

マウス及びラットの組織肥満細胞と生体内に投与された Sinomenine その他薬物のそれに対する崩壊作用

岡山大学医学部薬理学教室 (主任：山崎英正教授)

河本 昭 二 郎

〔昭和 33 年 7 月 2 日受稿〕

緒 言

Ehrlich (1877, 1879)¹⁾²⁾ が組織肥満細胞を記載して以来この細胞の本態及び機能に関しては数多くの論議が繰返されてきたが、その組織内分布の状態及び特異な Metachromasia を呈する粗大顆粒の存在、そして崩壊の容易な性質などから、この細胞が生体の機能に関連する物質を分泌する可能性を想像した学者が少くなかった。1937年 Jorpes ら³⁾⁴⁾ によつてついにこの細胞の Heparin 含有の事実が明らかになり、更に近年 Riley 及びその共同者⁵⁾ によつて組織 Histamine の重要な存在部位とみられるに至り、又 Asboe-Hansen ら⁶⁾ は酸性粘液多糖類特に Hyaluronic acid の分泌細胞と考え、組織基礎物質の生成に関する生理的な役割を主張するに至っている。

Riley ら⁵⁾ が、この細胞が Histamine を含有すると考えた論拠は要約すれば、1) 犬の Peptone shock に際して主に肝臓から Heparin とともに Histamine の遊離されることが知られておるが、Wilander⁷⁾ によりこの場合肝臓組織肥満細胞の崩壊のおきる事実が判明していること、2) 諸種の Histamine 遊離物質を投与した場合、肥満細胞の崩壊現象がみられること⁸⁾、3) 諸種の哺乳動物組織についてその Histamine 含量と肥満細胞の分布の度が平行関係を示す事実⁹⁾ にある。このうち第2の論拠についてはその他の研究者にもこの現象を認めているものが少ないが、この細胞が頗る崩壊しやすい性質を有するために、その観察に標本作製上の技術的な欠陥にもとづく誤謬の含まれやすいという非難を免れ難く、又 Riley らの研究がその成績の表現に厳密な統計学的な吟味を加えていないことにも弱点がある。即ち Devitt ら¹⁰⁾ は Riley らの実験を追試し、薬物を投与しない対照標本においてもかなり多くの人為的崩壊像が認められ、薬物投与例

との間にその数は統計学的に有意差を認めえなかつたとのべている。

私は教室で行われている Histamine に関する一連の研究に関連し、この細胞と Histamine との関係を確認するために、且又 Histamine 遊離物質の Histamine 遊離作用の機序の解明に必要な形態学的な知見を提供するために、この細胞の薬物による形態変化の問題について厳密な実験を行うべく本研究に着手した。今回の実験では先づ第1にマウス及びラットの皮膚、大網、腸間膜及び皮下結合組織肥満細胞の固定及び染色を含めた顕微鏡標本を可及的人為的な肥満細胞損傷を来さないように作製する方法に関して充分の検討を行い、ほぼ満足すべき技術を確立できたので、第2に Histamine 遊離物質、Sinomenine¹¹⁾ その他二、三の薬物を静脈内注射した場合にこれら細胞に如何なる形態変化を来すかについて綿密な観察を行い、その変化を分類し、推計学的な吟味によつて検討した。

実験材料及び方法

実験動物

体重 20~30 g のマウス及び体重 100~200 g のラットを性別にかかわらず使用した。

肥満細胞標本の作製方法

1. マウス皮膚肥満細胞標本

Zahl & Nowak (1949)¹²⁾ の原法に従つてマウスの腹部皮膚全層の伸展標本作製してみたところ、肥満細胞をかなりよく観察することが出来たが、無処置マウス皮膚標本に於ても顆粒凝集、又は散乱を伴つた崩壊像がかなり多くみられ、薬物による崩壊率を検討しようとする今回の目的にはそのまゝでは適しないことが判つた。そこで私は塩基性酢酸鉛液の全身血管灌流を先づ行い、次でこの方法を試みた結果、著しくこの欠点を少くできることを知つた。その後種々検討を加え次の如き方法による場合、人

為的崩壊を最大10%附近にとどめ(第1表), 且つ美麗な標本をえることができた。

標本の採取法: 四肢を固定したのち腹部皮膚を出来るだけひろく剪毛し, 次で, エバクレームで刺戟を与えぬよう手ぎわよく除毛し, 温水でよく洗う。Ether 麻酔下に胸壁を皮膚と肋骨と一緒にU字形に鉄で切り開き, 左心房の尖端で肺動脈の左側からその下へ糸をくぐらせ, 肺動脈及び大動脈を合せて結紮出来るようにしたのち, 左心室に小切開を加え, そこから先の曲つた尖端を切りおとして鈍にした Cathelin 針を手早く大動脈に通し, 前述の糸で結紮する。次に右心房に切開を加えて, 葉液の排出口を作つたのち, 4%塩基性酢酸鉛溶液の約60~80ccで徐々に全身灌流を行う。灌流が充分に行われていることを腹壁の色の変化によつて確かめる。

次いで, 腹部皮膚を腋窩より鼠蹊部まで長方形に鉄で切りこみ, 切込み附近の筋膜と皮下結合織の間を離しておいてから皮膚片を手早く, 一気に剥ぎとる。こうすると肥満細胞の損傷もごく僅少で皮下結合織の大部分は皮膚側にのこる。皮膚片は直径2cmの窓をあけたボール紙枠に注意深く, 過度の伸展のないよう7~9本のピンで止める。この紙枠のまま標本の固定と染色が行われる。

固定及び染色: 1) 80% Alcohol に24時間以上浸漬した後, 室温で充分乾燥させる。2) Xylene に40~60分間作用後, 乾燥させ, 3) 再び80% Alcohol に2時間以上浸漬, 3) 生乾きのまま5%硫化 Ammon 液に3~4分間浸漬し, 次で流水で3~4分間水洗する。5) 0.25% Methylene blue の30% Alcohol 溶液で3分間染色, 6) 純 Alcohol で約30分間(その間に2回交換)弁色及び脱水を行つたのち, 乾燥する。7) Xylene に30~50分間浸漬し, 標本を透明にする。8) 標本をボール紙からはずし, 端を切り揃え載せガラスに Balsam を置き, その上に腹腔側を上にして標本を置き, 更にその上に Balsam を置いて覆いガラス(24×26 m/m)のをのせ10~30gの重錘で加圧しておく。

2. マウス大網の肥満細胞標本

上の標本作製のために腹部皮膚を剥離したマウスを用いてこの標本作つた。即ち, 腹腔を開き, 大網の脾臓より十二指腸に亘つて走る脂肪組織のある部分を脾臓から載せガラス上にとり, 注意深く伸展する。ガラスに密着した後, 80% Alcohol に浸漬

する。以下皮膚標本の場合と同様な手順で固定, 染色の上, 封入する。但し, 5%硫化 Ammon 液への浸漬時間は約5秒程度に止め, 酢酸鉛の色を濃く出さぬようにした。

3. ラット腸間膜及び大網の肥満細胞標本

骨子は Riley (1953)¹³⁾ の方法に準拠した。

標本の採取方法: 先づマウスの場合と同様な手順で4%塩基性酢酸鉛液の全身灌流を行つた。灌流液量は60~80ccでマウスに比し体重比では少いが, この動物では灌流液が腹腔内に滯溜しやすいために減量した。

大網は腹腔を開き, 脾臓に附着する部分を脾臓の一部と一緒に切りとつて, 載せガラスの上のせ注意深くこれを伸展する。マウスの大網と同じく脂肪組織(Milkspot)に肥満細胞の大部分が存在する。

腸間膜はなるべく血管側枝の膜面に侵入している部位を選び, 小腸のループと一緒に載せガラス上においてから, 腸を鉄で切り離す方がよい。

固定及び染色: 1) 80% Alcohol に24時間以上浸漬し, よく乾燥してから, 2) Xylene に1時間浸漬し, これを乾かして, 3) 再び80% Alcohol に2時間以上浸漬し, 乾かして, 4) 5%硫化 Ammon 液に浸漬した後, 流水中で2~3分間水洗する。5) 1% Toluidine blue-40% Alcohol 溶液で2~3分間染色する。6) 80% Alcohol を約10分間づつ2回くぐらせ, 次で7) 純 Alcohol を通してから, Xylene に40~60分間浸漬し, 8) 中性カナダ Balsam 或は B. P. S. (Dibutyl-polystyrene) Mountant* で封入する。

B. P. S. 封入標本は Toluidine blue 染色標本の褪色の少い利点がある。

4. ラット皮下結合織肥満細胞標本

標本の採取法: 上のようにして大網及び腸間膜を採取した後, ラットを腹位に固定し, 背部を剪毛した後, 脊椎に沿つて, これに縦切開を加え, 側腹筋膜より皮膚にのびている皮下結合織を露出し, その部分で皮下組織と筋膜との間に鉄を通し, 筋膜から皮下結合織を浮かしてその裏側に適当に小さい載せガラスを下から密着せしめ, 次いでその結合織の周りを切り離し, 伸展標本を作る。

固定及び染色法: ラット大網及び腸間膜の場合と同様である。但し, 硫化 Ammon への浸漬時間は3~4分が適当である。

* George T. Gurr, Ltd., 136, 138, New King's Road, London S. W. 6

薬物及びその投与方法

被検薬物は塩酸 Sinomenine (塩野義研究所の好意により提供された純品)、塩酸 Quinine (局方)、塩酸 Emetine (Merck)、塩酸 Lycorine (大阪大学薬学部上尾庄次郎教授の好意により精製提供されたもの) 何れも結晶である。これらを生理食塩水に溶解したものを尾静脈内に徐々に注射した。又一部の試験では皮下注射したものもある。抗 Histamine 剤 Neosantegan (山内製薬の好意による) を用いたマウスの実験例では Sinomenine 注射の15分前に腹腔内に投与された。これら薬物名の記載には以下簡略のため塩酸の文字を省略する。

薬物による肥満細胞の形態変化の分類とその推計学的解析

投与された薬物の影響下に変化する肥満細胞の形態を変化の程度を記録し、その推計学的解析の便利のために3~4の種類に区別した。形態1は正常とみられる細胞、形態2~4は明瞭に変化のみられるもので、その分類の規準は標本の種類によつて多少の相違があるので、該当の実験成績の場所で改めてのべることにする。標本中の肥満細胞を576倍率で1,000個観察し、これらの形態分類に従つて計算した細胞数の百分率についての平均値と変化した細胞の百分率(95%信頼限界)が算出され、0.9% NaCl 液注射の対照例との差異の有意性が検討された。

実験成績

A. マウス皮膚肥満細胞とそれに及ぼす二、三薬物の影響

1. 正常マウス皮膚肥満細胞

肥満細胞は細胞質内の顆粒が濃青に染つて容易に他のものから識別することができる。標本にみられるこの細胞は正常のものについてその形態及び顆粒の密度のちがひによつて2つの型に区別することができる。その1つは専ら細血管壁に沿つて存在する細長い形のもので、その長軸は血管の走行に平行し外膜に密接して、屢々鎖のように連つている。この細胞は形は今1つの型にくらべていくらか小さいものが多いが細胞内顆粒はそれを粒状として認め難い程度に密で、そのために核はおもわれてこれを識別しえないのが普通である。この型は Riley¹³⁾ がラットの大網に於て記載している所謂I型に相当するものである(写真No. 3)。今1つのものはRileyのII型に相当するもので円形、楕円形及び多角形の不規則なものまで多様であるが一般に前者より形はやゝ大

きく、細胞質内の顆粒はそれを粒状に認めうる程度に充満して、青く染まり細胞の輪廓及び円形の核を明瞭に境界づけている。核は染まらず円い空隙として細胞質の中央に認められる。この型の肥満細胞は一般に血管壁から離れて存在するのも特徴である(写真No. 1, 2)。II型の細胞では顆粒の間に Lehner (1924)¹⁴⁾ が想定した顆粒管を思わせるような交叉したすじのみられることもある。これらの正常肥満細胞の大多数は輪廓のはつきりした正常な形で見出されるが、一部に顆粒が細胞輪廓外にはみ出たものを見ることがある(写真No. 7)。その程度は種々であるが中にはかなり離れたところまで恰も砂を撒きちらしたような散乱の形のものもあつた(写真No. 8)。しかし、これらのすべての場合、薬物の影響をうけない細胞についてのかような崩壊像の特徴は、顆粒が正常細胞のそれと同様に濃染し、又その膨化もみられない点で、後述のように薬物の影響下にみられる染色性の弱い膨化した顆粒とは大抵の場合区別が可能であつた。

標本別に於ける肥満細胞の絶対数及び分布状態はマウスの皮膚について Larson & Sylvén (1947)¹⁵⁾ が指摘したように動物によつてかなり動揺した。

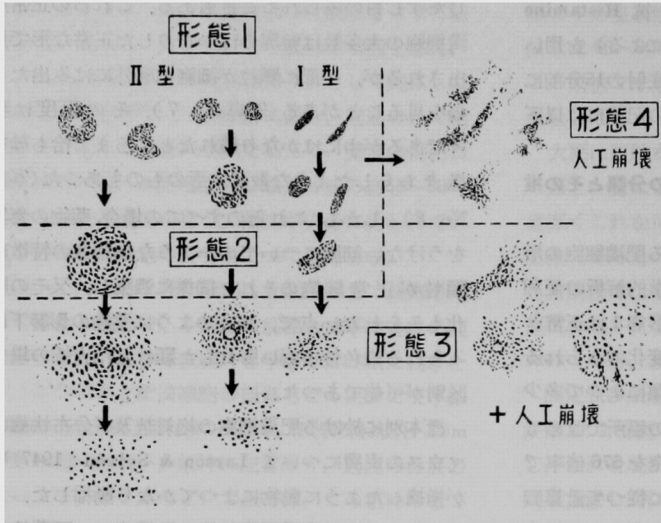
2. マウス皮膚肥満細胞に及ぼす二、三薬物の影響

a. Sinomenine

Sinomenine 200 mg/kg (1%液)の緩徐な静注を始めるとマウスは興奮して飛び上り、或は嚙む動作を示すが、やがて速かに動かなくなり、身体を床に附着し、呼吸が促進する。間代性痙攣が起り始め眼の赤色が褪色する。やがて、頻々たる間代性痙攣によつて死亡するものもあるが、大多数は堪える。注射後10分を過ぎると眼の赤味も旧に復し始めるが、腹部を依然床上につけて動かず、30分を過ぎると耳介の血管拡張、発赤、全身立毛、浮腫が現われる。歩行を強制してもなお不安定である。この状態はなお2時間以上持続するが、3時間を経過すると、歩行も殆んど恢復する。このマウスについて、注射3時間後に上記の手順で標本を作り、鏡検した所見は次のようであつた。

正常マウス標本についてみられた肥満細胞のほか、特異の所見をもつた多数の細胞がみられた。即ち、それらはすべて正常肥満細胞に比べて明かに膨化、腫大し、顆粒も大きくなり且つ間隙が離開しており、又顆粒の染色の程度も正常のものにちがつて濃染せずに淡桃色がかつている。これらの細胞のう

ち、あるものは、更に細胞輪廓が全般的に不明瞭となり、顆粒が漸次周囲に移行するようにみえた。又あるものは、細胞境界の一部から淡染色の顆粒の吐出するのがみられ、或は又細胞境界が完全に消失してしまつて、顆粒が周囲にひろく散乱した様子を示すものなどがあり、その間の種々の段階を示す崩壊像をみとめることができた。



第1図. 組織肥満細胞(マウス皮膚)の標本にみられる形態分類, 形態1は正常細胞, 形態2及び3は薬物による変化, 形態4は標本作製時に生じた人為的な崩壊像, I型及びII型の区別はRiley¹³⁾の記載による(本文参照).

この標本にみられる細胞の形態を区別して集計するために便宜上上述の4つの形態群に分け、細胞1,000個についての百分率をもとめた。観察の場所は酢酸鉛固定液の浸透の充分な場所を選ぶ意図から細血管の分布の少ない場所はなるべく避けるようにし、又計算の重複しないように太い血管を目印にして計測視野を移動させた。計測視野は接眼レンズ筒に設け正方形の枠で規定した(第1図参照)。

形態1: 主に正常細胞である。しかし、顆粒間隙がいくらか離開し、又染色の度の多少薄いものも、細胞輪廓が明瞭で且つ、はつきりと腫大が認められない限り、この部類に入れた。所謂I型細胞はSinomenine注射によつて、丸くなり腫大するものがあるが(写真No.3)、その程度がII型細胞の腫大ほどに至らず且つ輪廓の明瞭であるものも、この形態群に加えた。

形態2: 正常細胞にくらべ明らかに腫大し顆粒が粗大となり、染色の度も淡くなつておるもので、

なお細胞境界の明瞭なものである(写真No.2,3,4,6)。

形態3: 上の変化が更にすすみ細胞境界が一部乃至全部消失し、細胞外に顆粒の脱出乃至散乱を呈するに至つたもので、中には細胞としての形が失われ、たゞ淡い顆粒のあつまりによつて細胞の存在したと推測されるものもいれた広範囲の崩壊像を含ん

でいる(写真No.2,3,6)。但し、この形態群のものは顆粒の褪色と膨化を示している点で次の形態群と区別される。

形態4: 人工的所産の崩壊形態のものと同様のもの、顆粒の細胞外脱出乃至散乱をみるが、細胞及び顆粒の腫大なく、顆粒は濃く染り、間隙の離開もない点をもつて形態3と区別される(写真No.7,8)。この形態のものは全数の10%をこえることはなく、且つ薬物の注射例と対照との間に相違はみられなかつた。

第1図はこれら4つの形態群を図解によつて判りやすく示したもので、崩壊の過程は矢印のように進むものと考えられる。

Sinomenineの200 mg/kg 静注3時間後の各形態の百分率は第1

表にみられるようにNaCl液注射の対照に比らべ形態2と3が多い。変化した細胞(形態2+3+4)の数は対照に比らべて明らかに有意差を示している。注射6時間後の標本に於ても、略同様の変化が認められたが、24時間後の標本に於ては崩壊した細胞(特に形態2,3)の数は3~6時間後のものより幾分少くなつてゐる(第1表)。この所見は崩壊された細胞が漸次識別しえなくなるためかもしれない。

Sinomenine 100 mg/kgの静注3時間後のものでも、上の200 mg/kgの場合と類似の変化がみられたが、その程度は弱く上の規格による分類では崩壊の比率に於て対照との間に有意の差を示さなかつた。

Sinomenine 500 mg/kgを皮下投与3時間後の標本の所見は200 mg/kg静注の場合と匹敵した(第1表)。

第 1 表. マウス皮膚の肥満細胞に対する Sinomenine, Quinine, Emetine 及び Lycorine の作用

薬物	用量と投与方法 (mg/kg) 20cc i. v.	標本作製までの時間 (時間)	形 態				崩壊率 (P=0.05 限界)	例数
			1	2	3	4		
NaCl (0.9%)		3	88.7±0.64	0.1±0.04	4.0±0.32	7.2±0.60	11.3 (9.8-12.8)	15
Sinomenine hydrochloride	200 i. v.	3	46.6±3.64	3.0±0.92	45.0±3.64	5.0±4.22	53.4 (45.4-61.4)	12
	200 i. v.	6	52.4±5.60	8.0±1.63	35.5±5.22	4.1±1.33	47.6 (32.1-63.2)	5
	200 i. v.	24	72.7±2.41	1.3±0.44	15.7±2.17	10.3±1.94	27.3 (20.6-34.0)	5
	100 i. v.	3	84.8±1.69	0.9±0.31	10.5±1.55	3.9±0.12	15.2 (13.4-19.0)	11
	500 s. c.	3	48.6±7.05	4.9±1.74	42.0±5.75	5.5±0.46	51.4 (31.8-71.0)	5
	200 i. v.*	3	68.4±3.98	2.1±0.76	25.4±3.78	4.2±0.55	31.6 (20.6-42.7)	5
Quinine hydrochloride	100 i. v.	3	76.8±3.87	0.5±0.21	12.2±3.07	10.6±1.93	23.2 (12.4-34.0)	5
	400 s. e.	3	70.9±2.97	6.6±0.31	20.6±2.79	7.9±0.88	29.1 (20.9-37.4)	5
Lycorine hydrochloride	200 i. v.	3	53.3±6.62	1.0±0.57	36.2±6.83	9.6±1.99	46.7 (28.3-65.1)	5
	400 i. v.	3	34.4±3.57	7.6±2.71	53.7±5.03	4.5±1.35	65.6 (55.7-75.5)	5
Emetine hydrochloride	200 i. v.	3	27.9±3.25	4.7±1.57	60.9±5.05	6.6±0.99	72.1 (63.0-81.1)	5
	20 i. v.	3	82.5±1.95	0.1±0.05	9.1±0.84	8.5±1.24	17.5 (12.1-22.9)	5

*) 15分前に Neoantergan 5mg/kg, †) 同25mg/kg 腹腔内注射. P=0.05 限界. $\bar{x} - t \frac{S.D.}{\sqrt{n}} \sim \bar{x} + t \frac{S.D.}{\sqrt{n}}$

b. Quinine, Lycorine 及び Emetine

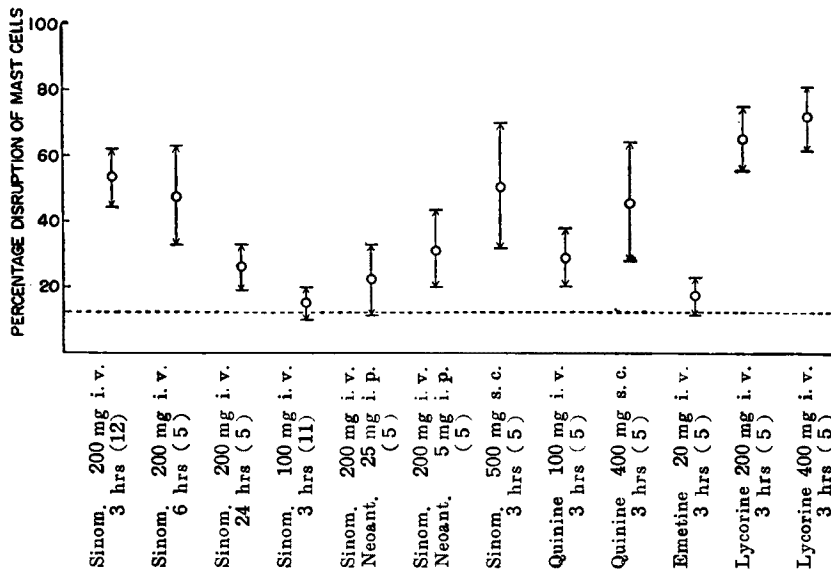
Quinine は皮下注射 400 mg/kg, 静注 100 mg/kg のそれぞれについて, 肥満細胞の崩壊が観察された。Lycorine では 200mg/kg, 400 mg/kg 静注とも同様に崩壊が認められたが(写真 No. 4), 崩壊はむしろ Sinomenine の同程度の量に比べて多かつた。これらの崩壊は形態学的に Sinomenine 注射による崩壊と異つた所見は観察されなかつた。Emetine では最大耐量 20 mg/kg 静注でもその崩壊は対照との間に有意の差を認めることができなかつた(第 1 表)。

c. Sinomenine の作用に及ぼす抗 Histamine 剤の影響

Neoantergan 25 mg/kg, 5 mg/kg 腹腔内に注射した後 15 分して Sinomenine 200 mg/kg を静注した場合, 何れも Sinomenine の肥満細胞崩壊作用は有意差をもつて抑制された。特に Neoantergan 25 mg/kg の抑制効果は著明であつた(第 1 表)。

以上の成績は第 2 図に判りやすく示してある。

尚以上の実験を通じて, 所謂 I 型の細胞が特に薬物の影響に対して抵抗が強く崩壊が少いという所見は認めることが出来なかつた。又両型を通じ, 既述の変化のほかには顆粒の凝集や空胞形成のような変化をみたものはなかつた。



第2図. マウス皮膚肥満細胞に対する薬物の崩壊作用。平均崩壊率と19/20信頼限界。点線は人工的崩壊の上位限界。時間は薬物投与後標本作製までの時間。カッコ内の数字はマウス数。薬物用量は対 kg。

B. マウス大網肥満細胞とそれに対する

Sinomenine の作用

1. 正常肥満細胞

マウス大網の肥満細胞は皮膚に比べて数が少ない。一般に血管のまわりの脂肪組織の附近に多くみられる。その形は多様であるが多く円形、楕円形である。

大きさは皮膚のものとはほぼ同様である。顆粒は皮膚肥満細胞Ⅱ型に比べより一層密で、その各々を区別し難く、濃染している。核はみえない。血管周囲の脂肪組織内の可及的全細胞数を数えたが、細胞数の動揺は皮膚より更に著しい。標本作製上の人工的の崩壊率は約11%であつた(第2表)。

第2表. マウス大網の肥満細胞に対する薬物の作用

薬物	用量と投与方法	標本作製までの時間(時間)	崩壊率 ($P=0.05$ 限界)	例数
NaCl (0.9%)	mg/kg 20cc i. v.	3	10.8 (8.7-12.9)	11
Sinomenine hydrochloride	100 i. v.	3	12.3 (8.5-16.1)	11
	200 i. v.	3	14.0 (9.6-18.4)	11
	500 s. c.	3	11.0 (3.9-18.1)	5
	200 i. v. *	3	7.8 (4.9-10.7)	5
	200 i. v. †	3	6.2 (3.3-9.1)	5
Quinine hydrochloride	400 s. c.	3	9.9 (2.7-17.1)	5
Lycorine hydrochloride	200 i. v.	3	9.7 (7.5-11.9)	5
	400 i. v.	3	11.8 (2.4-21.1)	5
Emetine hydrochloride	20 i. v.	3	8.8 (3.2-14.4)	5

*) 15分前に Neoaentergan 5mg/kg, †) 同25mg/kg 腹腔内注射。

2. Sinomenine, Quinine, Lycorine 及び

Emetine の影響

皮膚標本と同じように肥満細胞の形態を分類し、

皮膚標本について観察した条件における標題の諸種薬物の影響を観察したところ、第2表に示してあるようにこの組織の肥満細胞に対してはこれら薬物

は対照と比べ殆んど影響を与えないことが判つた(第2表)。

C. ラット大網及び腸間膜の肥満細胞とそれに対する Sinomenine の作用

1. 正常肥満細胞

両組織の肥満細胞はともに orthochromatic に濃染した顆粒で充満しており、個々の顆粒は認識出来ず、核もみえない。細胞の形は大小不揃で細長い形、円形、楕円形或は多角形と多様である。細長い形のは Riley が I 型と称したもので、マウスの皮膚の場合にのべた細長い形のものと同様に、血管壁に沿つてならんでいる。円形、楕円形が最も多い、Riley の II 型に属するものとも普通のもので、I 型よりも血管から離れてみられる(写真 No. 9, 11, 13, 16)。大網では乳斑の部に小さい円形の肥満細胞が密集している(写真 No. 11)。腸間膜の肥満細胞は一般に細血管の周囲の部分に多い。この部の細胞は醋酸鉛による固定がゆきわたり、標本作製上の傷害が少いことが確められたので実験にはこの部分の細胞のみを対象とすることにした。

両組織のこれらの標本に於ても細胞膜の一部破綻し、顆粒の遊離したものがみられたが、薬物の影響を蒙っていないこれらの細胞の顆粒は正常細胞と同じく orthochromatic で、且つ膨化もみられない。その割合は生理食塩水注射の対照例では大網標本で 2~3%(第3表)、腸間膜標本で 4~11%であつた(第4表)。以上のほかに正常標本で顆粒がやや metachromatic の薄い染色を示す細胞が極く少数観察された。これらの細胞は薬物の影響をうけたものと異り細胞の腫大がなく、むしろ縮少の気味で、又細胞の輪廓も明瞭である。恐らく退行変性過程のものではないかと思われる。まぎらわしいので対照群及び薬物注射群を通じ、計算から除外した。

2. Sinomenine の作用

Sinomenine 200 mg/kg の緩徐なる注入によつてマウスの場合と同しく劇的な症状を起した。即ち烈しい興奮と共に間代性痙攣が起り始め、続く脱力状態のうちに急速に死亡するもの、或は頻々と起る間代性痙攣、呼吸促進に10分位堪えて後死亡するものなどがあつた。しかし、烈しい痙攣を発しないものは、この状態に堪えて、生存し、30分以上経過すると、耳介発赤、全身立毛、浮腫発現をみるようになる。このような Sinomenine 静注ラットの標本では大網及び腸間膜とも対照(0.9% NaCl 液静注)にみられぬ明瞭な細胞変化が現われた。即ち、顆粒は

Toluidine blue に濃染して、orthochromatic にみえる正常顆粒に比らべ、著明に metachromatic で又染り方も淡くなり、細胞はすべて腫大し、細胞質内に空胞を生じ、又細胞境界の不明瞭のものを生じ、それらのものでは顆粒は屢々細胞周辺に雲状に流出するような外観のものがみられた。変化の最も甚だしいものでは、細胞の形をとどめない程に崩壊が進み、metachromatic な顆粒の存在によつて、そこに肥満細胞が存在したことが推測されるものがあつた。これらの標本ではマウスの皮膚標本でみられた形態を明確に区別しにくかつたので、観察された形態を次のように3つに分類してその崩壊の比率をみることにした。

形態1 細胞境界明瞭、顆粒が orthochromatic な細胞(写真 No. 9, 13)

形態2 細胞の一部が崩れ orthochromatic 又は metachromatic な顆粒が境界外脱出しているもの。但し、この場合その程度は比較的僅少な程度のものである。従つて人為的産物とみられる変化のものも含まれている。この形態は対照では大網3%以下、腸間膜7%程度に過ぎない(写真 No. 10, 12, 14, 15)。

形態3 細胞は著明に腫大、細胞境界が不明瞭となり、顆粒は metachromatic で染色性も弱く、雲状に周囲に拡がっている。空胞の認められるものもある。細胞の形を止めないまでの崩壊もこの中に含まれる(写真 No. 10, 12, 14, 15, 16)。対照では大網及び腸間膜ともこの変化のものは殆んどない。

対照及び Sinomenine 200 mg/kg 静注の成績を第3表(大網)及び第4表(腸間膜)にまとめて示した。Sinomenine 注射開始後5分以内に死亡したラットでは崩壊の形態(2+3)は大網平均13.8%、腸間膜31.4%となつているが、 $P=0.05$ の範囲がひろく各例の動揺の大きさを窺われる。又形態3のものが著明に少く、崩壊の度合の進んでいないことを示している。これに対し5~10分の間に死亡したものでは崩壊形は大網平均74.6%、腸間膜93.5%を示し、且形態3に属するものが著しく増加してある。一方 Sinomenine に堪え生存したものでは Sinomenine 静注30分及び2時間後に醋酸鉛注入固定したところ両者いずれも大網ではなおかなりの崩壊の増加(有意)が認められたが、5~10分内に死亡したものに比らべ崩壊率は少く、腸間膜では、なお一層これが少く対照群との間に有意の差を認めなかつた。なお、Sinomenine 注射30分後のもの

第 3 表. ラット大網肥満細胞に対する Sinomenine の作用

薬 物	用量と投与方法	標本作製までの時間	形 態			崩 壊 率 2+3 (P=0.05 限界)	例数
			1	2	3		
NaCl (0.6%)	(mg/kg) 7cc i. v.	(分) 60	97.2±0.23	2.7±0.20	0.1±0.05	2.8 (2.3-3.3)	9
Sinomenine hydrochloride	200 i. v. *	5	76.2±6.68	12.1±5.88	1.7±0.88	13.8 (0-31.0)	6
	200 i. v. †	5-10	25.4±6.73	39.9±4.64	34.6±9.05	74.6 (57.3-92.0)	6
	200 i. v. ‡	30	73.1±3.77	21.9±3.96	5.0±1.14	26.9 (17.2-36.6)	6
	200 i. v. †	120	68.9±2.59	17.1±3.20	14.4±3.36	31.5 (24.3-38.7)	4

*) 注射後 5分以内に死,

†) 同 5~10分間に死,

‡) 標本採取時まで生存したもの.

10分以内に死亡したものは, 死亡直後に酢酸鉛液を注入した.

第 4 表. ラット腸間膜肥満細胞に対する Sinomenine の作用

薬 物	用量と投与方法	標本作製までの時間	形 態			崩 壊 率 2+3 (P=0.05 限界)	例数
			1	2	3		
NaCl (0.9%)	(mg/kg) 7cc i. v.	(分) 60	92.5±1.56	6.8±0.96	0.7±0.22	7.5 (3.9-11.1)	9
Sinomenine hydrochloride	200 i. v. *	5	68.6±9.97	25.1±7.69	6.3±4.77	31.4 (5.8-57.0)	6
	200 i. v. †	5-10	6.5±3.89	20.2±9.01	73.3±12.21	93.5 (83.5-100.0)	6
	200 i. v. ‡	30	81.9±3.85	16.4±4.03	1.7±0.86	18.1 (8.2-28.0)	6
	200 i. v. †	120	80.6±7.09	15.6±3.70	3.9±2.31	19.4 (0-42.0)	4

*), †), ‡) 第3表に同じ.

と, 2時間後のものに崩壊の程度の差がみられなかつたが, この事実は Sinomenine のこの作用はそれ以内の時間におわるものであることを示唆するものである.

これらの所見は肥満細胞の Sinomenine による崩壊は中毒症状の激しさと関係があるが, 又薬物のこの細胞崩壊は余り短時間では充分に行われえないことを示すものである.

D. ラット皮下結合織肥満細胞とそれに対する Sinomenine の作用

1. 正常肥満細胞

この細胞にも Riley の所謂 I 型と II 型が区別される. 前者はやはり血管外膜に密接し形が細長く, 長軸をこれに平行さして並ぶが, II 型はこれを離れて, 主に毛細管部に多くみられる. 形は円形, 楕円形及び多角形で, 一般的に I 型よりいくらか大きく, I 型と比較してはやゝ濃染の度が少い(写真 No. 17). この II 型が結合織中に血管と関係なく, 離れて密集して存在しているのを認めることがある. 結合織肥満細胞は大網及び腸間膜のそれと異なり顆粒は一般に粒

状を識別しやすく, 又核は細胞の中央に円形又は楕円形に顆粒の重層によつて濃く染つたように見える. この標本では対照の場合でも崩壊した細胞の比率が割合に大きく(第 5 表), 又それらの崩壊の度もはげしく顆粒の周囲にひろく散乱したものが屢々みられた. 酢酸鉛固定液の滲透が充分ゆきわたらないためかも知れない. 散乱顆粒は orthchromatic である. 崩壊の度の大きい細胞では核が顆粒が減少した細胞質内に円い空間としてみられる.

2. Sinomenine の作用

Sinomenine 注射例では大網及び腸間膜ほど顕著ではないが, 対照群にもみられる人為的崩壊像とはちがつて細胞の腫大, 顆粒間隙の離開, 顆粒染色性の減少及び Metachromasia, 細胞境界の消失など既述の他の標本にもみられたような, 薬物作用をうけた変化とみられる崩壊像のものが認められた(写真 No. 18). 空胞の出現はあまりみられなかつた. 大網及び腸間膜の場合と同様の形態区分によつて判別した崩壊所見は第 5 表の如くである. 大網及び腸間膜標本とは異なり崩壊率の上では 5~10分内死亡例に於て

第 5 表. ラット皮下結合組織肥満細胞に対する Sinomenine の作用

薬 物	用量と 投与方法	標本作製 までの 時 間	崩 壊 率		例 数
			2+3	(P=0.05 限界)	
NaCl (0.9%)	(mg/kg) 7cc i. v.	(分) 60	33.6	(12.7-54.5)	9
Sinomenine hydrochloride	200 i. v. *	5	36.2	(28.8-43.5)	6
	200 i. v. †	5-10	36.1	(20.0-52.2)	6
	200 i. v. ‡	30	50.8	(35.9-65.8)	6
	200 i. v. ‡	120	70.6	(44.1-97.1)	5

*)、†), ‡) 第3表に同じ。

も、2時間後の群に於ても対照群と比較して、統計学的有意差を認めなかつた。この主な理由は人為的崩壊が多いためであろう。しかし実数では2時間後の崩壊像は平均70.6(45~97)%で対照群の33.6(15~55)%と比較すると崩壊増加の傾向をうかがわれる。

考 察

Heparin の局在細胞として重要視されてきた組織肥満細胞¹⁶⁾ は5年前 Riley ら⁸⁾⁹⁾¹³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ によって新たに Histamine の重要な含有細胞であることが知られ、又それと相前後して組織基礎物質 Hyaluronic acid⁶⁾ や又最近 5-HT との密接な関係¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾ が報告されるにいたり、急速にその機能的意義に関する重要性を加えてきた。そして、これらの活性物質の細胞内局在形式ならびに細胞外遊離機序を形態学的な方面から追究しようとする研究が活発になつてきた。

Peptone shock (犬) の場合血液中に Heparin と Histamine の多量遊離を認める²¹⁾²²⁾ ことは、同時にこの動物の肝臓肥満細胞の崩壊を伴う事実⁷⁾²³⁾ によつて説明されるに至つたが、最近 Mota²⁴⁾ はホルモット過敏症に際して肺と腸間膜の肥満細胞の崩壊を認めている。1953年Riley⁸⁾ は以前に MacIntosh and Paton²⁵⁾ の記載した Histamine 遊離物質、Stilbamidine その他の Amidine 類, Diamine 類, d-Tubocurarine, Peptone がラットに静注した場合に腸間膜、腹膜及び皮下結合組織の肥満細胞を崩壊することを報告したのをはじめとし、次で他の若干の Histamine 遊離物質 (Compound 48/80¹⁸⁾²⁶⁾⁻³²⁾, Protamine sulfate³³⁾³⁴⁾, Polymyxin B³⁰⁾, Toluidine blue³⁴⁾, Dextran³⁵⁾, 卵白³⁵⁾, Croton oil³⁶⁾ の同様作用が記載された。これらの知見はこの細胞が Histamine を含有するという強い支持的証拠であると同時に多くの Histamine 遊離物質の Histamine

遊離機序にこの細胞の形態学的変化が随伴する事実を示した点で重要である。

併し, Clusmatocyte (崩壊細胞) とも呼ばれるこの脆弱な細胞の固定標本における形態変化には多くの人工的所産の含まれる可能性が多いことは屢々注意されているところ¹⁰⁾³⁶⁾, Devitt ら¹⁰⁾ は数種の薬物を投与したラットについて無処置対照例と肥満細胞崩壊の数値に統計学的に有意な相違はみられなかつたときえのべている。氏らは標本固定に Carnoy 液を用いている点で他の研究者の方法を必ずしも批判しえないと思われるが、兎も角、この細胞に対する薬物の影響を検討するに際し、かゝる非難を十分に考慮し、可及的に人工的崩壊の少い固定染色標本の作製を行うことは必須の条件であるといわねばならない。私の今回の実験はこの点については可及的に充分吟味し、人工的崩壊をマウス皮膚で11%、同大網11%、ラット大網2.8%、同腸間膜7.5%前後にとどめたことは、薬物の作用を検討する上に先づ確信のもちうる標本作製に成功したものと考えてよいと思う。この比較的好成績は Holmgren³⁷⁾ の推奨した塩基性酢酸鉛液が優れた固定液であつたことにもよるが、操作上の注意もまた看過できぬことを示したものである。たゞラット皮下組織では人工崩壊が平均33.6%の高率に上つたが、この動物では静注した固定液が腹腔に滯溜しやすく、十分な用量を灌流できず、従つてこの組織への浸透が不十分であつたためであろう。この組織の標本作製技術にはなお工夫を要するものがある。Sinomenine がラット及びマウスに於て Histamine 遊離を行うことは教室の研究³⁵⁾³⁸⁾ によつて知られているが、この物質の肥満細胞崩壊作用をこゝでこれらの動物について認めることができた。同様の崩壊はやはり当教室で Histamine 遊離作用の知られた Quinine³⁸⁾⁻⁴¹⁾ についても認められた。Lycorine の Histamine 遊

離作用はまだ検索されてないが、この薬物も同様の崩壊を招いたのでおそらく Histamine 遊離作用をもつ物質であろう。Emetine では崩壊作用が認められなかつたので、Histamine 遊離作用は塩基性薬物のすべてに通ずるものでないとも思えるが、この薬物は毒性が強く上述の薬物の 1/10 量以上を使用しえなかつた点を考慮すべきである。

これらの薬物による肥満細胞崩壊は細胞膨化顆粒間隙の離開にはじまり、細胞膜の変化に伴われる顆粒脱出の段階に進むように見える。従つて、この変化の過程が膜への傷害を一義的とみるべきや否やはまだ確言できぬ。細胞内顆粒の orthochromatic から metachromatic への色調の推移は顆粒の重疊からの離開によるという解釈⁴²⁾ も可能であろうが、細胞境界を保ちつゝみられる脱顆粒 Degranulation の所見は顆粒の塩基性染色性の変化を示すもので、顆粒自体への侵襲の波及を考えねばならない。Köksal⁴³⁾ はマウス結合織から肥満細胞顆粒を抽出してその抗凝固性を確認しており、West⁴⁴⁾ は氏と同じ手法で顆粒内に Histamine の存在を証しているのだから、この所見は高分子 Polysulfuric acid ester (Heparin) の損失を示唆しており、恐らく同時に Histamine の脱出をも意味するものではないかと思う。顆粒内に於ける Heparin と Histamine との共存形式については前者の酸性基と後者の塩基性基との単純な Ion 結合を一応予想されるが、生体内で両物質がそれを裏書きする程の作用上の干渉をもたない事実⁵⁾ はおそらく、もつと精巧な構造 (Phospholipid, Protein あるいは別の構造) の一部として各存在すると思うべきかと思う。しかし、細胞又は細胞内顆粒からの Histamine 遊離は低張、凍結後融解、一定の物理的傷害の如き単純な操作によつても行われる⁴⁵⁾ ので、それらの構造との結合はかなり安定性の少ないものとみななければならぬ。このことは Histamine 遊離物質がこのような激しい肥満細胞崩壊をきたさないとされる小量でも Histamine 遊離を行いうる事実を説明するものである。

Histamine 遊離が動物の種属及び組織によつて相違があるように、肥満細胞の崩壊にもそれらによる相違が認められる。Sinomenine 静注によりマウスでは皮膚の肥満細胞に強い変化がおきるのに比らべ大網におけるこの細胞の変化は著しく少い。又ラットでは皮下組織よりも大網と腸間膜において変化が強い。この所見は Riley⁸⁾ が蛍光性 Diamidine の

静注後大網と腸間膜の肥満細胞への移行を認めたが、皮下組織肥満細胞へは移行を認めなかつたという知見と照して興味がある。

マウスの皮膚では崩壊の最大に達するまでに3時間以上を要し、後者で10~15分内の致死例に最大で、30分生存のものでは効果が減少した。これらの知見は主にこの細胞への薬物の侵襲に要する循環形態及び機能的な時間因子の相違に関連するものであらうと思うが、Sinomenine の Histamine 遊離機序に酸素需要過程の関係を見出した山本⁴⁶⁾ の最近の知見は更に複雑な要因の可能性を示唆するものがある。

Neoanterganの前処置が Sinomenine の肥満細胞崩壊に明瞭な阻止的影響を与えたという私の知見は、48/80 によるラット腸間膜肥満細胞の顆粒脱出をこの薬物が阻止できなかつたという Fawcett²⁷⁾ の観察とは一致せぬが、Riley⁸⁾ が Stilbamidine などによるラット肥満細胞崩壊を抗 Histamine 剤 Anthisan が防禦したという報告と同様である。この Riley 及び私の知見は一定量の抗 Histamine 剤が他の物質の Histamine 遊離作用を抑制するという山崎⁴⁷⁾ の認めている事実を肥満細胞の形態変化の面からも説明しうることを示したものである。山崎⁴⁷⁾、佐貫⁴⁸⁾ によると抗 Histamine 剤の Histamine 遊離抑制作用は *in vivo* 及び *in vitro* のいづれでもみられるが、一定大量 (又は高濃度) ではかえつてそれ自身 Histamine を遊離する。この事実にもとずき山崎⁴⁷⁾ はその作用部位はおそらく細胞膜乃至顆粒膜ではないかとみている。この考えは Sinomenine 及び 48/80 の抗 Histamine 剤との拮抗部位もやはり膜であるべきことを示唆するものであるが、この問題はなお興味ある課題としてのこされるべきであらう。

総 括

1) マウスの皮膚及び大網、ラットの大網、腸間膜及び皮下組織の肥満細胞について、Zahl and Nowak 及び Riley の方法を吟味し、それに一部改良を加えて可及的人工的崩壊の少い固定標本を作製した。

2) これらのすべての組織肥満細胞はその長軸が血管の走行と平行して外膜に密着した顆粒密度の大きい長楕円形の Riley の所謂第 I 型細胞と血管から比較的離れて存在する顆粒密度の比較的小さい円形又は類円形の第 II 型細胞とに区別できた。

3) 細胞の形態変化を段階的に 3~4 群に区分し、

それぞれ一定の部位についてその数的比率をもとめ、崩壊性変化の有無及び程度を推計学的に示した。標本技術による人工崩壊は顆粒の色調と散逸態度によつて薬物による変化とは明らかに区別された。

4) Histamine 遊離物質 Sinomenine の一定量静脈内又は皮下注射によりマウス皮膚、ラットの大網及び腸間膜肥満細胞の腫大、顆粒間隙の離開、細胞境界の欠損、脱顆粒、顆粒漏出乃至瀰漫性散乱の諸段階の崩壊像がみられ、それらの細胞顆粒は正常の orthochromatic の色調から metachromatic に変化し又は褪色した。ラットの肥満細胞には空胞形成をみたものもある。この崩壊は第 I、第 II 型細胞のいずれにも認められた。

5) 塩酸 Sinomenine による肥満細胞の崩壊率は同じ用量を用いた場合、マウス皮膚では薬物注射後 3、6 及び 24 時間のうち 6 時間に最も多く、ラット大網及び腸間膜では 5 分以内致死及び 30 分以上生存例に比らべ 5~10 分の間の致死例に最大であつ

た。

6) このような肥満細胞の崩壊はマウス皮膚において、塩酸 Quinine 及び塩酸 Lycorine によつてもほぼ同様に認められたが、塩酸 Emetine の致死量以下ではみられなかつた。

7) 塩酸 Sinomenine による崩壊は上に用いた用量ではマウスの大網及びラット皮下組織の肥満細胞には有意の程度には起らなかつた。後者の標本では比較的高い人工崩壊率を避け難かつた。

8) Neoantergan は Sinomenine の肥満細胞崩壊作用を一部抑制した。

9) 肥満細胞の崩壊と Histamine 遊離の機序との関係について考察した。

本論文の内容の一部は昭和 30 年 4 月 2 日、第 28 回日本薬理学会(京都大学)に於て発表した。

本研究は文部省科学研究費の補助によつて行つた。

引用文献

- 1) Ehrlich, P.: Arch. mikr. Anat. **13**, 263 (1877)
- 2) Ehrlich, P.: Arch. Anat. Physiol. Lpz. **3**, 166 (1879)
- 3) Jorpes, F. E., Holmgren, H. and Wilander O.: Ztschr. mikr.-ant. Forsch. **42**, 279 (1937)
- 4) Holmgren, H. and Wilander, O.: Ibid. **42**, 242 (1937)
- 5) Riley, J. F.: Pharmacol. Rev. **7**, 267 (1955)
- 6) Asboe-Hansen, G.: Internat. Rev. Cytol. **3**, 399 (1954)
- 7) Wilander, O.: Arch. Physiol. **81**, Suppl. 15 (1938)
- 8) Riley, J. F.: J. Path. Bact. **65**, 471 (1953)
- 9) Riley, J. F. and West, G. B.: J. Physiol. **120**, 528 (1953)
- 10) Devitt, J. E., Samuels, P. B., Pirozynski, W. J. and Webster, D. R.: Amer. J. Path. **30**, 391 (1954)
- 11) Mayeda, H.: Jap. J. Pharmacol. **3**, 62 (1953); **3**, 73 (1954)
- 12) Zahl, P. A. and Nowak, A. Jr.: Stain Tech. **24**, 185 (1949)
- 13) Riley, J. F.: J. Path. Bact. **65**, 461 (1953)
- 14) Lehner Erg. Anat. **25**, 67 (1924)
- 15) Larson, L. G. and Sylvén, B. Cancer Res. **7**, 676 (1947)
- 16) Jorpes, J. E.: Heparin in the Treatment of Thybomosis 2nd ed. Oxford Univ. Press, London (1946)
- 17) Riley, J. F.: Science **118**, 332 (1953)
- 18) Riley, J. F.: J. Physiol. **120**, 528 (1953)
- 19) Bhattacharya, B. K. And Lewis, G. P.: Brit. J. Pharmacol. **11**, 411 (1956)
- 20) Sjoerdsma, A., Waalkes, T. P. and Weissbach, H.: J. Pharmacol. **122**, 69A (1958)
- 21) Jaques, L. B. and Waters, E. T.: J. Physiol. **99**, 454 (1941)
- 22) Rocha e Silva, M.: Brit. med. J. **1**, 779 (1952)
- 23) Mota, I., Junqueira, L. C. U., Beraldo, W. T. and Ferri, A. G.: Nature, Lond. **173**, 547 (1954)
- 24) Mota, I.: Brit. J. Pharmacol. **12**, 453 (1957)
- 25) MacIntosh, F. C. and Paton, W. D. M.: J. Physiol. **109**, 190 (1946)
- 26) Norton, S.: Brit. J. Pharmacol. **9**, 494 (1954)

- 27) Fawcett, D.W.: J. exp. Med. 100, 217 (1954)
- 28) Riley, J.F. and West. G.B.: Arch. int. Pharmacodyn. 102, 204 (1955)
- 29) Riley, J.F. and West. G.B.: J. Path. Bath. 69, 269 (1955)
- 30) Norton, S. and de Beer, E.J.: Arch. int. Pharmacodyn. 102, 352 (1955)
- 31) Mota, I. and Vugman, I.: Brit. J. Pharmacol. 11, 304 (1956)
- 32) Junqueira, L. C. U. and Beiguelman, B. Texas Rep. Biol. Med. 13, 69 (1955)
- 33) Paff, G.H. and Mergenthaler, D.: Anat. Rec. 121, 579 (1955)
- 34) Smith, D.E. and Lewis, Y.S.: J. Biophysic. Bioch. Cytol. 3, 9 (1957)
- 35) Irino, S.: Acta Med. Okayama 12, 93 (1958)
- 36) Compton, A.S. Amer. J. Anat. 91, 301 (1952)
- 37) Holmgren, H.: Z. wiss. Mikr. 55, 419 (1938)
- 38) Sanuki, K.: Jap. J. Pharmacol. 6, 69 (1957)
- 39) 上村之雄・日本薬理学雑誌 53, 836 (1957)
- 40) 田坂賢二・岡山医学会雑誌 69, 2853 (1957)
- 41) 近藤和二: 第15回日本薬理学会近畿部会記事 (1958)
- 42) Julén, C., Snellman, O. and Sylvén, B.: Acta physiol. scand. 19, 289 (1949)
- 43) Köksal, M.: Nature, Lond. 172, 733 (1953)
- 44) West. G.B.: Riley, J. F., Pharmacol. Rev. 7, 267, 1955 による.
- 45) Grossberg, A.L. and Garcia-Arocha, H.: Science 120, 762 (1954)
- 46) 山本 孝: 第15回日本薬理学会近畿部会記事 (1958)
- 47) Yamasaki, H. and Tasaka, K.: Acta Med. Okayama 11, 290 (1957)
- 48) 佐貫和正, 入野昭三, 河本昭二郎: 日本薬理学雑誌 52, 157 (1955)

附 図 写 真 説 明

- No. 1. マウス皮膚肥満細胞(無処置). 全層伸展標本, Methylene blue 染色, $\times 350$, 細胞の輪廓平滑, 顆粒は密で濃染, 核は空白にみえる.
- No. 2. マウス同. $\times 350$, 塩酸 Sinomenine 200 mg/kg 静注 3 時間後, 肥満細胞の膨化腫大 (形態 2) と一層進んだ崩壊への段階的の変化 (形態 3) がみられる. 血管の拡張をみる.
- No. 3. マウス同. $\times 350$, 塩酸 Sinomenine 200 mg/kg 静注 3 時間後, I 型及び II 型細胞 (Riley) のどちらにも崩壊がみられる.
- No. 4. マウス同. $\times 350$, 塩酸 Lycorine 400 mg/kg 静注 3 時間後, 細胞腫大膨化, 細胞境界が崩れかけてその一部から顆粒の脱出をみる.
- No. 5. マウス同 (無処置). $\times 550$, 顆粒の識別ができる. 血管内の顆粒は塩基性酢酸鉛固定によつて生じたもの.
- No. 6. マウス同 $\times 550$, 塩酸 Sinomenine 200 mg/kg 静注 3 時間後の崩壊像. 顆粒間隙の離開著明.
- No. 7. マウス同 (無処置). $\times 350$, 人工的崩壊像 (形態 4). この場合細胞は腫大, 膨化, 顆粒間隙の離開がなく, 顆粒はこの例では凝集している.
- No. 8. マウス同 (無処置). $\times 350$, 人工的崩壊像 (形態 4). 上と同様であるが, 細胞は細長くのび, 顆粒がその長軸方向に砂をなげたように散乱している. 標本製作時に水平方向への器械的圧力の加わつた様子がうかがわれる.
- No. 9. ラット腸間膜肥満細胞 (無処置). 伸展標本, Toluidine blue 染色, $\times 80$.
- No. 10. ラット同. $\times 80$, 塩酸 Sinomenine 200 mg/kg 静注 10 分後死のラット, 無処置の場合 (写真 9) と比較して細胞の腫大, 膨化, 境界の消失, 顆粒の周囲への氾濫 (細胞崩壊) と毛細血管の拡張がみられる. 原色では Metachromasia が著明.
- No. 11. ラット大網肥満細胞 (無処置). 伸展標本, Toluidine blue 染色, $\times 80$, 乳斑 (Milkspot) における肥満細胞の集積の状態を示す.
- No. 12. ラット同. $\times 80$, 塩酸 Sinomenine 200 mg/kg 静注 8 分後死のラット, 血管周囲及び乳斑部の細

- 胞の崩壊像。原色では Metachromasia 著明。
- No. 13. ラット同 (無処置), $\times 350$, 顆粒は密で充実し, 濃染, 細胞境界円滑, 鮮明, 長楕円形の I 型細胞がならんでいる。
- No. 14. ラット同, $\times 50$, 塩酸 Sinomenine 200 mg/kg 静注 8 分後死のラット, I 型及び II 型細胞 (Riley) と同強度の崩壊を示している, 原色では崩壊細胞は著しく metachromatic である。
- No. 15. ラット同, $\times 350$, 塩酸 Sinomenine 20 mg/kg 静注 10 分後死のラット, 著明な崩壊がみられる, 細胞内に空胞の形成がみられる。
- No. 16. ラット同, $\times 350$, 塩酸 Sinomenine 200 mg/kg 静注 2 時間後のラット, この例では崩壊は一部の細胞にのみみられる。
- No. 17. ラット皮下結合組織肥満細胞 (無処置), 伸展標本, Toluidine blue 染色, $\times 350$,
- No. 18. ラット同, $\times 350$, 塩酸 Sinomenine 200 mg/kg 静注 2 時間後のラット, 細胞の腫大と顆粒の膨化及び間隙離開, 顆粒の細胞周囲への瀰漫性の脱出がみえる, metachromatic,

Disruption of the Tissue Mast Cells by Sinomenine and Some Other Substances Injected into Mice and Rats

By

Shojiro KAWAMOTO

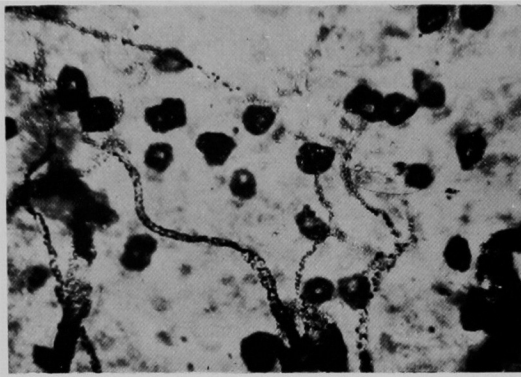
Department of Pharmacology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Hidemasa Yamasaki)

Mast cells of the skin and omentum of mice, and of the omentum, mesenterium and subcutaneous tissues of rats were fixed and stained with a modified method of Zahl-Nowak's (1949) and with Riley's (1953) method, taking care to avoid artefact as much as possible. For statistical analysis of the disruptive changes of the cells after the drug administration, the morphologic changes were divided into three or four grades and the percentage was determined of those cells undergoing morphologic change. The disruption by artefact could easily be distinguished.

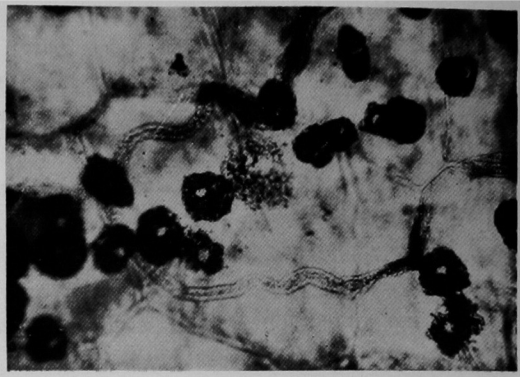
After intravenous or subcutaneous injection of a definite quantity of sinomenine, a histamine liberator (Mayeda, 1953), disruption of various grades occurred and metachromatic change or decoloration of the granules was also observable in the mast cells of the skin of mice and of the omentum and mesenterium of rats. Statistically this disruption was highly significant. Such morphologic changes occurred equally both in what Riley (1953) calls Type-I and Type-II mast cells. It required a certain length of time before mast cells reached the maximum disruption after the drug administration.

In the omentum of mice and in the subcutaneous tissues of rats the mast-cell disruption by sinomenine was statistically not significant. This may be partly due to relatively more artefact in the preparation of these tissues. Previous injection of neoantergan partially inhibited the disruption of mast cells by sinomenine. Quinine and lycorine disrupted the mast cells of mouse skin just as sinomenine, while emetine even in the lethal dose showed no effect. The author discussed on the mechanism of the mast-cell disruption and histamine release.

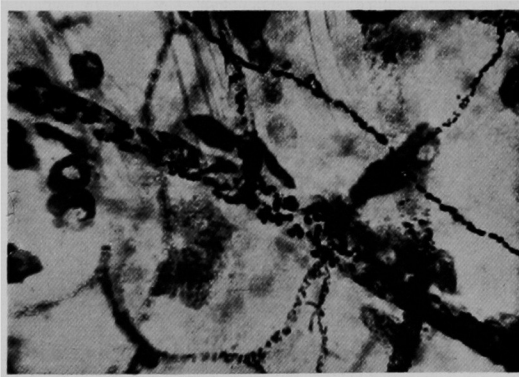
河本論文附図



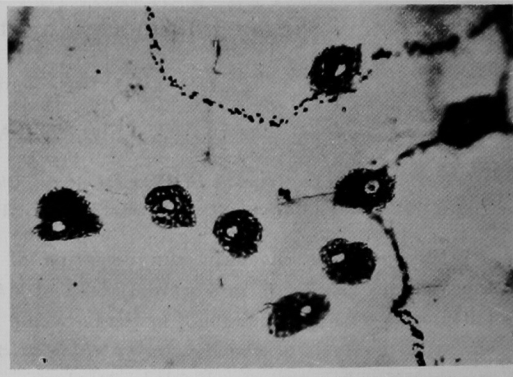
No. 1



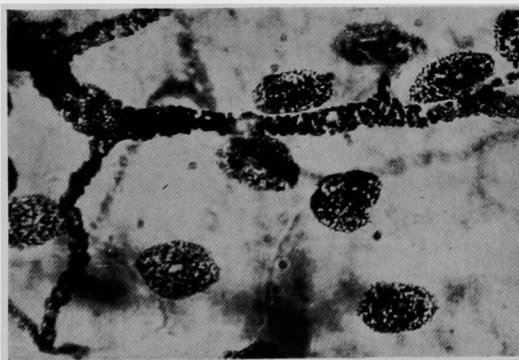
No. 2



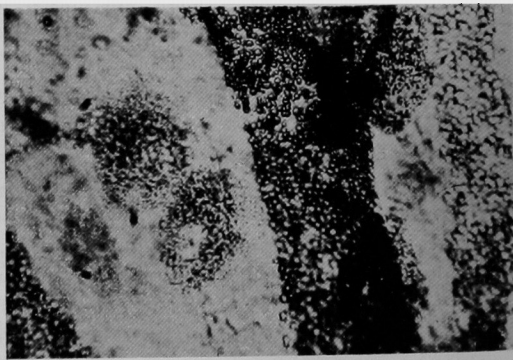
No. 3



No. 4

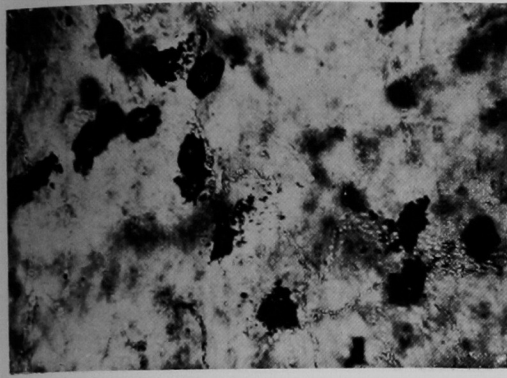


No. 5

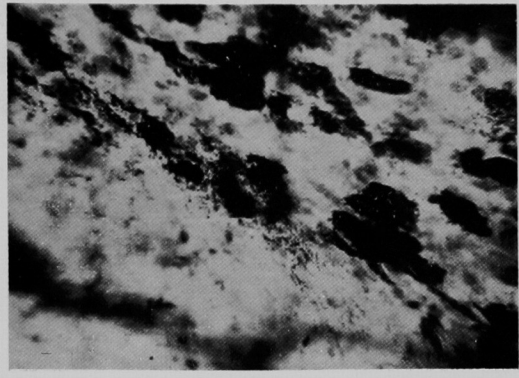


No. 6

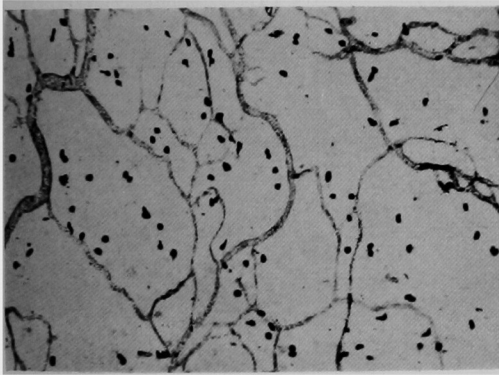
河本論文附図



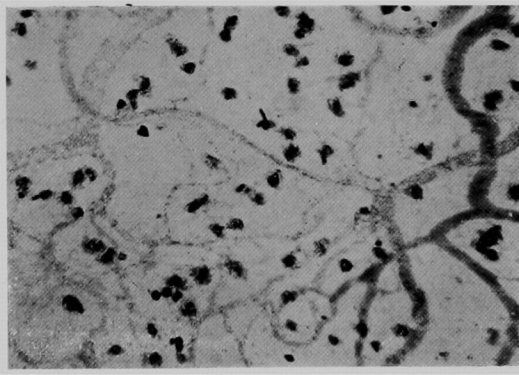
No. 7



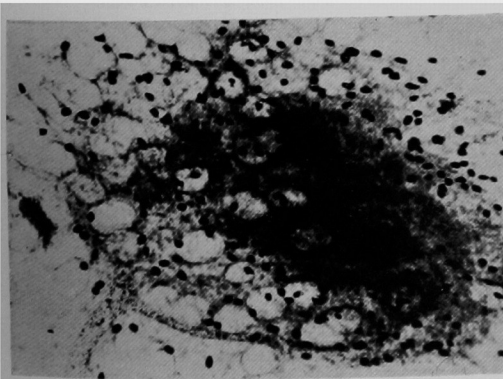
No. 8



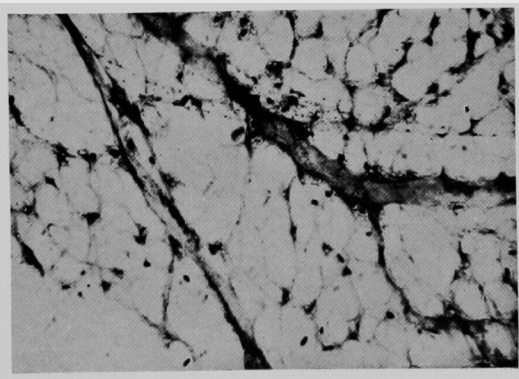
No. 9



No. 10

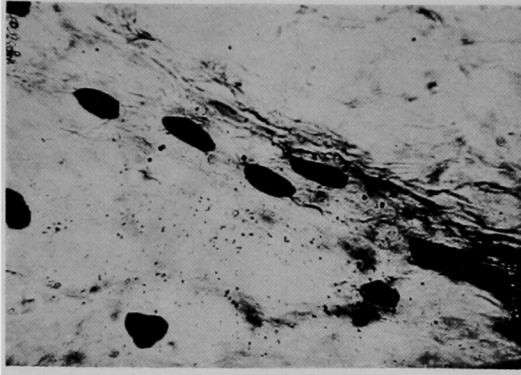


No. 11

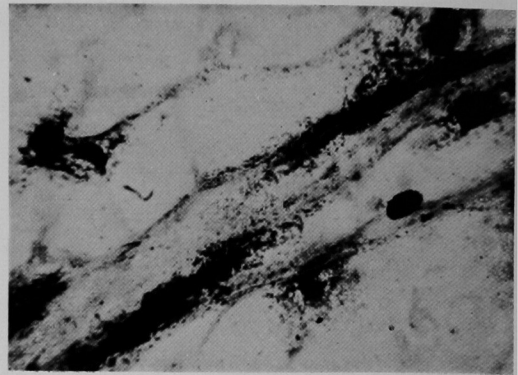


No. 12

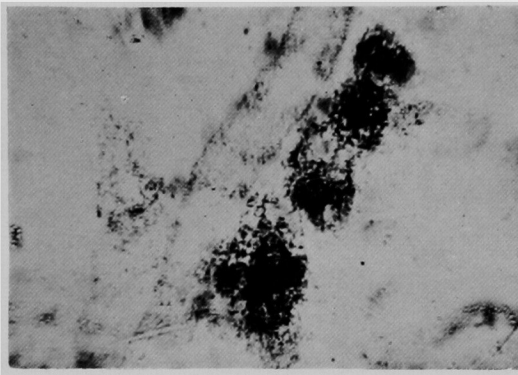
河本論文附圖



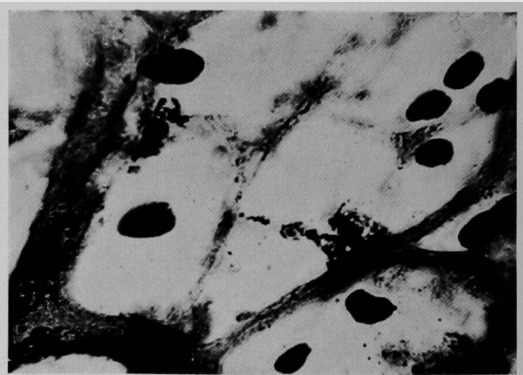
No. 13



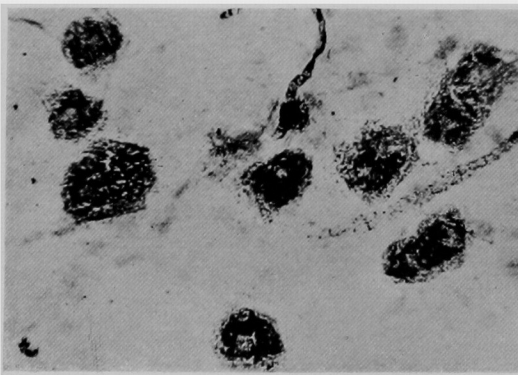
No. 14



No. 15



No. 16



No. 17



No. 18