

泌 尿 器 科 紀 要

第 14 巻 第 9 号

1968年9月

随 想

副腎髓質の微細構造をめぐって

広島大学医学部教授 藤 田 尚 男
(第二解剖学教室)

副腎髓質は内分泌腺の中では比較的古くからその機能や組織学的構造が明らかにされた臓器であるが、その電子顕微鏡像の報告は1955年イギリスの Lever が最初に記載したのに始まる。そのときから髓質細胞には球形黒色の顆粒が数多く存し、それが adrenaline を含む分泌顆粒であることが推測されている。以後10年余りたった現在でも分泌物の形成機転、放出機転などに関してはいまだに十分に解明されたとはいえない状態である。電子顕微鏡的研究において技術上最も大切なのは固定と包埋である。最初は osmium 酸単独固定、methacrylate 包埋が用いられ、それによってできた写真によって数多くの報告がなされている。それによって明らかにされたことは一言でいうと分泌物は Golgi 装置の Golgi vesicle と呼ばれる小さい空胞の中に形成され、一種の reverse pinocytosis によって放出されるということであった(1957~1959)。しかし当時用いられた包埋法では組織の保存が悪く、したがって細胞内容のかなり崩壊した写真が多い。1961年に Luft によって Epon の包埋が用いられて以来、電子顕微鏡の技術も著しく進歩した。今まで崩壊したり、こまかいところがたんだりしていた細胞の像がかなりよく保たれるようになった。それにもかかわらず副腎髓質細胞の固定・包埋は非常にむずかしく、顆粒限界膜が破れたり、あるいは細胞の内容物が流されたり、とんだりした写真をみかけることが多い。

さらに最近 glutaraldehyde が電子顕微鏡の固定法に用いられるようになってからは電子顕微鏡の技術はいっそう進歩したのであるが、副腎髓質の微細構造に関しては必ずしも細胞内の保存はよくない状態である。Coupland や Wood は glutaraldehyde と osmium 酸の二重固定をすると noradrenaline 顆粒と adrenaline 顆粒とが染め分けられるといっている。すなわち adrenaline 顆粒は比較的円くて電子密度が低く、noradrenaline 顆粒はやや顆粒が大きくて不整形で電子密度が高いという。いちおう形態学的には noradrenaline 顆粒をもった細胞と adrenaline 顆粒をもった細胞は別のものであるという見解が強い。光学顕微鏡的にも両者の細胞は別のもので染め分けられる。しかし生化学的にはひとつの細胞の中で tyrosine→DOPA→dopamine→noradrenaline→adrenaline の順序によって adrenaline ができるといわれている。そうすればひとつの細胞に adrenaline と noradrenaline を含有していてもよいということになる。はたして濃く染まる顆粒が noradrenaline で、あまり濃く染まらない顆粒が adrenaline であるかを断定してもよいものかも決定的でないし、また顆粒の電子密度には種々の段階がある。

一般に腺臓外分泌腺、下垂体前葉などの腺細胞の蛋白性の分泌物は、その前駆物質が粗面小胞体で形成され、Golgi 装置へ運ばれて Golgi 装置の膜の中で分泌顆粒化し、Golgi 装置を離れて成熟した分泌物になるといわれている。副腎髓質の分泌物形成機転についてはこれが Golgi 装置の中でつくられるということはほぼ確実であるが、粗面小胞体と Golgi 装置の関係が他の臓器のように明瞭でない。特に個体発生学的研究(甲状腺や脾外分泌腺)でたいていの蛋白性の分泌物をつくる細胞では粗面小胞体の発達と、分泌顆粒の形成が比

例する傾向にある。ところが副腎髄質細胞では分泌顆粒の数が個体発生的に増加していても粗面小胞体はほとんどふえてこない。このことは粗面小胞体が分泌物形成に直接には関与していない可能性を暗示する。また Golgi 装置のまわりには mitochondria が常集まっている。この mitochondria の中に tyrosine を DOPA にする tyrosine hydroxylase が含まれることが推測されているが、もしこの生化学的研究が本当とすれば tyrosine →DOPA への反応は、mitochondria の多い Golgi 装置近傍の細胞基質の中で行なわれることが推測される。そして分泌物の前駆物質が Golgi 装置の小胞の中に入りこんで分泌顆粒になるという推測もできる。このように分泌物形成の場が Golgi 装置であることはほぼ明瞭であるとしても、どのような生化学的反応がどこで、どのように行なわれているかは今のところまったくわかっていない。

一方、顆粒の放出機転に関してはさらに問題点が多い。いちおう DeRobertis 以来 reverse pinocytosis によって分泌顆粒が放出されるという考え方が有力である。reverse pinocytosis (=emiocytosis) というのは、膜をかぶった分泌顆粒が細胞の周辺部に来て限界膜と細胞膜とが融合し、融合点が開口して顆粒の内容物が出て行くという放出方式である。この考えは DeRobertis がシェーマに示して以来、それを十分に示すような写真は必ずしも発表されなかったけれども、それを黙認するような形で現在に至っている。しかも最近の生理学者によって reverse pinocytosis によって分泌物が放出されるという考え方が妥当であるとされ、この見解がいつそう強く支持される状態になっている。ところが副腎髄質細胞を電子顕微鏡で観察した場合に下垂体前葉や、膵臓の外分泌腺にみられるほど容易に reverse pinocytosis の像を見つけることはできない。分泌顆粒が細胞の辺縁部に集っている像はよくみうけられるが、限界膜と細胞膜との融合部が開口して内容物が出ているという像に接することはほとんどない。また catecholamine を放出するといわれる releaser を投与した後もこのような像に接することはむずかしい。また catecholamine の releaser である reserpine や insulin を投与すると顆粒の内容物のぬけた空胞状のものが細胞中に多数出現することが知られている (Yates, D'Anzi, Fujita)。この空胞状のものが顆粒のぬけがらであるのか、あるいは顆粒放出とは別に新たにつくられた構造物なのか不明である。しかし、もし顆粒の限界膜だけが残って内容物がぬけたとすれば分泌物が顆粒の限界膜を通して細胞質基質に出て、さらに細胞膜を通して外に出るということになる。もしこの方式が成立するならば diacrine 方式による分泌も行なわれるということになる。ところがこのような像は osmium だけによる固定のときによくみられ、glutaraldehyde と osmium の二重固定を行なった場合には、顆粒の内容物は必ずしもそれほど強くぬけない。そうすると releaser 投与のときにほんとうに diacrine 方式の分泌がおきるのか否かは断定することができなくなってくる。releaser を与えて osmium だけで固定すれば空胞が数多く現われるという事実は電子顕微鏡の研究で固定ということを根本的に考えなければ、像だけで判定すれば非常に誤りをきたしやういことを物語っている。かりに diacrine 方式を認めないとしても osmium 固定でこの空胞があらわれる（顆粒の内容物がぬける）という現象は releaser 投与後に顆粒に何らかの化学的変化がおかったということを考えさせる。

一方 Elfvin はレセルピン投与後に数個の顆粒がひとつの空胞に包まれて一気にどっと細胞体外に出るという像を報告している。この場合の顆粒は限界膜に包まれたままであり、reverse pinocytosis とはちがったひとつの特異な放出形式である。われわれもこのような像をみている。このように分泌物の放出機転に関しては実験条件や固定法とあいまってきわめて多くの解決されなければならない問題がある。今までに発表されている一流雑誌や教科書などの写真の副腎髄質の細胞の像が他の臓器の細胞の像と比べて著しく遜色があるのはその固定・包埋のむずかしさによるものと考えられる。したがってその像の解釈についても固定法、包埋法の限界をよく認識した上で行なわなければならない。しかも、もはや副腎髄質に限らずすべての分泌細胞の形成放出機転の解明には電子顕微鏡像だけにたよることは大きい壁にぶつかっており、その顆粒がどのようにして、どのようなメカニズムでなされるかを解明するためには電子顕微鏡レベルのオートラジオグラフや組織化学、さらに進展しつつある細胞化学的な諸方法の正確な適用がまたれる段階になっている。