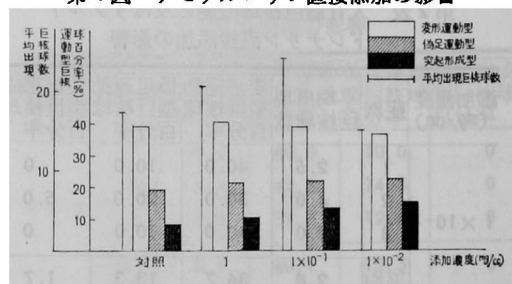
副交感神経刺激剤として塩化アセチルコリン（以下アセチルコリンと略す）並びに塩化ベサネコール（以下ベサコリンと略す）を用いた。

アセチルコリン 1mg/cc , $1 \times 10^{-1}\text{mg/cc}$, $1 \times 10^{-2}\text{mg/cc}$ 液添加の影響は第4表及び第4図に示す。対照はリンゲル液を使用した。 1mg/cc 液添加では平均出現巨核球数3例平均20.9ケと対照17.5ケに比してやや多いが、No.1例では23.6ケで対照26.0ケより少い。また、突起形成型巨核球百分率でも9.1%~14.4%と対照の6.9%~12.2%に比較して少し多いが、No.2例では逆に対照例に多い。しかし、 $1 \times 10^{-1}\text{mg/cc}$ では3例とも対照に比して明瞭な差で巨核球機能の亢進が認められた。即ち、3例平均で平均出現巨核球数は24.4ケ、突起形成型巨核球百分率14.6%、全運動型巨核球百分率77.6%と対照の17.5ケ、8.8%、67.6%に比較して明らかに増加が認められた。 $1 \times 10^{-2}\text{mg/cc}$ 液の添加では平均出現巨核球数に大差を認め難いが、突起形成型巨核球百分率ではNo.3例を除き添加群に増加を認め、偽足運動

第4表 犬骨髄巨核球機能に及ぼすアセチルコリン直接添加の影響

添加濃度 (mg/cc)	症例	平均出現 巨核球数	変形運動 型巨核球 百分率	偽足運動 型巨核球 百分率	突起形成 型巨核球 百分率
1	1	23.6	42.4	20.3	14.4
	2	32.6	44.2	18.4	10.4
	3	6.6	36.3	27.3	9.1
	平均	20.9	41.0	22.0	11.3
1×10^{-1}	1	29.6	39.2	20.9	11.5
	2	33.8	38.5	20.1	18.9
	3	9.8	41.7	27.1	12.5
	平均	24.4	39.8	22.7	14.6
1×10^{-2}	1	14.8	37.8	21.6	10.8
	2	23.8	32.8	25.2	21.8
	3	8.2	41.4	24.4	7.3
	平均	15.6	37.3	23.7	16.6
対 照	1	26.0	44.6	16.9	6.9
	2	21.2	36.8	18.9	12.2
	3	5.4	37.1	22.2	7.4
	平均	17.5	39.5	19.3	8.8

第4図 アセチルコリン直接添加の影響



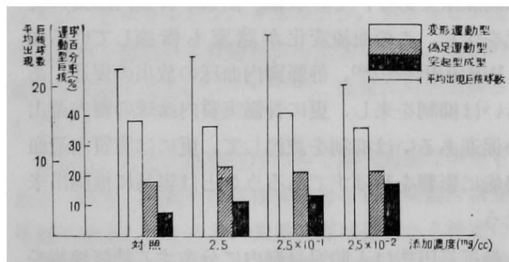
型巨核球百分率でも添加群に若干の増加が認められた。

ベサコリン直接添加の影響は第5表、第5図に示す。 2.5mg/cc 液添加で平均出現巨核球数は14~30ケと対照の12~29.8ケに較べて極く僅かではあるが3例共に添加群に多く出現した。また突起形成型巨核球百分率11.5%、全運動型巨核球百分率71.2%と対照の8.0%、64.7%に比して軽度添加群に増加が認められた。更に $2.5 \times 10^{-1}\text{mg/cc}$ 液添加では平均出現巨核球数は16.5~34.9ケと明瞭に増加し、また突起形成型巨核球百分率、全運動型巨核球百分率共に3例とも対照に比較して多く出現した。 $2.5 \times 10^{-2}\text{mg/cc}$ 液添加群では平均出現巨核球数14.9~24.8ケと対照に比して明らかな差が認められなかった。し

第5表 犬骨髄巨核球機能に及ぼすベサコリン直接添加の影響

添加濃度 (mg/cc)	症例	平均出現 巨核球数	変形運動 型巨核球 百分率	偽足運動 型巨核球 百分率	突起形成 型巨核球 百分率
2.5	1	27.5	32.1	24.8	12.3
	2	30.0	38.0	23.3	11.5
	3	14.0	39.3	21.4	10.7
	平均	23.8	36.5	23.2	11.5
2.5×10^{-1}	1	29.0	31.8	27.6	16.6
	2	34.8	42.5	16.7	10.9
	3	16.5	48.4	19.7	13.6
	平均	26.8	40.9	21.3	13.7
2.5×10^{-2}	1	24.8	31.5	25.8	20.1
	2	21.6	36.1	17.6	15.7
	3	14.9	39.7	21.2	16.6
	平均	20.4	35.8	21.5	17.5
対 照	1	25.2	38.9	16.7	9.5
	2	29.8	38.9	19.5	8.1
	3	12.0	37.5	18.8	6.3
	平均	22.3	38.4	18.3	8.0

第5図 ベサコリン直接添加の影響



かし、突起形成型巨核球百分率は15.7~20.1%と著しい増加を来し、全運動型巨核球百分率でも明瞭な増加が認められた。

第1節 副交感神経拮抗剤直接添加の影響

副交感神経拮抗剤として硫酸アトロピン（以下アトロピンと略す）及び di-トロベート・N・メチルプロマイド（以下トロピンと略す）を用いた。

アトロピン 5×10^{-2} mg/cc, 5×10^{-3} mg/cc, 5×10^{-4} mg/cc 液を各々添加し、その影響を観察した。結果を第6表、第6図に示す。平均出現巨核球数では 5×10^{-2} mg/cc 液、 5×10^{-4} mg/cc 液添加で対照と差を認めず、ただ 5×10^{-3} mg/cc 液添加群のみが3例共減少を来した。

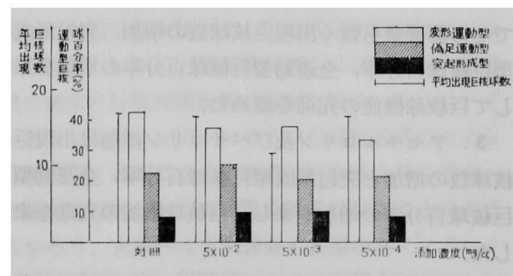
第7表、第7図はトロピン 5×10^{-2} mg/cc, $5 \times$

10^{-3} mg/cc, 5×10^{-4} mg/cc 液添加の影響を示したものであるが、アトロピン同様、出現巨核球数並びに突起形成型巨核球百分率等の巨核球機能に対する影響は認められなかった。

第6表 犬骨髄巨核球機能に及ぼすアトロピン直接添加の影響

添加濃度 (mg/cc)	症例	平均出現 巨核球数	変形運動 型巨核球 百分率	偽足運動 型巨核球 百分率	突起形成 型巨核球 百分率
5×10^{-2}	1	19.6	28.6	24.5	16.3
	2	18.0	44.4	27.8	6.7
	3	11.0	40.0	23.6	5.5
	平均	16.2	37.7	25.3	9.5
5×10^{-3}	1	18.2	31.6	23.9	17.4
	2	10.6	33.9	20.8	9.4
	3	6.0	50.0	16.7	4.2
	平均	11.6	38.5	20.5	10.3
5×10^{-4}	1	21.4	31.8	25.2	11.2
	2	18.4	33.7	21.7	6.5
	3	9.0	35.5	17.8	6.7
	平均	16.3	33.6	21.6	8.1
対 照	1	22.4	37.7	24.1	11.6
	2	16.2	46.9	21.0	7.4
	3	12.0	43.3	21.7	6.7
	平均	16.9	42.6	22.3	8.6

第6図 アトロピン直接添加の影響

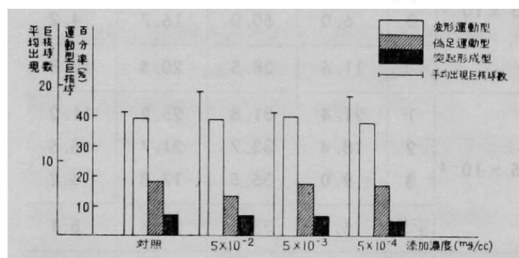


第7表 犬骨髄巨核球機能に及ぼすトロピン直接添加の影響

添加濃度 (mg/cc)	症例	平均出現 巨核球数	変形運動 型巨核球 百分率	偽足運動 型巨核球 百分率	突起形成 型巨核球 百分率
5×10^{-2}	1	21.4	36.5	15.9	6.5
	2	25.4	37.1	13.3	7.1
	3	10.7	44.2	11.9	7.0
	平均	19.2	39.3	13.6	6.9

5×10^{-3}	1	18.4	48.9	10.9	5.4
	2	22.3	37.7	17.6	6.1
	3	8.4	33.3	23.8	9.6
	平均	16.5	40.0	17.4	7.0
5×10^{-4}	1	22.0	42.4	12.1	4.5
	2	25.2	38.9	15.1	4.7
	3	9.0	33.3	24.4	6.7
	平均	18.7	38.2	17.2	5.3
対 照	1	24.2	43.8	13.2	6.6
	2	15.8	32.9	21.5	8.9
	3	9.4	40.4	21.2	6.3
	平均	16.5	39.0	18.6	7.3

第7図 トロピン直接添加の影響



第4章 実験成績の総括

1. アドレナリン並びにノルアドレナリン直接添加は増生帯中への巨核球出現を抑制し、巨核球機能の抑制を来した。

2. イミダリン直接添加は 2×10^{-2} mg/cc 液添加でその影響最も強く出現巨核球数の増加、突起形成型巨核球百分率、全運動型巨核球百分率の増加を来して巨核球機能の亢進を認めた。

3. アセチルコリン及びベサコリン添加は出現巨核球数の増加と突起形成型巨核球百分率、全運動型巨核球百分率の増加を来し、巨核球機能の亢進を来した。

4. アトロピン並びにトロピンの添加では両者共に著変を認めず、両者の直接添加は骨髓巨核球機能に影響しないものの如くであった。

第5章 考 案

骨髓は周囲を固い骨質によつて包まれ、その容積を増減することの出来ない特殊な構造を持った実質臓器であり、この骨髓内における血管系統、特に静脈系統は極めて広い容積を占めており、恰も血液貯溜池の観を呈している⁸³⁾。即ち、長管状骨を例にと

れば骨体部から栄養静脈として流入した血液は骨髓主幹動脈、平行動脈枝、細小動脈枝及び動脈性毛細管を経て骨髓全体に広く発達連絡している静脈竇に入り、極めて緩慢な血流となつて静脈竇から集合竇、更に主幹静脈竇を経てその殆んど大部分は主栄養静脈を経て骨髓外に出るが、極く一部は主幹静脈竇と吻合している小さいエビフィーゼ静脈を経て骨髓外に出る。また、骨髓内動脈系は動脈性毛細管を除き三層の血管壁を有するのに反して、骨髓内静脈系は全て網内系に属する単層の内被細胞よりなる。そして、骨髓内動脈より流入した血液は広濶な容積をもち血液貯溜池にもたとえられる静脈系血管において極めて緩慢な血液となり、この間に骨髓実質との間に充分な代謝を行ない、同時に実質内新生血球が竇壁の一時的破綻により竇内に遊出する。^{6) 7) 25) 82) 83)}。

骨髓内に神経線維が存在することは古く Duvernoy⁶⁹⁾ により報告され、竹山⁴⁸⁾ は更にこれが交感神経並びに副交感神経に属すると述べている。また、教室田中⁵¹⁾ は骨髓内神経分布の観察で、骨髓内神経は動脈系に多く分布し、静脈竇には極めて少いといっている。

このような骨髓血管壁の構造並びに骨髓内神経分布の状態から考えて最も自律神経の影響を受けるのは動脈系であり、その収縮、拡張が骨髓内血流に変化を生じ、この血流変化が諸家も指摘している如く^{12) 14) 27) 41) 66) 67) 68)}、静脈竇内血球の放出の促進、あるいは抑制を来し、更に骨髓実質内血球の竇内遊出の促進あるいは抑制を惹起して、更には実質内造血機能に影響を及ぼすであろうことは容易に推測出来るよう。

最近長田²⁸⁾ は人胎児骨髓内に分布する神経線維を詳細に追求して、骨髓に分布する神経は有髓線維と無髓線維の混合性神経線維束として、栄養孔より栄養血管と共に骨髓内に入り、血管に独占的に分布する血管固有神経と、主として骨髓間質組織に分布する非血管固有神経に分けられるが、各々は間質内で密接な関係をもつて互いに一次神経叢を形成した後、更に単純な二次神経叢を形成する。これ等の神経叢より出る神経線維のうち自律神経線維は最後に間質、毛細血管及び静脈竇壁に拡る神経叢を形成するという。即ち、自律神経線維が血管の収縮、拡張に直接的に関係のない骨髓間質、毛細管に分布し、更には実質内新生血球遊出機点に密接な関係のある静脈竇壁に分布しているという事実は、これらに分布している神経が如何なる生理的役割を演じているかを考

える時、誠に興味深いものがある。

1934年以来 Dale 一派の首唱する「神経作用の化学的伝達説」⁸²⁾⁸³⁾⁸⁵⁾⁸⁷⁾の発展とともに自律神経剤の研究は一段と系統的に進められるようになり、複雑な自律神経支配に及ぼす種々の薬物の作用が詳しく調べられて来た。即ち Dale 学派の説によれば、自律神経の刺激伝達は神経末端の接合部において化学物質が遊離し、これが自律神経支配下の奏効器細胞を刺激する。この際遊離する化学物質として、アセチルコリンとアドレナリンが証明されているが、更に Heymans⁷³⁾ は神経が化学物質によって興奮することを認めて、神経の化学的伝達説に対して裏付をなしている。現在、自律神経に影響を及ぼす薬物としてアセチルコリン、アドレナリンを中心に数多くの自律神経刺激剤並びに拮抗剤が製造されている。

さて、従来のこれら諸種自律神経毒の骨髄に及ぼす影響についての実験をみるに緒言でも述べた如く、アドレナリン注射が骨髄刺激像を呈することは古くより認められており⁸¹⁾⁸³⁾⁸⁹⁾⁹¹⁾、また骨髄灌流実験でアドレナリンは注入直後栄養動脈を収縮せしめ、骨髄より静脈竇への血球遊出を阻止するが、間もなく血管は反って拡張して、二次的に血球遊出を促進し、血球増多を来すという^{3) 8) 43)}。更にアセチルコリン、ピロカルピン、ギネルゲン、アトロピンは骨髄灌流で最初から骨髄血管を拡張せしめ、血球の遊出を促進するといひ^{3) 4) 30)36)}、血管作用が重視されている。

しかし、ここに血管作用のみで説明困難な事実もある。即ち、副島⁴⁾ は自律神経毒を網内系墨汁填塞骨髄に灌流したところ、栄養静脈は最初から軽度拡張し、灌流後に認むべき収縮、拡張もなく、血管の変化に基く血液像の変化も軽微であつたことから、骨髄網内系の健在がその影響発現に不可欠の要件であり、網内系に属する静脈竇内被細胞が墨粒を貪食した結果生じた機能低下が原因であろうと推定した。またアドレナリン骨髄灌流後の栄養静脈血液像の変化が赤血球では灌流直後に減少し、次いで増加する³⁾ に反し、白血球は栄養血管の収縮回復後に増加を来さなかつたことから、アドレナリンは白血球造血果より静脈竇への遊出機点に作用し、これを阻止する作用を有するという報告^{4) 7)} があり、骨髄血管のみならず、骨髄造血果より静脈竇への遊出機点に対する自律神経性調節も充分に考えられる。

そこで私は血管作用も含めて生体内諸因子を除外した骨髄実質への自律神経の作用を調べるため骨髄

片を培養し、その培地に諸種自律神経毒を添加して骨髄原組織より増生帯中に遊出する巨核球数及び巨核球の運動形態を観察した。

骨髄組織培養、特に薬物添加実験においてその培養条件が培養成績を左右することは当然である。教室大河原⁸⁰⁾ は骨髄巨核球の培養条件として培養温度、培地滲透圧及び水素イオン濃度について詳しく検討している。この内培地滲透圧及び培地水素イオン濃度は薬物添加実験においては特に注目すべきであろう。即ち骨髄巨核球が運動形態を示しうる滲透圧は人の場合で ΔT が $-0.39 \sim -0.79$ 、海猿で $\Delta T -0.45 \sim -0.69$ であり、水素イオン濃度は人の場合 pH 7.63~7.92、海猿では pH 7.75~8.07 が至適であるという。犬の場合は未だ検討されてはいないが、大差ないものと考えられる。

私の添加実験では血清 2 滴、Vit. B₁₂ 100 γ /cc 液 2 滴に 2 mg/cc $\sim 1 \times 10^{-4}$ mg/cc の薬物のリングル希釈液 2 滴を添加したのであるから、滲透圧は $\Delta T -0.56 \sim -0.60$ の範囲内にあり、滲透圧の影響はまづ無視してよからう。また水素イオン濃度についてはアドレナリン及びノルアドレナリンが強酸である他は全て略々中性であり、更に血清の緩衝作用により培地の水素イオン濃度の差も巨核球機能の判定に支障を来さない。アドレナリン及びノルアドレナリンの酸度も血清の緩衝作用により酸性度が弱められるが、対照として安定剤である亜硫酸水素ナトリウムを酒石酸で pH を調製し、これをリングルで希釈して用いた。この対照はリングル添加のみのものに比較して出現巨核球数少く、巨核球運動能の抑制が認められた。しかし、添加群はさらに強い出現巨核球数の減少と巨核球運動能の抑制を認め、これはアドレナリン及びノルアドレナリンの骨髄実質に対する直接作用と考えてよく、両者は巨核球の増生帯中への遊出を抑制し、巨核球運動能を抑制すると考えてよからう。大藤³⁴⁾ は家兎骨髄の被覆培養にアドレナリンを添加して、好酸球に対する影響を観察したが、骨髄組織の増生は高濃度で抑制されるが、低濃度ではかえって促進する場合もあると述べている。

交感神経拮抗剤、即ちアドレナリン作動遮断剤 (Adrenergic blocking drug) はアドレナリン作動性神経支配下の細胞のアドレナリン、その類似体、及び交感神経の刺激による作動を防止するものである。イミダリンは水溶性の無色結晶であり、Hartman-Isler⁷²⁾ によりイミダリン化合物 45 種のなかでイミダリンが血管拡張及び血圧降下作用が最も強力

でアドレナリンの刺激効果である血管収縮を防げることが認められた。中川²⁹⁾も同様効果を認めたが、アトロピン、ピツイトリンとの併用で、その作用が出現しないことから副交感神経末梢を刺激して血圧を下げ、血管を拡張するものであらうと出張した。イミダリンの直接添加では出現巨核球数の増加、運動能の亢進が認められた。しかし、このイミダリンの作用は骨髓実質のアドレナリンに作用して、この作用を遮断したものか、あるいはイミダリン独自の作用であるかについては不明である。

アセチルコリン並びにベサコリンの添加で出現巨核球数の増加及び巨核球運動能の亢進が認められた。アセチルコリンの作用は周知の如くニコチン作用とムスカリン作用に区別されるが、ベサコリンは *Mollitor*³⁰⁾ 等によりその薬理作用を詳しく検討された副交感神経刺激剤で、コリンエステラーゼに対して安定でニコチン作用を有していない。アセチルコリンがベサコリン、即ちベサコリンのムスカリン作用による出現巨核球数の増加及び運動能の亢進状態に非常によく類似していることは注目しう。

アトロピン並びにトロピンの直接添加の影響は何ら認められなかつたが、アトロピンがムスカリン作用に拮抗的に働くことは古くより知られた事実であり、アセチルコリンの存在で始めてその作用を現わすのであれば直接添加で影響の認められなかつたのは当然のことと考えられる。

交感神経末梢より生ずるアドレナリンは骨髓において栓球系造血を抑制し、副交感神経末端より生ずるアセチルコリンはそのムスカリン作用によりこれを促進することは以上から容易に推定されようが、更にこれら薬物が骨髓造血の如何なる機点に作用するものであらうかを考えたい。即ち、骨髓原組織より生ずる増生帯、そして増生帯中に出現した巨核球は骨髓原組織という骨髓実質から培地という静脈竇内へ遊出するための *energy* の指標と考え、また増生帯内の巨核球運動形態は静脈竇壁内被細胞の壁内の、即ち骨髓実質中での巨核球成熟過程を示すもの

と考えれば骨髓実質内における巨核球機能と自律神経毒の作用は自らパノラマ的に理解されよう。但し、これら添加実験はあくまで *in Vitro* の実験であり、薬物添加濃度と生理的濃度との関係は十分に考慮されるべきであり、この実験結果を直ちに生体に当てはめることは危険であらう。

骨髓巨核球に対する自律神経性調節は骨髓の構造、更には自律神経線維の分布状態等の解剖学的見地よりして、まづ第一編で述べた如く血管作用を第1義的に考えるべきであらう。そして骨髓実質に対しても直接的に作用し、特に副交感神経はその遮断実験でも認められた如く、血管作用の他に骨髓巨核球生成に対して直接的な調節力を有するものと推定される。

第6章 結 論

骨髓組織培養法を用いて諸種自律神経毒の骨髓巨核球機能に及ぼす影響を種々の濃度において観察し、結局次の結論を得た。

1. アドレナリン並びにノルアドレナリンが骨髓に直接作用すると巨核球機能を低下せしめ、栓球系造血を抑制する。

2. イミダリンは骨髓巨核球機能を亢進する。

3. アセチルコリン並びにベサコリンの骨髓巨核球に及ぼす影響は、その機能を亢進し、栓球系造血に対して促進的に働くといえる。

4. アトロピン及びトロピンの骨髓組織への直接添加は巨核球機能に影響を与えない。

即ち、自律神経毒、特に交感神経末端より生ずるアドレナリンが骨髓に作用するとき、巨核球機能は抑制され、副交感神経末端より生ずるアセチルコリンが骨髓に直接作用すると、巨核球機能を亢進するものであらう。

終りに御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師平木教授並びに角南講師に深謝致します。

(本論文の要旨は第24回日本血液学会総会において発表した。)

文

- 1) 浅井一太郎：脊髓副交感神経系の血液有形成分出動機転に及ぼす影響に就いて、東京医学会誌，54：929，1940。
- 2) 藤井昌富：骨髓自家融解液の骨髓造血に及ぼす影響，岡山医学会誌，63：1，1955。
- 3) 藤田正明：骨髓の赤血球抑制並びに動員に関す

献

- る研究，岡山医学会誌，65：440，1953。
- 4) 副島哲郎：骨髓に関する実験的研究，岡山医学会誌，67：691，1954。
- 5) 橋本美智雄：骨髓の組織学的構造，血液学討議会報告，5：114，1953。
- 6) 林田満夫：「アドレナリン」，「ピロカルピン」

- 及び「アトロピン」の末梢血液並びにその骨髓像に及ぼす影響に就いて, 熊本医学会誌, 12: 441, 1936.
- 7) 平木潔: 血管構造を中心とする骨髓, 血液学討議会報告, 5: 78, 1953.
- 8) 平木潔: 骨髓内血液循環と関する研究, 岡山医学会誌, 63: 169, 1951.
- 9) 堀内正重: 血管及び神経の切断病態増殖組織に及ぼす影響, 日本微生物会誌, 20: 3821, 1925.
- 10) 星幸男: 交感神経剝出によるウサギ血液成分の変動について, 日新医学, 40: 353, 1953.
- 11) 今井覇太郎: 骨髓造血機能に及ぼすアドレナリンその他二, 三の薬物の影響, 日本内分泌学会誌, 12: 800, 1936.
- 12) 井上重利, 他 3 名: 骨髓灌流試験を通して観たる諸種物質の血液像に及ぼす影響, 熊本医学会誌, 15: 509, 1939.
- 13) 井上重利: 白血球増多の発生機序 (白血球動員論), 血液学討議会報告, 1: 258, 1948., 再び白血球動員論に就いて, 血液学討議会報告, 3: 61, 1950.
- 14) 石田牧作: 副交感神経遮断の骨髓に及ぼす影響に関する研究, 岡山医学会誌, 69: 2049, 1957.
- 15) 石倉悌: 巨核球及び血小板の形態に関する実験的並びに臨床的研究, 日本血液学会誌, 14: 266, 1951.
- 16) 位田保: 骨髓穿刺に依る人類骨髓巨大細胞の研究, 日本血液学会誌, 2: 371, 1938.
- 17) 伊藤弘: 植物神経系統の一般学説及びその外科, 克誠堂, 東京, 1927.
- 18) 井戸泰, 鈴木三伯: 失血性貧血に就いての実験的研究, 福岡医学会誌, 12: 1, 1919.
- 19) 勝沼精蔵: 血液疾患の診断及び療法, 日本内科学会誌, 23: 1, 1935.
- 20) 小宮悦造, 河北靖夫: 血球の中枢神経性調節, 血液学討議会報告, 5: 201, 1953.
- 21) 小宮悦造: 血球の神経性調節, 臨床血液, 4: 350, 1960.
- 22) 栗原操: 骨髓巨核細胞及び血小板に於ける二, 三の知見, 日本血液学会誌, 7: 263, 1943.
- 23) 前原義雄: 組織体外培養に依る血小板の成因に関する実験的研究, 臨床病理血液学誌, 1: 65, 1932.
- 24) 松本順弘, 他 2 名: 上頸神経節あるいは節状神経節を剝出した際の血液像について, 日新医学, 39: 165, 1952.
- 25) 三由智四郎: 骨髓に関する実験的研究, 岡山医学会誌, 66: 1037, 1954.
- 26) 森川勝治: 骨髓造血の自律神経調節に就いて, 東京医学会誌, 52: 95, 1938.
- 27) 永瀬正己: 交感神経遮断の骨髓に及ぼす影響, 岡山医学会誌, 69: 2175, 1957.
- 28) 長田稔: 骨髓神経と血球調節知見補遺 (I) 骨髓の神経分布の研究, 東京医学会誌, 20: 407, 1962.
- 29) 中川諭: ベンジール・イミダゾリン塩酸塩の循環器系に対する作用, 日本臨床, 7: 241, 1949.
- 30) 中島静夫: 骨髓血管の生理及び薬理, 千葉医学会誌, 6: 1045, 1928.
- 31) 西川元造, 岡本道雄: 自律神経の骨髓支配に就いて, 日本血液学会誌, 12: 15, 1949.
- 32) 大枝亘: 骨髓血管の発生学的研究, 岡山医学会誌, 66: 545, 1954.
- 33) 大藤真: 骨髓血管構造の研究, 日新医学, 40: 14, 79, 1953.
- 34) 大藤真, 他 2 名: 骨髓体外組織培養に関する研究, 東京医事新誌, 72: 613, 1955.
- 35) 緒方行: 骨髓灌流に就ての検討, 日本血液学会誌, 28: 246, 1955.
- 36) 大河原健次郎: 骨髓組織培養法による骨髓巨核球に関する研究, 岡山医学会誌, 71: 5455, 1959.
- 37) 沖中重雄, 他 3 名: 脊髄副交感神経の血液成分遊走機転支配に関する実験的研究, 日本内科学会誌, 26: 227, 1938.
- 38) 沖中重雄, 他 2 名: 自律神経系と臨床, 杏林書院, 東京, 1964.
- 39) 桜井之一: 血液の中枢神経性調節に就て, 福岡医誌, 26: 1851, 1933.
- 40) 佐々木邦郎: 骨髓組織培養法による諸種血液疾患患者の骨髓巨核球機能に関する研究, 岡山医学会誌, 70: 3345, 1958.
- 41) 柴田完: 骨髓の神経性調節に関する研究, 岡山医学会誌, 68: 2117, 1956.
- 42) 塩見哲夫: レ線間脳照射の骨髓造血機能に及ぼす影響, 岡山医学会誌, 66: 603, 1954.
- 43) 須賀宏文: アドレナリンの骨髓栄養静脈血像に及ぼす影響, 日本内科学会誌, 42: 1, 1953.
- 44) 角南宏, 栗井弘二: 骨髓巨核球機能について (運動, 栓球分離, 貧血) —健康人及び特発性

- 減少性紫斑病に於ける観察—日本血液学会誌, 19: 81, 1956.
- 45) 角南宏, 他 5 名: 骨髓組織培養法による骨髓巨核球に関する研究, 東京医事新誌, 75: 75, 79, 477, 1958.
 - 46) 橘建樹: 急性出血に於ける骨髓の態度に関する研究, 岡山医学会誌, 66: 2505, 1954.
 - 47) 竹本昭: 骨髓穿刺に関する基礎的研究, 岡山医学会誌, 68: 1, 1956.
 - 48) 竹山清: 骨髓に分布する末梢神経に就ての形態学的観察, 京都府立医誌, 16: 895, 1936.
 - 49) 滝川清治: 巨核球の細胞学, 血液学討議会報告, 4: 176, 1951.
 - 50) 田宮文男: 瀉血に因る栓球増多の発生機転, 特に催栓球増多増質の作用について, 日本血液学会誌, 23: 568, 1960.
 - 51) 田中基介: 骨髓内神経分布に関する形態学的観察, 岡山医学会誌, 69: 289, 1957.
 - 52) 内山八郎: 特発性脱疽の外科的療法特に交感神経節前線維切除術と節後線維切除術の効果比較, 診断と治療, 29: 924, 1942.
 - 53) 若林三捷: 頸部に於ける植物神経の切除が血液有形成分に及ぼす影響に就て, 京都府立医誌, 21: 1241, 1937.
 - 54) 亘繁, 越智豊: 乳嚙体の生理学的機能に就きて, (附) 白血球穿刺(間脳の実験的研究), 大阪医学会誌, 27: 2183, 1928., 中枢神経損傷により起る血液像の変化(間脳の実験的研究続報), 大阪医学会誌, 27: 2861, 1928.
 - 55) 山元重光: 瀉血に因る栓球増多の発生機転について, 日本血液学会誌, 16: 241, 1953.
 - 56) 吉田誠三: 胸部交感神経切除及び頸動脈球摘出の胸部骨髓像に及ぼす影響に就て, 日本血液学会誌, 13: 46, 1950.
 - 57) Albrecht, M.: Studien zur Thrombocytenbildung an Megakaryocyten in menschlichen Knochenmarkkulturen., Acta Haemat., 17: 160, 1957.
 - 58) Arinkin, M. I.: Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks., Folia haemat., 38: 233, 1929.
 - 59) Barcroft, H. and H. J. C. Swan, Sympathetic Control of Human Blood Vessels., Edward Arnold & Co., London, 1953.
 - 60) Bargmann, W.: Über den Feinbau der Knochenmarkskapillaren., Ztschr. f. zell. u. mikr. Anat., 11: 1, 1930.
 - 61) Bayliss, W. M.: 38, 沖中他による.
 - 62) Brown, G. L.: Transmission at nerve endings by acetylcholine., Physiological Review, 17: 485, 1937.
 - 63) Burn, J. H.: The relation of adrenaline to acetylcholine in the nervous system., Physiological Review, 25: 377, 1945.
 - 64) Cannon, W. B. et al.: Some Aspects of the Physiology of Animals surviving complete exclusion of sympathetic nerve impulses., Am. J. Physiol., 89: 84, 1929.
 - 65) Dale, H. H.: Chemical transmission of the effects of nerve impulses., British Med. J., 1: 835, 1934.
 - 66) Denecke, G.: Über die vegetative Regulation der Hämpoese., Verhandl. d. deutsch Gesellsch. f. inn. Med. Kong., 47: 243, 1935.
 - 67) Drinker, C. K. and Drinker, K. R.: A method for maintaining an artificial circulation through the tibia of the dog with a demonstration of the vasomotor control of the marrow vessels., Am. J. Physiol., 40: 514, 1916.
 - 68) Drinker, C. K. et al.: The circulation in the mammalian bone marrow., Am. J. Physiol., 62: 1, 1922.
 - 69) Duverney: 48: 竹山による.
 - 70) Fujii, K.: A Note on the Effect of Walking and Excitement on the Leucocyte Count, etc. in Dogs, Completely Sympatheticomized., The Tohoku J. exp. Med. 34: 542, 1938.
 - 71) Glaser, F.: Die Verdauungsleukocytose., Klin. Wchnschr., 2: 1598, 1923.
 - 72) Hartman, M. and Isler, H.: Chemische Konstitution und pharmakologische Wirksamkeit von in 2-Stellung substituierten Imidazolin., Arch. exp. Path. u. Pharm., 192: 141, 1939.
 - 73) Heymans, C.: Ueber die nervös-reflektorischen Beziehungen zwischen Blutkreislauf und Atmung., Wien klin. Wchnschr., 44: 693, 1931.

- 74) Hiraki, K. et al. : On the function of the megakaryocyte (motility, separation of the platelet, phagocytosis) Observations both in Idiopathic Thrombopenic Purpura and Normal Adult., *Acta Med. Okayama*, 10 : 57, 1956.
- 75) Hoff, F. : Blut und vegetative Regulation., *Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh.*, 33 : 195, 1928.
- 76) Izak, G. : Studies on Thrombopoiesis. I. Thrombocytopoiesis in vitro, Experiments with Animal and Normal Human Material., *Blood*, 12 : 507, 1957.
- 77) Kerhulas, A. A. et al. : Activity of Megakaryocytes in the Postoperative State., *Blood*, 6 : 945, 1951.
- 78) Langley, J. N. : Antidromic action., *J. Physiol.*, 57 : 428, 1923.
- 79) Lapinsky, M. : Zur Frage über die Beteiligung der Nervenstämmе der hinteren Extremität an vasomotorischen Innervation der Gefäße selbst der Hinterpfote nach Beschädigung des N. ischiadicus., *Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 183 : 1, 1906.
- 80) Loewi, O. : 38, 沖中, 他による.
- 81) Mandelstamm, M. : Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Adrenaline auf den hämopoetischen Apparat., *Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 261 : 858, 1926.
- 82) Moliter, H. : A comparative study of the effects of five choline compounds used in therapeutics. Acetylcholine chloride, acetyl beta-methylcholine chloride, carbaminoyl chloride, ethyl beta-methylcholine chloride, carbaminoyl beta-methylcholine chloride., *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 58 : 337, 1936.
- 83) Papillian, V. and Jianu, S. J. : Der Einfluss des vegetativen Systems auf das Knochenmark., *Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 264 : 361, 1927.
- 84) Pisciotta, A. V. et al. : Studies on Platelets; morphologic characteristics of megakaryocytes by phase contrast microscopy in normals and patients with idiopathic thrombocytopenic purpura., *Blood*, 8 : 703, 1953.
- 85) Rich, A. R. : The differentiation of myeloblasts from lymphoblasts by their manner of locomotion. a motion picture study of the cells of normal bone marrow and lymph nodes, and of leukemic blood., *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 65 : 291, 1939.
- 86) Rohr, K. : Das menschliche Knochenmark, Thieme, Stuttgart, 1949.
- 87) Rosenblueth, A. : The transmission of sympathetic nerve impulses. *Physiological Review*, 17 : 514, 1934.
- 88) Ross, J. P. : Surgery of arterial disease and injury., *Brit. Med. J.*, 1 : 1, 1946.
- 89) Schoen, R. and Berchtold, E. : Untersuchungen am Knochenmarksvenenblut des Hundes. I. Die Wirkung des Adrenalins auf das Blutbild., *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 105 : 63, 1925.
- 90) Thiery, J. P. and Bessis, M. : Mécanisme de la plaquettogénèse ; étude "in vitro" par la microcinématographie., *Rev. hémat.*, 11 : 162, 1956.
- 91) Walterhöfer, G. : Die Veränderungen des weissen Blutbildes nach Adrenalininjektionen., *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 135 : 208, 1921.
- 92) Wintrobe, M. M. : Clinical Hematology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1961.
- 93) Wright, J. H. : Die Entstehung der Blutplättchen., *Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 186 : 55, 1906.

Studies on the Autonomic Nerve Control of the Function of
Megakaryocytes.

Part II. Influences of the Autonomic Nerve Stimulating or
Blocking Drugs on the Function of Megakaryocytes.

By

Hajime HIMEI

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

By means of clinical bone marrow tissue culture influences of sympathetic stimulating or blocking drugs and parasympathetic stimulating or blocking drugs on the function of megakaryocytes were observed. The solution of these drugs at various concentrations were added directly to the culture media and obtained the following results :

1) The function of megakaryocytes was diminished when epirenamine or nor-epirenamine being sympathetic stimulating drugs added to culture media.

2) 2-Benzyl-imidazoline-hydrochloride being sympathetic blocking drugs accelerated the function of megakaryocytes.

3) In the cases administered acetylcholine hydrochloride or bethanechol chloride which are parasympathetic stimulating drugs the function of megakaryocytes were accelerated.

4) No effects on the function of megakaryocytes were observed when atropine sulfate or dl-tropyltropate-n-methylbromide were added to culture media directly.

These results may conclude that the function of megakaryocytes are diminished when adrenaline that is produced at the end of sympathetic nerve affects on bone marrow directly and also the function of it is accelerated when acetylcholine which is produced at the end of parasympathetic nerve affects on bone marrow directly.
