

パラングリオンに於ける カテコールアミンに関する組織化学的研究

第I編 動物実験

京都大学医学部外科学教室第二講座（指導：木村忠司教授）

仲 田 能 孝

（原稿受付：昭和38年1月10日）

HISTOCHEMICAL STUDIES ON CATECHOLAMINE WITH REFERENCE TO PARAGANGLIA

PART I ANIMAL EXPERIMENTS

by

YOSHITAKA NAKATA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. CHUJI KIMURA)

In man, the paraganglia (i. e. the extra-adrenal collections of chromaffin cells) are commonly known as the “organs of ZUCKERKANDL” in the foetus and newborn infant, and have generally been accepted to be degenerated and disintegrated in earlier childhood. On the other hand, existence of the paraganglia in adult man has recently been reported (Coupland, 1954). Thus the questions arise as to whether the paraganglia may be some other source of catecholamine than the adrenal medulla and adrenergic nerve fibres, and whether they may be a tissue of origin from which pheochromocytoma in extra-adrenal sites arises.

In the present report, the experimental studies on catecholamine with reference to the paraganglia were undertaken, mainly with rabbits by using histochemical methods, to investigate function of the paraganglia. As histochemical methods, the HILLARP & HÖKFELT's histochemical technique for the selective demonstration of noradrenaline was partially modified and for the simultaneous histochemical demonstration of both adrenaline and noradrenaline the classical chromaffin reaction was used.

The results were summarized as follow.

A. With rabbits

1. Cytological demonstration of catecholamine and distribution of the “noradrenaline cells” in the paraganglia

In the paraganglia (which formed an elongated strip extending down the pre-aortic region) the numerous “noradrenaline cell complexes” were demonstrated, whereas in the adrenal medullae these cells were scarcely observed (the continuity of the paraganglia with the adrenal medullae was observable) (Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4, Fig. 10, Fig. 11 and Fig. 13). It was revealed by comparing the percentage of the pigment forming

cells that the chromaffin cells of the paraganglia were mainly the specific “noradrenaline cell complexes” (control group in Table 3).

2. Secretory activity of the paraganglia

a) Under insulin induced hypoglycemia (Table 1)

In the paraganglia neither significant difference in the percentage of the pigment forming cells nor appreciable change in the intensity of the pigment reaction by any of the two histochemical techniques was observed between the hypoglycemia group and the controls, while in contrast to this, in the adrenal medullae marked reduction of the pigment formation by the chromaffin reaction was observed in all cases (Fig. 5, Fig. 6 and Fig. 7).

b) Under acute nicotinismus (Table 2)

No appreciable change of the histochemical pictures was observed in the paraganglia and the adrenal medullae.

3. Is hypertrophy of the paraganglia caused by bilateral adrenalectomy or by prolonged treatment with nicotine ?

Of the following three groups (Table 3) : a) adrenalectomized group (about three months after the bilateral adrenalectomy), b) prolonged nicotine-treated group (injected subcutaneously 5 to 25 mg nicotine daily for about 7 months) and c) control group. There was a significant difference in the size of the paraganglia between the prolonged nicotine-treated and control group, whereas no significant difference between the adrenalectomized and control group was observed (Table 3 and Fig. 2). Neither significant difference in the percentage of the pigment forming cells in the paraganglia nor appreciable change in the intensity of the pigment reaction was observed among the groups (Fig. 3 and Fig. 4).

B. With cats and dog

The numerous “noradrenaline cells” were demonstrated in the paraganglia (which formed strips extending down the pre-aortic region) (Fig. 12, Fig. 14 and Fig. 15).

These results suggest that the paraganglia containing mainly the “noradrenaline cell complexes” are functionally independent of the adrenal medullae storing mainly adrenaline, notwithstanding their common chromaffinity and morphological similarity.

目 次

I 緒 言	細胞”の分布
II 実験材料並びに実験方法	2 バラガングリオン分泌活動性
1 実験材料	a) インシュリン低血糖下に於ける
2 カテコールアミンの顕微鏡的組織化学的証明法	b) 急性ニコチン中毒下に於ける
a) 沃素酸カリ法 (Hillarp 氏変法)	3 両側副腎摘出により、或はニコチン少量持続投与によりバラガングリオンは肥大するか？
b) クロム親和反応 (Henle氏変法)	IV 総括並びに考察
III 実験成績	V 結 語
1 バラガングリオンに於けるカテコールアミンの組織化学的証明並びに“ノルアドレナリン	参 考 文 献

I 緒 言

Kohn (1903)²⁶⁾²⁷⁾ によりパラガングリオン (Paraganglia) と名付けられた副腎外クロム親和細胞群は、家兎、猫、犬等の動物に於いては容易に見出され、亦終生存続するのであるが、人間に於いては胎児、新生児の“Zuckerlandl 器官”³⁶⁾³⁷⁾ として古くから知られており、亦これはすでに幼児期に変性、退化²³⁾²⁴⁾²⁵⁾³⁷⁾ してしまうものと一般に考えられて来た。

所が最近 Coupland⁶⁾ により、成人に於いてもパラガングリオンは必ず存在する(腹腔動脈並びに上腸間膜動脈起始部附近に)ことが報告され、亦成人に於ける副腎外クロム親和組織の総量は幼児期初期のそれに匹敵するであろうと推定されている。

ここに於いて、副腎髄質及びアドレナリン性神経以外のカテコールアミンの貯蔵、分泌場所として、或は褐色細胞腫の副腎外の²⁾¹⁸⁾ 発生母地等としてパラガングリオンについて再検討が加えられるのは意義あることと思われる。本研究の第1編に於いては、組織化学的方法によりパラガングリオンの機能を追究すべく動物実験を試みた。

II 実験材料及びに実験方法

1 実験材料

家兎19匹、猫2匹及び犬1匹が用いられた。

これら実験動物は、処置後或は未処置のまま、静脈麻酔(ネブタール30mg/kg体重)下で開腹され、腹部大動脈を含むその周囲の後腹膜組織が、腹腔動脈起始部の上方より総腸骨動脈分岐部の高さまで、すみやかに採取され、実験材料として直ちにカテコールアミンの証明に供された。

2 カテコールアミンの顕微鏡的組織化学的証明法

最近、カテコールアミンの組織化学の分野では Eränkö の研究、Hillarp & Hökfelt の研究などが次々と発表され、組織化学的にもノルアドレナリンとアドレナリンとの関係が明らかにされているが、本研究に於いては、選択的にノルアドレナリンを証明する方法として Hillarp 氏法の変法が用いられ、総カテコールアミン(アドレナリン並びにノルアドレナリン)を証明するにはクロム親和反応が用いられた。

a) 沃素酸カリ法 (Hillarp氏変法)¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾

i. 新鮮組織を10%沃素酸カリウム(KIO_3)水溶液に48時間浸漬。ii. 10%中性フォルマリンで24時間固定。iii. パラフィン切片作製(パラフィン浸漬、56°~

58°C, 30分間)。iv. 対照核染色(ケルンエヒトロート或はヘマトキシリン)。v. 脱水、キシロール、バルサム封入。

所見：反応陽性部は黄褐色。選択的にノルアドレナリンを示す。

Hillarp 氏の原法では上記操作中のiii. に於いて凍結切片作製が行われているが、本研究に於いてはここでパラフィン切片作製法が用いられ、パラガングリオンの如き小器官の切片を得るに容易ならしめた。パラフィン包埋過程が陽性物質(黄褐色色素)に影響を与えるか否かを検索するために、猫の副腎及び家兎のパラガングリオンを用い、クロロフォルム並びにパラフィンに浸漬する時間を種々変えたパラフィン切片標本と、凍結切片標本との比較が行われた。非常に長い時間(96時間~144時間)パラフィンに浸漬された標本では、図8及び図9に見られる程度の色素反応の減弱が認められるが、短時間(30分~60分)パラフィンに浸漬された標本では、凍結切片標本と比較して、色素反応の強さに認め得る程度の変化はない。従つて、パラフィンに浸漬する時間を短くし(30分~60分)且一定にするならば、一般的な証明目的のために Hillarp 氏沃素酸カリ法に於いてパラフィン包埋法を用いることは許されてよい。

b) クロム親和反応 (Henle氏変法)¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²⁹⁾³⁰⁾

i. 新鮮組織を5%重クロム酸カリ水溶液9容と5%クロム酸カリ水溶液1容との混液に48時間浸漬。ii. 10%中性フォルマリンで24時間固定。iii. パラフィン切片作製(パラフィン浸漬、56°~58°C, 30分間)。iv. 対照核染色(ヘマトキシリン或はケルンエヒトロート)。v. 脱水、キシロール、バルサム封入。

所見：反応陽性部は黄褐色(沃素酸カリ法よりやや濃い)。総カテコールアミン(アドレナリン並びにノルアドレナリン)を示す。

III 実験成績

1 パラガングリオンに於けるカテコールアミンの組織化学的証明並びに“ノルアドレナリン細胞”¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾の分布

先ず家兎について上記クロム親和反応及び沃素酸カリ法を各々用いて検索すると、パラガングリオンが、例外なく腹部大動脈前壁に沿つて上腸間膜動脈起始部附近より下腸間膜動脈起始部附近に至る長い帯状をなして褐色に染まっているのを、肉眼的に容易に認めることが出来る(図10及び図11)。これを顕微鏡的に

観察すると、大動脈前組織中に細胞質及び核に褐色の色素形成を来した細胞の集合体があり、これは全体として1つの薄い被膜を有する。これら褐色細胞群は毛細血管網を伴って索状に配列している(図3、図4及び図13)。

バラガングリオン中のクロム親和細胞群に“ノルアドレナリン細胞”がどの程度の割合で含まれているかを調べるために、クロム親和反応による標本と沃素酸カリ法による標本との間に於いて、バラガングリオンの色素親和細胞含有率(全細胞数に対する色素親和細胞数の百分率)の比較が行われた。色素親和細胞含有率は、表3の対照群の部に示された如く、クロム親和反応では53%±5.5、及び沃素酸カリ法では50.5%±6であり、両者間に有意の差は認められない。

バラガングリオンと副腎髄質との組織学的連続性は成熟家兎に於いても認められるが、特に幼若家兎では明らかに認められる(図1、図2及び図10)。沃素酸カリ法による標本ではバラガングリオンが反応陽性を示すにもかかわらず副腎髄質は反応陰性を示しており、その反応により両者の境界を識別し得る程であるが(図2)(成熟家兎についても同様に髄質中には沃素酸

カリ法陽性細胞は殆んど認められない)、他方クロム親和反応による標本では両者が共通の反応陽性を示している(図1)。

次に、猫及び犬について沃素酸カリ法を用いて検査すると、バラガングリオンは家兎の場合と同様に、肉眼的には腹部大動脈前壁に沿った帯状物として(図12)、顕微鏡的には沃素酸カリ法陽性細胞を多数含む有被膜体として認められる(図14及び図15)。

2 バラガングリオンの分泌活動性

バラガングリオンの分泌活動性が次の2条件下に於いて組織化学的に追究された。

a) インシュリン低血糖下に於ける

程度の差のある分泌活動性に対応した組織化学的像を得るために、表1に示された如く家兎5匹について各々異つた量のインシュリン皮下注射後の異つた時間に標本が採取され、カテコールアミンの証明に供された。

バラガングリオンに於いては、色素親和細胞含有率はインシュリン低血糖群50.8%±3.3(表1)、及び対照51.5%±3.5(表3)であり、両者間に有意の差は認められない。亦全例に於いて、対照と比較して、色素

Table 1 Group under insulin induced hypoglycemia

Rabbit No.	Sex	Treatment		Histochemical method		Percentage of pigment forming cells in paraganglia	
		Body wt. (kg)	Intervals after the first injection	Doses of insulin (subcutaneous injection)	Chromaffin reaction	Potassium iodate method	
4	M.	1.5	5 I.U. per kg body wt. 4 hours,	the same doses	paraganglia		In the greater part of the medullae the chromaffin reaction disappears
			10 hours,	was sacrificed	adrenals	51 (%)	
10	M.	1.5	5 I.U. per kg body wt. 3 hours,	the same doses	paraganglia		cf. Fig. 5 and 6
			8 hours,	was sacrificed	adrenals	51	
46	F.	1.7	3 I.U. per kg body wt. 4 hours,	the same doses	paraganglia		In the medullae the chromaffin reaction is reduced
			8 hours,	the same doses	adrenal	adrenal	
			12 hours,	was sacrificed		impossible to calculate because of wrong contrast staining	
47	M.	1.3	2 I.U. per kg body wt. 4 hours,	the same doses	paraganglia		In the medullae the chromaffin reaction is markedly reduced
			8 hours,	the same doses	adrenal	adrenal	
			12 hours,	was sacrificed		53	
49	F.	2.4	4 I.U. per kg body wt. 3 hours,	the same doses	paraganglia		cf. Fig. 7
			7 hours,	was sacrificed	adrenals	48	

反応の強さに認め得る程度の変化はない(図6及び図7)。

他方副腎髄質に於いては、全例に於いてクロム親和反応は著明に減弱しており、或は殆んど陰性化している部分も認められる(図5及び図7)。

b) 急性ニコチン中毒下に於ける

表2に示された如く、家兎6匹について各々異つた量のニコチン皮下注射後の異つた時間に標本が採取され、カテコールアミンの証明に供された。

パラガングリオンに於いては、色素親和細胞含有率はニコチン群 $51.0\% \pm 3.0$ (表2)であり、対照との間に有意の差は認められない。亦1例(やや減弱)を除き他の例では、色素反応の強さに認め得る程度の変化はない。

他方副腎髄質に於いても、クロム親和反応による組織像に認め得る程度の変化はない。

3 両側副腎摘出により、或はニコチンの少量持続投与によりパラガングリオンは肥大するか？

家兎が次の如く3群に分けられた(表3)。

a) 両側副腎摘出群(12匹)：体重1.5kg～1.7kgの雄家兎について先ず右副腎が摘出され、その後2週間目に左副腎が摘出された。その後約3ヵ月間飼育された家兎(家兎は必ず副副腎皮質組織 accessory cortical tissue を有するので、両側副腎摘出により死亡することはない)より標本が採取された。

b) ニコチン少量持続投与群(12匹)：体重1.3kg～1.5kgの雄家兎に、先ず1日量5mgより始め、40日目ごとに5mgづつ増量され、160日目以後には1日量25mgのニコチンが、約7ヵ月間に亘つて連続皮下注射された。その後1週間投与が休止された家兎より標本が採取された。

c) 対照(12匹)：体重2.0kg～2.8kgの成熟家兎(a及

Table 2 Group under acute nicotinism

Rabbit No.	Sex	Treatment		Histochemical method		Percentage of pigment forming cells in paraganglia	
		Body wt. (kg)	Intervals after the first injection	Doses of nicotine (subcutaneous injection)	Chromaffin reaction	Potassium iodate method	
5	M.	2.2	1 hour , 2 hours , 2.5 hours ,	10 mg 5 mg 5 mg was sacrificed	adrenals	paraganglia	(%) 51
6	F.	1.8	1 hour , 2 hours , 2.5 hours ,	10 mg 10 mg 10 mg was sacrificed	adrenals	paraganglia	49
31	F.	1.5	40 minutes ,	25 mg was sacrificed	adrenals	paraganglia	55
36	M.	1.5	1 hour , 1.5 hours ,	20 mg 10 mg was sacrificed	adrenals	paraganglia	impossible to calculate because of wrong contrast staining
11	M.	1.9	5 mg every 40 minutes, twelve times. 30 minutes after the last injection, sacrificed			paraganglia	49
42	M.	2.0	6 mg every 40 minutes, ten times. 10 minutes after the last injection, sacrificed			paraganglia	51

Table 3 Adrenalectomized group, prolonged nicotine-treated group and control group

Rabbit No.	Body weight (kg)		Treatment	Histochemical method	Cross section of paraganglia		Percentage of pigment forming cells in paraganglia	
	before treatment	after treatment			Longitudinal diameter	Latitudinal diameter		
2	2.8		None (controls)	Cr	0.12 (mm)	0.68 (mm)	58 (%)	Fig. 3 Fig. 13
3	2.3			I	0.15	1.46	45	
23	2.0			Cr	0.08	0.69	52	
26	2.0			Cr	0.15	0.68	52	
35	2.3			I	0.18	1.04	49	
38	2.3			Cr	0.13	1.01	50	
43	2.4			I	0.16	1.32	55	
44	2.5			I	0.15	0.88		
45	2.4			I	0.15	0.62	54	
48	2.1			Cr	0.18	0.72		
50	2.4			I	0.16	1.03	57	
51	2.2			I	0.09	0.40	43	
7	1.5	2.1	Bilateral adrenalectomy	I	0.16	0.59	52	
12	1.6	2.1		I	0.11	0.92		
13	1.6	2.0		I	0.12	1.51	55	
21	1.5	1.9		I	0.11	0.57	54	
22	1.6	2.0		Cr	0.12	1.33	44	
30	1.5	1.9		Cr	0.13 (0.10)	0.68 (0.35)	52	
32	1.7	2.3		I	0.20	0.75		
33	1.7	2.0		I	0.14 (0.17)	0.30 (0.91)	51	
34	1.7	2.2		I	0.14	0.74	49	
37	1.7	2.3		I	0.18	1.97	48	
39	1.7	2.1		I	0.15	0.49	53	
40	1.6	2.1		I	0.18	1.02	46	
8	1.4	2.3	Prolonged treatment with nicotine	I	0.18	2.23	54	Fig. 4 Fig. 11
9	1.3	1.7		Cr	0.14	1.39	49	
14	1.4	2.1		I	0.19	1.08	50	
15	1.3	1.8		I	0.20	0.67	58	
16	1.5	2.3		I	0.12	2.03	51	
19	1.4	1.8		I	0.12	1.17	55	
20	1.5	2.1		I	0.12	0.97	54	
24	1.5	2.2		I	0.15	2.35	43	
25	1.4	2.0		I	0.16	0.59	56	
27	1.3	1.9		I	0.17	0.77	49	
28	1.5	2.2		I	0.15	1.18		
29	1.3	1.1		I	0.22	0.93		

びb群も処置終了後は成熟家兎となるため)より標本が採取された。

以上3群合計36匹の各々について、バラガングリオンの幅が最大と思われる部分に於いて、大動脈軸に垂

直面のバラガングリオン横断標本が作製された(前述の如く、バラガングリオンは例外なく腹部大動脈前壁に沿つて長い帯状をなしている)。これら横断面(略、楕円形～紡錘形)の縦径並びに横径が顕微鏡写真的に

測定された結果は表3に示された如くである。これら横断面の面積（近似値：縦径×横径）の値をもつて、各々のパラガングリオンの大きさが代表されると仮定し、各群間の標本値（縦径×横径）の推計学的比較が試みられた所、a～c 群間には有意の差は認められないが、b～c 群間には有意の差が認められる（即ち、b 群パラガングリオンの肥大、図11）。

色素親和細胞含有率は、表3に示された如くa群50.7%±2.7、b群51.9%±3.1及びc群51.5%±3.5%であり、その相互間に有意の差は認められない。亦各群間の色素反応の強さにも認め得る程度の変化はない。

IV 総括並びに考察

副腎外クロム親和細胞群はKohn (1903)²⁶⁾²⁷⁾によりパラガングリオン (Paraganglia) と名付けられたが、これより以前に、すでに Stilling (1890)³³⁾ により家兎、猫及び犬の腹部交感神経叢中に、亦 Zuckerkandl (1901)³⁶⁾ により人間胎児の下腸間膜動脈起始部附近に於いて、各々観察されていた。Zuckerkandl 器官のエキスがアドレナリン様作用を示すこともすでに同時期の頃 Biedl & Wiesel (1902)¹⁾ により証明されていたのであるが、この器官が幼児期に変性、退化することが報告され²³⁾²⁴⁾²⁵⁾、従つて成人に於いては最早パラガングリオンは発見出来ないものと一般に考えられて来たためか、その後は最近に至るまでパラガングリオンについては殆んど顧みられてない。

最近になつて、Coupland (1954)⁶⁾ により成人にもパラガングリオンは存在することが報告され、West 等³⁴⁾³⁵⁾ により新生児の Zuckerkandl 器官中の昇圧アミンは主にノルアドレナリン（アドレナリンに対して）に由来するものであり、亦胎児のそれは全くノルアドレナリンのみに由来するものであると云う薬理学的報告もなされ、そして亦 Coupland⁹⁾ により幼若家兎のパラガングリオン中の昇圧アミン活性はノルアドレナリンのみに由来するものであると報告されているが、パラガングリオン中のノルアドレナリンに関して顕微鏡的組織化学的に検索を試みた報告は見当らない。

実験成績第1節に於いては、先ず家兎、猫及び犬のパラガングリオン中の細胞内にノルアドレナリンが顕微鏡組織化学的に証明され、次に家兎についてはクロム親和反応（アドレナリン並びにノルアドレナリンを同時に示す）による標本と沃素酸カリ法（選択的にノ

ルアドレナリンを示す）による標本との間でその色素親和細胞含有率を比較することにより、パラガングリオン中のクロム親和細胞群は、副腎髄質中のそれとは全く対照的に、主に“ノルアドレナリン細胞群” (the specific “noradrenaline cell complexes”, Hillarp & Hökfelt)¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾ のみであろうと云うことが明らかにされた。

かくの如く、副腎外クロム親和細胞群は副腎髄質に比し“ノルアドレナリン細胞”の含有率が非常に高いと云う実験成績は、副腎以外の部位から発生した褐色細胞腫は副腎から発生したそれに比しノルアドレナリンの含有比が高いと云う臨床的観察や⁷⁾¹⁶⁾、或は副腎から発生した褐色細胞腫そのものがすでに副腎髄質に比しノルアドレナリンを多く含んでいると云う事実等と共に、副腎髄質の皮質に対する発生学的関係とノルアドレナリン対アドレナリンの関係との間に何か共通する問題がかくされていることを思ひしめる。すでに Kohn (1930)²⁸⁾ により、副腎皮質から髄質に流入する静脈血が髄質クロム親和細胞の機能を促進し、パラガングリオンはこの様な特殊な血行を有しないがために幼児期早期に退化してしまうのではないかと推論されているが、最近の Bülbring & Burn³⁾ によるノルアドレナリンの副腎灌流の実験、並びに Shepherd & West³¹⁾ による種々の動物に於ける副腎髄質中のアドレナリン含有率と皮質と髄質との体積比との間に相関関係が存在するとの観察などは、ノルアドレナリンからアドレナリンへの生成機序（メチル化）に副腎皮質が関与する可能性を示唆している。

この様な仮説に顕微鏡組織化学の見地から支持を与えるものとして、著者の図2は注目に値するものである（ノルアドレナリン反応陽性—陰性部の境界と、パラガングリオン、副腎髄質及び皮質との相互関係を見よ）。

パラガングリオンはそのカテコールアミンの貯蔵濃度、その内分泌腺性の構造、その交感神経節前線維による神経支配²²⁾ 等から推して、カテコールアミン特にノルアドレナリンの有力な貯蔵、分泌場所と考えられるが、実際の分泌活動性を証明しようと試みた報告はない。

実験成績第2節に於いては、パラガングリオンからの分泌の直接的な証明は得られなかつたけれども、インシュリン投与例の成績から分る如く、パラガングリオンと副腎髄質とは、共通のクロム親和性を有するにもかかわらず、互に異つた独自の分泌活動性を示すこ

とが明らかにされた。亦これらの成績と第1節のそれとを参照すれば、最近副腎髄質について報告されているノルアドレナリンとアドレナリンとが各々相異なる特異な細胞に於いて貯蔵され、分泌されると云う見解^{20) 9) 13)}は、広くクロム親和細胞系全体についても云えるのではないかと考えられる。

実験成績第3節の両側副腎摘出群の結果については副腎摘出後も実際にパラガングリオンの大きさは変らなかった(推計学的に有意の差がないと云う結果からは“実際上の差が存在しない”とは必ずしも結論し得ないが)から、次の如くに推定される：i) パラガングリオンと副腎髄質とは機能的に互に独立した器官であるがため、髄質に対するパラガングリオンの代償性肥大が起らなかった、ii) クロム親和組織そのものが、個体のまだ比較的幼若な時期に、すでにその成長を停止してしまうと云う性質を有しているがため、パラガングリオンでその増生が起らなかった。—i) の考へ方は、(すでに実験成績第1節及び第2節からも示唆されるが)、ノルアドレナリンとアドレナリンとは生産される細胞系統が別個であるばかりでなく生理学的にも相互に独立し2元的な機能を果していると云う近年の一般的、基本的な考え^{15) 16)}と一致するものであり、ii) の考え方は、すでに古くから観察されている事実⁸⁾に基づくものである。

副腎髄質については、すでに Eränkö^{11) 13)}により、ニコチンを1回だけ投与した場合、副腎髄質(ラツテ)中のノルアドレナリンが選択的に失われ、これと共にノルアドレナリンの主な担体である螢光性髄質細胞群(“ノルアドレナリン細胞群”と同種¹⁴⁾)の螢光性及びクロム親和性物質が失われ、亦ニコチンを少量持続投与した場合、ノルアドレナリンが増量し螢光性髄質細胞群の増生を伴って髄質が肥大すると報告されているが、本研究に於いてはパラガングリオンについて、これの追試が試みられた(第2節も参照)。第3節のニコチン少量持続投与の結果からは、このパラガングリオンの肥大が果して機能亢進を伴っているかどうかを判定することは出来ないけれども、この結果は、パラガングリオン(主に“ノルアドレナリン細胞”のみを含む)の機能亢進性病態が存在するかもしれないと云ふ一つの課題を与えるものである。

以上、実験成績及び諸考察を総括するならば、パラガングリオンは主に“ノルアドレナリン細胞群”のみを含んでおり、組織学的には副腎髄質と類似した構造及び共通のクロム親和性を有しているけれども、機能

的には副腎髄質のアドレナリン分泌性とは可なり分化独立した内分泌腺であると考えられる。

Ⅱ 結 語

パラガングリオン(副腎外クロム親和細胞群)の機能を追究せんがため、主にパラガングリオンに於けるカテコールアミンについて組織化学的、実験的研究を試みた。ノルアドレナリンの選択的証明法としては沃素酸カリ法が、総カテコールアミンの証明法としてはクロム親和反応がそれぞれ用いられた。

結果は次の如く要約される。

A. 家兎(49匹)について：

1) “ノルアドレナリン細胞”がパラガングリオン(腹部大動脈前壁に沿って帯状に存在する)中に多数に証明されたが、副腎髄質中には殆んど証明されなかった。パラガングリオン中のクロム親和細胞群は主に“ノルアドレナリン細胞群”のみであることが明らかにされた(色素親和細胞含有率の比較により)。

2) インシュリン低血糖下群(5匹)に於いて、パラガングリオンについては組織化学的像の変化は認められなかったが、副腎髄質についてはクロム親和反応の著明な減弱或は陰性化が全例に認められた。急性ニコチン中毒群(6匹)のパラガングリオン並びに副腎髄質は組織化学的像の変化を示さなかった。

3) 両側副腎摘出群(摘出後約3ヵ月間飼育、12匹)は対照に比して代償性パラガングリオン肥大を来さなかった。ニコチン少量持続投与群(1日量5mg~25mgのニコチンを約7ヵ月間連続皮下注射、12匹)は対照に比して或る程度のパラガングリオン肥大を来した。

B. 猫(2匹)及び犬(1匹)について：

パラガングリオン(家兎と同様、腹部大動脈前壁に沿って帯状に存在する)中に多数の“ノルアドレナリン細胞”が証明された。

以上の諸結果より、パラガングリオンは主に“ノルアドレナリン細胞群”のみを含んでおり、副腎髄質と共通のクロム親和性及び組織学的類似性を有するにもかかわらず、副腎髄質のアドレナリン分泌性から可なり分化独立した機能を有することが示唆される。

稿を終るに当り、終始御指導いただいた青柳安誠名誉教授並びに木村忠司教授に深謝致します。

尚、本研究の要旨は、第12回国際自律神経研究会日本支部総会(1962年11月3日)並びに第92回近畿外科学会(1962年11月10日)に於いて発表した。

REFERENCES

- 1) Biedl, A., and Wiesel, J. : Ueber die funktionelle Bedeutung der Nebenorgane des Sympathicus (Zuckerkanal) und der chromaffinen Zellgruppen. *Arch. ges. Physiol.*, **91**, 424~461, 1902.
- 2) Brunschwig, A. & Hunnphrey, E. : Excision of pheochromocytoma. *JAMA*, **115**, 355~357, 1940.
- 3) Bülbbring, E., and Burn, J. H. : Formation of adrenaline from noradrenaline in the perfused suprarenal gland. *Brit. J. Pharmacol.*, **4**, 245~247, 1949.
- 4) Coupland, R. E. : The prenatal development of the abdominal para-aortic bodies in man. *J. Anat.*, **86**, 357~372, 1952.
- 5) Coupland, R. E. : On the morphology and adrenaline-noradrenaline content of chromaffin tissue. *J. Endocrinol.*, **9**, 194~203, 1953.
- 6) Coupland, R. E. : Post-natal fate of the abdominal para-aortic bodies in man. *J. Anat.*, **88**, 455~464, 1954.
- 7) Crout, J. R. & Sjoerdsma, A. : Catecholamines in the localization of phaeochromocytoma. *Circulation*, **22**, 516~525, 1960.
- 8) Elliott, T. R. & Tuckett, I. : Cortex and medulla in the suprarenal glands. *J. Physiol.*, **34**, 332~369, 1906.
- 9) Eränkő, O. : Distribution of fluorescing islets, adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the hamster. *Acta endocrinologica*, **18**, 174~179, 1955.
- 10) Eränkő, O. : Distribution of fluorescing islets, adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the cat. *Acta endocrinologica*, **18**, 180~188, 1955.
- 11) Eränkő, O. : Nodular hyperplasia and increase of noradrenaline content in the adrenal medulla of nicotine-treated rats. *Acta path. microbiol. Scand.*, **36**, 210~218, 1955.
- 12) Eränkő, O. : Effect of insulin on chromaffin reaction, fluorescing islets and catecholamines in the adrenal medulla of the rat. *Acta path. microbiol. Scand.*, **36**, 219~222, 1955.
- 13) Eränkő, O. : Distribution of adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla. *Nature, Lond.*, **175**, 88~89, 1955.
- 14) Eränkő, O. : Radioautographic demonstration of noradrenaline and adrenaline in the adrenal medulla with I¹³¹-labelled iodate and iodate-formalin. *J. Histochem. Cytochem.*, **5**, 408, 1957.
- 15) Euler, U. S. v. : Noradrenaline, adrenal medullary hormone and chemical transmitter of adrenergic nerves. *Ergebn. Physiol.*, **46**, 261~307, 1950.
- 16) Euler, U. S. v. : Noradrenaline. Charles C. Thomas Publisher, 1956.
- 17) Falck, B. & Hillarp, N.-Å. : A note on the chromaffin reaction. *J. Histochem. Cytochem.*, **7**, 149, 1959.
- 18) Graham, J. B. : Pheochromocytoma and hypertension, an analysis of 207 cases. *Surg. Gyn. Obst.*, Suppl. Int. Abst. of Surg., **92**, 105~121, 1951.
- 19) Hillarp, N.-Å. and Hökfelt, B. : Evidence of adrenaline and noradrenaline in separate adrenal medullary cells. *Acta Physiol. Scand.*, **30**, 55~68, 1953.
- 20) Hillarp, N.-Å. and Hökfelt, B. : Cytological demonstration of noradrenaline in the suprarenal medulla under conditions of varied secretory activity. *Endocrinology*, **55**, 255~260, 1954.
- 21) Hillarp, N.-Å. and Hökfelt, B. : Histochemical demonstration of noradrenaline and adrenaline in the adrenal medulla. *J. Histochem. & Cytochem.*, **3**, 1~5, 1955.
- 22) Hollingshead, W. H. : The innervation of the abdominal chromaffin tissue. *J. comp. Neurol.*, **67**, 133~143, 1937.
- 23) Ivanoff, G. : Zur Frage ueber die Genese und Reduction der Paraganglien des Menschen. *Z. Ges. Anat. I. Z. Anat. Entw. Gesch.*, **77**, 234~244, 1925.
- 24) Iwanow, G. : Variabilitäten der abdominalen Paraganglien in Kindesalter. *Z. Ges. Anat. I. Z. Anat. Entw. Gesch.*, **91**, 405~441, 1930.
- 25) Iwanow, G. : Das chromaffine und interrenale System des Menschen. *Z. ges. Anat. 3. Ergebn. Anat. Entw. Gesch.*, **29**, 87~280, 1932.
- 26) Kohn, A. : Das chromaffine Gewebe. *Z. ges. Anat. 3. Ergebn. Anat. Entw. Gesch.*, **12**, 253~348, 1902.
- 27) Kohn, A. : Die Paraganglien. *Arch. mikr. Anat.*, **62**, 263~365, 1903.
- 28) Kohn, A. : Morphologie der inneren Sekretion und der inkretorischen Organ. *Handbuch der normalen u. pathologischen Physiologie*, xvi/i, correlationen ii/i, Berlin, Springer Verlag, 1930.

- 29) Lison, L. : Histochemie et cytochemie animales, 2.éd., Gauthier-Villars, Paris, 1953.
- 30) Ogata, T. & Ogata, A. : Henle's reaction of the chromaffin cells in the adrenals, and the microscopic test for adrenaline. *J. Exper. Med.*, **25**, 807~817, 1917.
- 31) Shepherd, D. M., & West, G. B. : Noradrenaline and the suprarenal medulla. *Brit. J. Pharmacol.*, **6**, 665~674, 1951.
- 32) Shepherd, D. M., & West, G. B. : Noradrenaline and accessory chromaffin tissue. *Nature*, **170**, 42~43, 1952.
- 33) Stillng, H. : A propos de quelques expériences nouvelles sur la maladie d' Addison. *Rev. Médecine*, **10**, 808~841, 1890.
- 34) West, G. B., Shepherd, D. M. and Hunter, R. B. : Adrenaline and noradrenaline concentrations in adrenal glands at different ages and in some diseases. *Lancet*, **261**, 966~969, 1951.
- 35) West, G. B., Shepherd, D. M., Hunter, R. B., and Mac Gregor, A. R. : The function of the organs of Zuckerkandl. *Clin. Sc.*, **12**, 317~325, 1953.
- 36) Zuckerkandl, E. : Ueber nebenorgans des Sympathicus in Retroperitonealraum des Menschen. *Anat. Anz.*, **15**, 97~107, 1901.
- 37) Zuckerkandl, E. : The development of the chromaffin organs and of the suprarenal glands. *Keibel and Mall's Manual of Human Embryology*, **2**, 157~179, 1912.

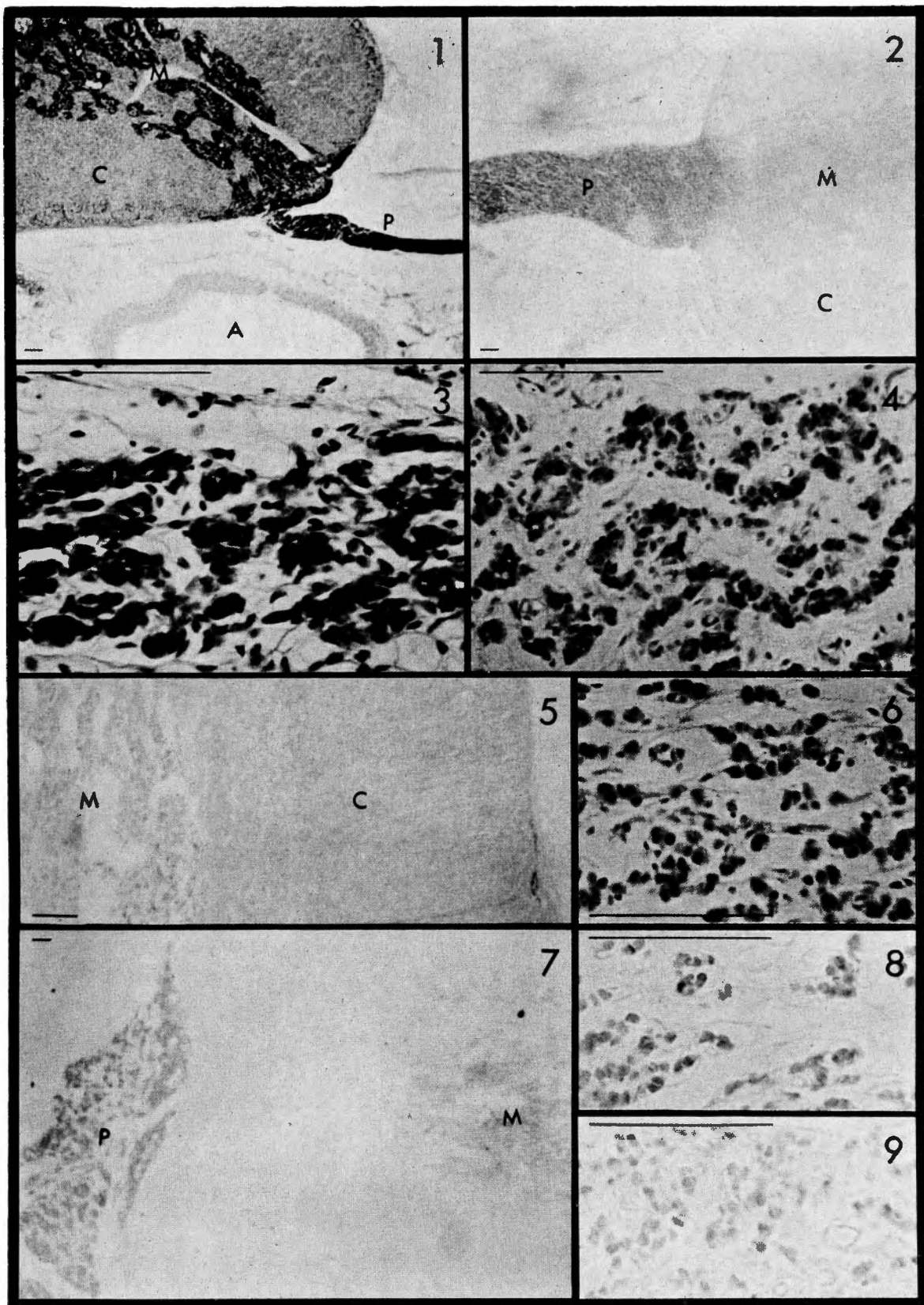
EXPLANATION OF FIGURES

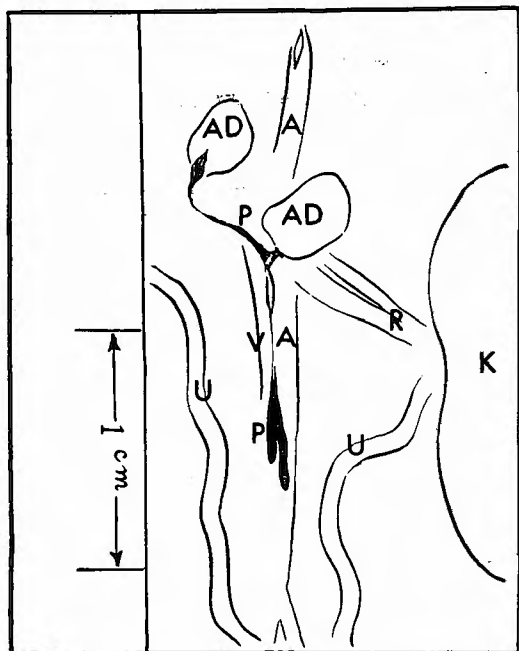
Abbreviations

A. abdominal aorta ; C. adrenal cortex ; M. adrenal medulla ; P. paraganglia.

A bar indicates 0.1mm.

- Fig. 1 and 2.** The paraganglia and adrenal glands of rabbits (both aged 20 days).
 Fig. 1. The chromaffin reaction with nuclear staining by hematoxylin.
 Fig. 2. The potassium iodate method with nuclear staining by Kernechtrot.
 Note : Continuity between the paraganglia and the adrenal medullae. With the potassium iodate method, those give a positive reaction, while these give negative one.
- Fig. 3.** The paraganglia of an adult rabbit (No 38) without treatment.
 The chromaffin reaction with nuclear staining by hematoxylin.
- Fig. 4.** The paraganglia of an adult rabbit (No 27) with prolonged nicotine-treatment.
 The potassium iodate method with nuclear staining by Kernechtrot.
- Fig. 5 and 6.** The adrenals (Fig. 5) and the paraganglia (Fig. 6) of the same rabbit (No 10) under insulin induced hypoglycemia.
 Fig. 5. The chromaffin reaction with nuclear staining by Kernechtrot.
 Fig. 6. The potassium iodate method with nuclear staining by Kernechtrot.
 Note : The pigment formation disappears in the greater part of the medullae, while a few groups of the chromaffin cells exist in the medullae and beneath the capsule (being probably "noradrenaline cells").
- Fig. 7.** The paraganglia and the adrenal medullae of an adult rabbit (No 49) under insulin induced hypoglycemia.
 The chromaffin reaction without nuclear staining.
 Note : In the medullae the pigment formation is markedly reduced.
- Fig. 8 and 9.** The paraganglia of the same rabbit.
 The potassium iodate method without nuclear staining.
 Fig. 8. By frozen sectioning.
 Fig. 9. By paraffin embedding under long (144 hours) exposure to paraffin.





Abbreviations

- A, abdominal aorta ;
- AD, adrenal gland;
- K, kidney ;
- P, paraganglia ;
- R, renal artery and vein ;
- RV, renal vein ;
- U, ureter ;
- V, inferior vena cava.

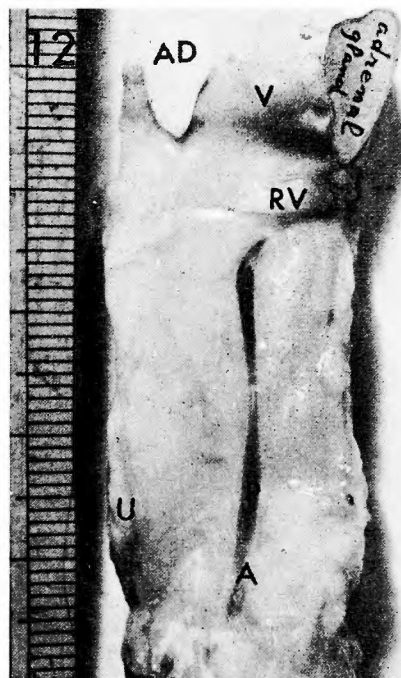


Fig. 10. The posterior abdominal wall of a 20 day-old rabbit. The chromaffin reaction.

Note : The paraganglia are continuous with the adrenal medullae.

Fig. 11. The abdominal aorta and its surrounding tissues of an adult rabbit (No. 28) with prolonged nicotine-treatment. The potassium iodate method.

Note : The paraganglia increase in size.

Fig. 12. The abdominal aorta and its surrounding tissues of an adult dog (weighing 4.0kg) The potassium iodate method.

Abbreviations

A, abdominal aorta ; N, pre-aortic nerve fibres ; P, paraganglia.
A bar indicates 0.1mm.

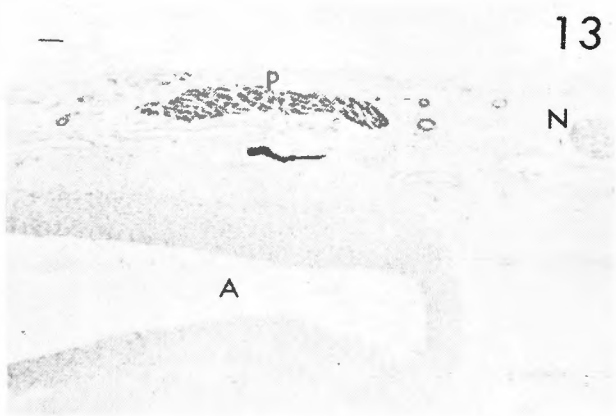


Fig. 13. Cross section of the paraganglia of an adult rabbit (No.38).
The chromaffin reaction with nuclear staining by hematoxylin.

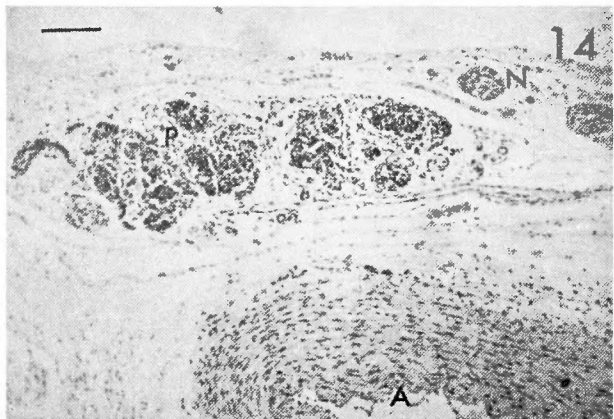


Fig. 14. Cross section of the paraganglia of a young cat.
The potassium iodate method with nuclear staining by hematoxylin.

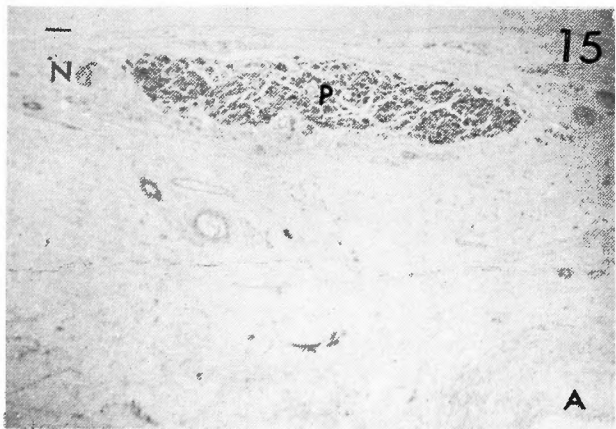


Fig. 15. Cross section of the paraganglia of an adult dog.
The potassium iodate method with nuclear staining by hematoxylin.