

銀反応陽性細胞に関する研究： ヒト下垂体銀反応陽性細胞の組織化学的研究

京都大学医学部病理学教室（指導：翠川 修教授）

中 川 正 久

〔原稿受付：昭和56年5月11日〕

Studies on Silver Reactive Cells: Histochemical Identification of silver Reactive Cells in the Human Pituitary Gland

MASAHISA NAKAGAWA

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. OSAMU MIDORIKAWA)

Most of ectopic ACTH producing tumors show positive reactions with some of the silver staining methods. On the other hand, cells stained by the silver staining methods have been demonstrated in the pituitary glands of many animals. From these facts, the corticotropin producing cells of pituitary glands have been considered to be silver positive. However, the silver reactivity of these cells have not been enough clarified.

The present studies were undertaken to disclose the relation of these silver positive cells to endocrine cell types in the human pituitary gland.

The sections of the human pituitary glands were stained by one of the Grimelius, the Hellerström-Hellman and the Mason-Fontana silver methods. The results were compared, in cellular level, with those stained on the same sections by conventional special procedures, such as P-M-AB-PAS-OG stain which is regarded to facilitate routine identification of the functionally defined cell types of the human pituitary gland.

The following results were obtained.

- (1) Corticotropin producing cells of human pituitary gland are not stained by the Grimelius silver method.
- (2) Cells in human pituitary gland stained by the Grimelius silver method are both thyrotropin producing cells and gonadotropin producing cells.
- (3) There are no cells stained by the Hellerström-Hellman or the Masson-Fontana method.

Key words: Human pituitary gland, ACTH producing cell, Ectopic ACTH producing tumor, Argyrophil cell.

索引語：ヒト下垂体，ACTH産生細胞，異所性ACTH産生腫瘍，好銀性細胞。

Present address: The First Department of Surgery, Shimane Medical University, Enya, Izumo, Shimane 693, Japan.

The results of this study suggest that the silver reactivity of ectopic ACTH producing tumors does not derived from the biochemical properties of ACTH ectopically produced. It may depend either on the cytologic characteristics of APUD cells from which most of ectopic ACTH producing tumors develop, or on the properties of other polypeptide hormones or amines ectopically produced with ACTH.

はじめに

異所性 ACTH 産生細胞の多くは、Pearse^{11,30,31)} のいう apudoma に属する腫瘍とみなされており、その代表的なものは肺の oat cell carcinoma ないし carcinoid で、その他胸腺、膵ラ氏島、甲状腺などからも発生することが知られている^{1,30)}。この腫瘍は、組織化学的に銀反応 (argyrophil reaction) 陽性であることが多いといわれ、異所性ホルモン産生腫瘍の診断基準にこの銀反応陽性が最も重要視されている。

全身臓器における銀反応陽性細胞の存在ないし分布に関しては、すでに Hamperl⁶⁾ などにより詳細に研究報告されてきた。現在これら銀反応陽性細胞は、いずれもいわゆる APUD 系に属する細胞とみなされている^{2,14)}。

一方、下垂体においても銀反応陽性細胞が存在することは、1930年代より知られている⁷⁾。しかし、この

下垂体に存在する銀反応陽性細胞がはたしてどのようなホルモンを産生する細胞であるかについては、いまだ十分な検討がなされていない。

したがって、下垂体における銀反応陽性細胞と産生ホルモンとの関連性を明らかにすることは、各種下垂体構成細胞の組織学的特徴を明確にするとともに、APUD 系細胞の性状をさらに明らかにし、また異所性ホルモン産生腫瘍の病理組織学的特性を明らかにする点からも重要な課題であると考えられる。

研究材料ならびに研究方法

下垂体は比較的死後時間の短い病理解剖例を用いた (Table 1)。下垂体を中央で水平断したのち、Bouin 液ないし calcium acetate formalin 液³⁾ で固定し、3~4μ のパラフィン切片を作製した。

銀反応としては、Grimelius 銀法⁵⁾、Davenport のアルコール硝酸銀法の変法である Hellerström-Hellman

Table 1. Autopsy cases using for examination of the pituitary gland

Case No.	Age	Sex	Weight of pituitary gland (gr)	Clinical diagnosis	Pathological findings	Postmortem time (hours)
1	35	M	0.7	Stomach cancer	Adenocarcinoma of stomach Peritonitis carcinomatosa	1 5/6
2	84	M	0.6	Renal failure	Transitional cell carcinoma of ureter	2
3	77	M	0.5	Diabetic nephropathy	D.M. Systemic arteriosclerosis	2 1/4
4	46	F	0.7	Rectum carcinoma	Adenocarcinoma of rectum and multiple metastasis DIC	1 3/4
5	72	M	0.5	Malignant hypertension Renal failure	Malignant nephrosclerosis DIC	2 1/2
6	56	M	0.8	Parkinsonism Pneumonia	Dementia senilis Pneumonia	2 1/3
7	50	F	1.0	Meningioma	Meningioma	2
8	45	M	0.4	Aplastic anemia	Hodgkin's disease	2 1/2

銀法¹⁰⁾, Masson-Fontana 銀法⁷⁾を用いた。

下垂体に対する特殊染色法は、下垂体構成細胞の分別が確実かつ容易なものとして、Pearse の PAS-Orange G 法 (PAS-OG)¹⁵⁾, Ezrin の Permanganate-aldehydethionine-PAS-Orange G 法 (PM-AT-PAS-OG)⁴⁾, Phifer の Permanganate-Alcianblue-PAS-Orange G 法 (PM-AB-PAS-OG)¹⁴⁾ を施行した。

銀染色を行なったのち、その同一切片に上記3種の下垂体に対する特殊染色のうちの1つを施行し、同一切片の同一部位につき下垂体構成細胞と銀反応との関係を直接比較検討した。その手順の概略は次の如くである。

(1) Grmelius 銀法, Hellerström-Hellman 銀法, Masson-Fontana 銀法のうちのどれか1つを施行したのち、下垂体標本の顕微鏡写真を撮影する。

(2) 1% KCN 溶液を用いて銀染色を脱色する⁵⁾。

(3) 充分水洗したのち、次の特殊染色のうちの1つを同一切片に施行する。

- a) PAS-OG
- b) PM-AT-PAS-OG
- c) PM-AB-PAS-OG

(4) 銀染色の顕微鏡写真と同一部位を再び写真撮影し、銀染色の結果と(3)の3種の特殊染色の染色結果とを同一細胞につき比較検討する。

結 果

下垂体構成細胞の各種特殊染色における染色態度は表にまとめた (Table 2)。

Fig. 1 はヒト下垂体を中央で水平断したときの断面図である。下垂体中央水平断面における下垂体各構成細胞の分布には一定の原則が認められる。好酸性細胞 (growth hormone 産生細胞, prolactin 産生細胞) の大部分は、下垂体前葉の後側方に集簇してみられ、この部分は acidophil wing と呼ばれる。好塩基性細胞 (thyrotropin 産生細胞, gonadotropin 産生細胞, corticotropin 産生細胞) の大部分は、下垂体前葉の後中央から前中央および前側方にかけて認められ、この部分は mucoid wedge と呼ばれる。しかし、acidophil wing 中にも好塩基性細胞の一部が、また mucoid wedge 中にも好酸性細胞の一部がそれぞれ散在性に認められることが多い。

好塩基性細胞である thyrotropin 産生細胞 (TSH), gonadotropin 産生細胞 (FSH/LH), corticotropin 産生細胞 (ACTH/MSH/LPH/Endorphins) は、PAS-OG ではともに PAS 陽性、1% AB ではともに Alcian blue 陽性である。しかし、酸性過マンガン酸カリで前処置する PM-AT-PAS-OG あるいは PM-AB-PAS-OG では、thyrotropin 産生細胞および gonadotropin 産生細胞は PAS 反応陽性所見が消失し、その結果 alde-

Table 2. Classification and staining properties of functionally defined cell types in the human pituitary gland

Functionally defined cell type	Classic classification	Cell shape	Main distribution	1% AB at pH 2.5	PAS-OG	PM-AB-PAS-OG	PM-AT-PAS-OG
Growth hormone (GH) producing cell	acidophil	Oval polyhedral	Postero-lateral	0	Yellow-orange	Dull yellow-orange	
Prolactin (LTH) producing cell		Polyhedral	(Random)				
Thyrotropin (TSH) producing cell	basophil	Small: polyhedral, elongated	Anterior median & anterolateral border	Turquoise to 0	Light red to 0	Intense turquoise to 0	Blue-black to 0
Gonadotropin (FSH/LH) producing cell		Small: round, oval	Posterior median	Turquoise	Red magenta to red (rare 0)	Intense navy blue to nearly turquoise to fairly common 0	Blue-black to fairly common 0
Corticotropin (ACTH/MSH/LPH/Endorphins) producing cell		Large: round, oval	Anterior median & anterolateral border pars nervosa	Light turquoise	Red magenta to red to light red	Red to light red	Red to light red

(modified from Phifer, R.F.²²⁾)

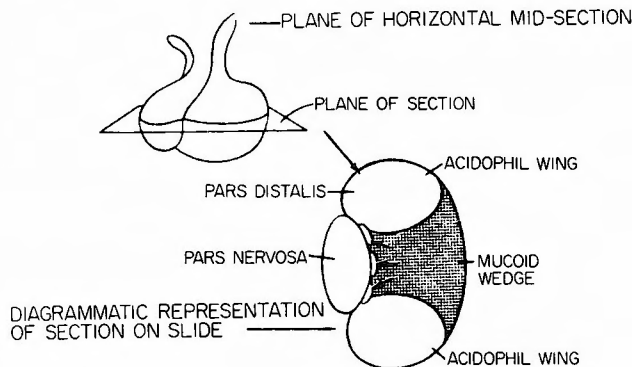


Fig. 1. Horizontal mid-section of pituitary gland

hyde thionine あるいは alcian blue の色のみをとり blue black あるいは blue に染まる。一方, corticotropin 産生細胞は pH 1.0 以下の状態では aldehyde thionine あるいは alcian blue の染色性が消失するため, PM-AT-PAS-OG および PM-AB-PAS-OG では PAS 染色のみ陽性で赤く染まる²³⁾。さらに, thyrotropin 産生細胞と gonadotropin 産生細胞は, その細胞形態ならびに下垂体内における分布状態の相異からある程度分別可能である。

したがって, PM-AT-PAS-OG あるいは PM-AB-PAS-OG を用いれば, 各下垂体構成細胞ごとに好塩基性細胞の分別は比較的容易である。

銀染色は前述の如く, 3 種類の方法を用いた。Grimelius 銀法陽性の細胞が比較的多数下垂体前葉に認められたが, Hellerström-Hellman 銀法および Masson-Fontana 銀法陽性の細胞は著者の検索するかぎり見出しえなかった。

Grimelius 銀法ならびに各種特殊染色の染色結果は次の如くである。

(1) Grimelius 銀法染色所見

Grimelius 銀法陽性細胞はその大部分が下垂体前葉の mucoid wedge と呼ばれる領域に認められ, acidophil wing には散在性にみられるにすぎない。Grimelius 銀法陽性細胞は, 小型で卵円形のものからやや大型で多角形のものまで, その形, 大きさはさまざまで, 1つの腺房に1~数個が散在性ないし2~3個の小集塊を形成して認められることが多い。1つの腺房のほとんど大部分を Grimelius 銀法陽性細胞が占めることは稀である。下垂体後葉 (pars nervosa) には Grimelius 銀法陽性細胞は認められなかった。

(2) PAS-OG 染色所見

PAS 陽性細胞の大部分は, mucoid wedge にみられ, 一部 acidophil wing にも散在性に認められる。pars nervosa の細胞はほとんど全て PAS 陽性である。OG 陽性細胞は acidophil wing を形成し, mucoid wedge 中では PAS 陽性細胞間に散在性に少数認められる。pars nervosa には OG 陽性細胞はみられない。

(3) PM-AT-PAS-OG 染色所見

Aldehyde thionine 陽性細胞の大部分は mucoid wedge にみられ, acidophil wing では散在性に少数認められるにすぎない。aldehyde thionine 陽性細胞は小型で卵円形のものからやや大型で多角形のものまでさまざまで, 陽性細胞間に染色性の強弱がみられる。小型で円形ないしは卵円形の細胞の多くは aldehyde thionine 弱陽性の傾向がみられる。また, リボフスチンと思われる比較的大型の aldehyde thionine 陽性顆粒を有する細胞も少数 mucoid wedge に認められる。PAS 陽性細胞は mucoid wedge 中にその大部分が存在するが, acidophil wing 中にも散在性に認められる。Pars nervosa の細胞はほとんど全て PAS 陽性である。PAS 陽性細胞は比較的大型で円形ないし卵円形を呈するものが多い。

OG 陽性細胞の所見は, PAS-OG 染色時の所見とはほぼ同様である。

(4) PM-AB-PAS-OG 染色所見

上記 PM-AT-PAS-OG 染色の aldehyde thionine の色を blue で置き換えれば, 染色所見は PM-AT-PAS-OG とほぼ同じである。

(1) の Grimelius 銀法と(2)~(4)の各特殊染色とを同一切片の同一細胞で比較検討した結果は次の如くである。

(A) Grimelius 銀法と PAS-OG 染色 (Fig. 2, 3)

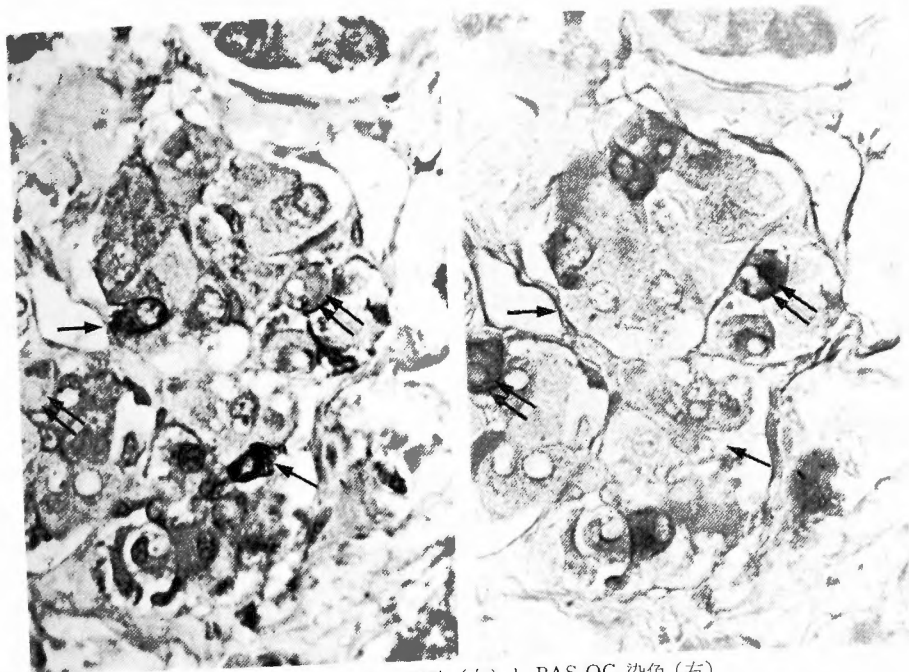


Fig. 2. Grimelius 銀法 (左) と PAS-OG 染色 (右)
PAS 反応陽性細胞の一部が Grimelius 銀法陽性である (→印). PAS 反応陽性細胞の中に Grimelius 銀法陰性の細胞もある(二印).

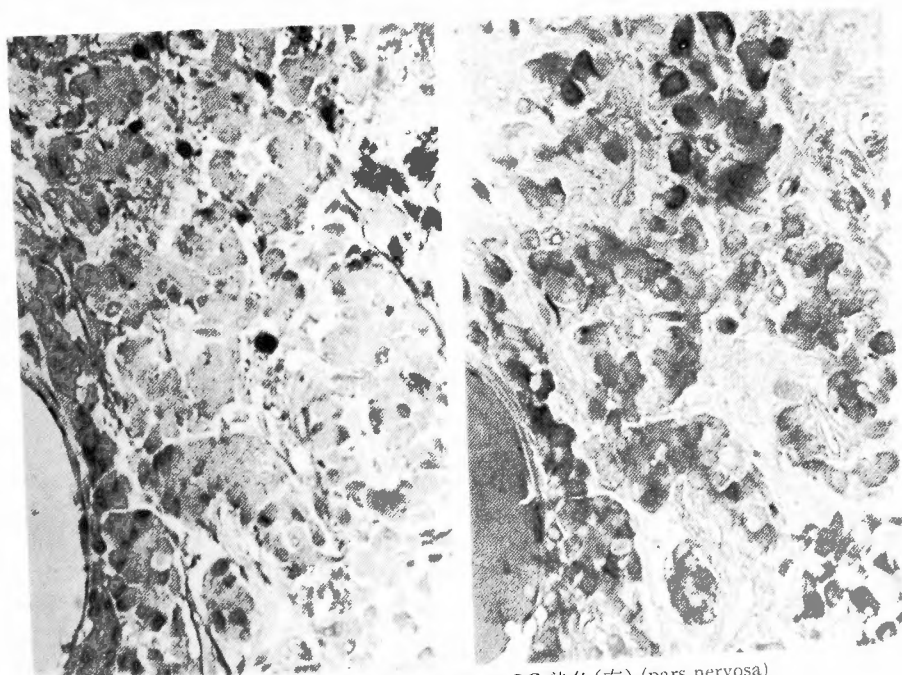


Fig. 3. Grimelius 銀法 (左) と PAS-OG 染色 (右) (pars nervosa)
pars nervosa の PAS 反応陽性細胞はすべて Grimelius 銀法陰性である.

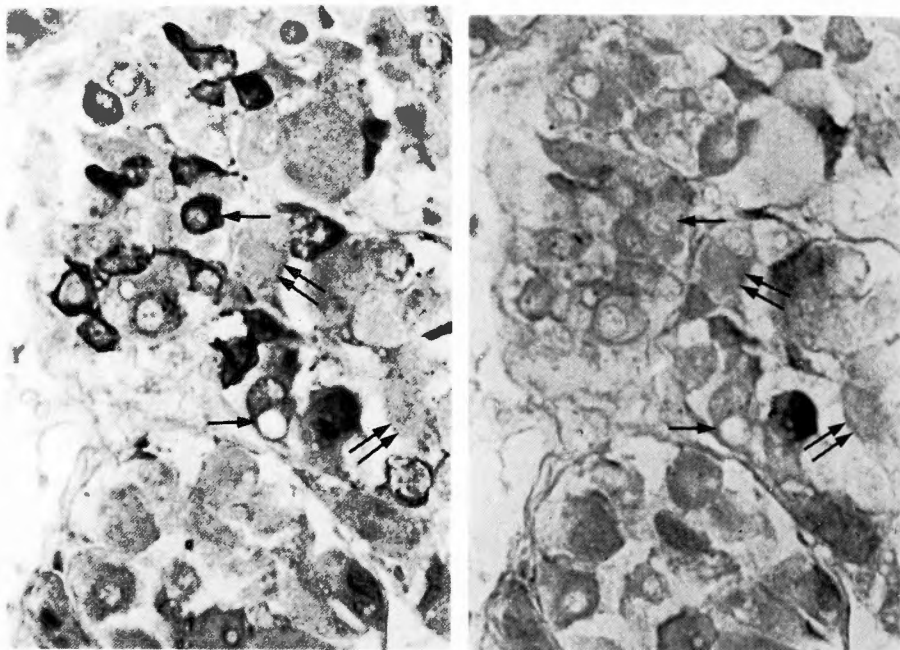


Fig. 4. Grimelius 銀法 (左) と PM-AB-PAS-OG 染色 (右)
 Grimelius 銀法陽性細胞は alcian blue 陽性である (→印). PAS 反応陽性細胞は
 Grimelius 銀法陰性である (⇐印).

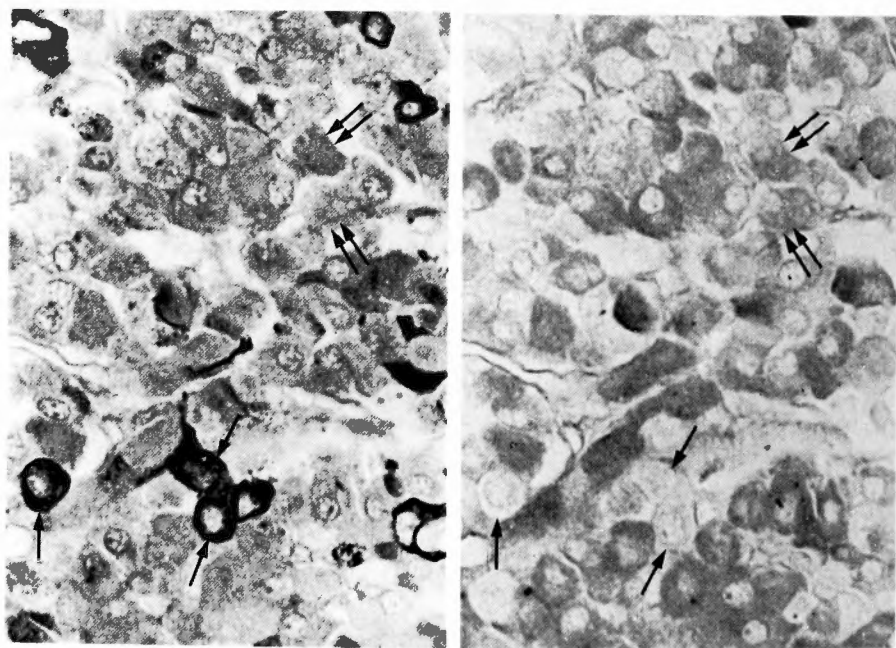


Fig. 5. Grimelius 銀法 (左) と PM-AB-PAS-OG 染色 (右)
 Fig. 4 と同様

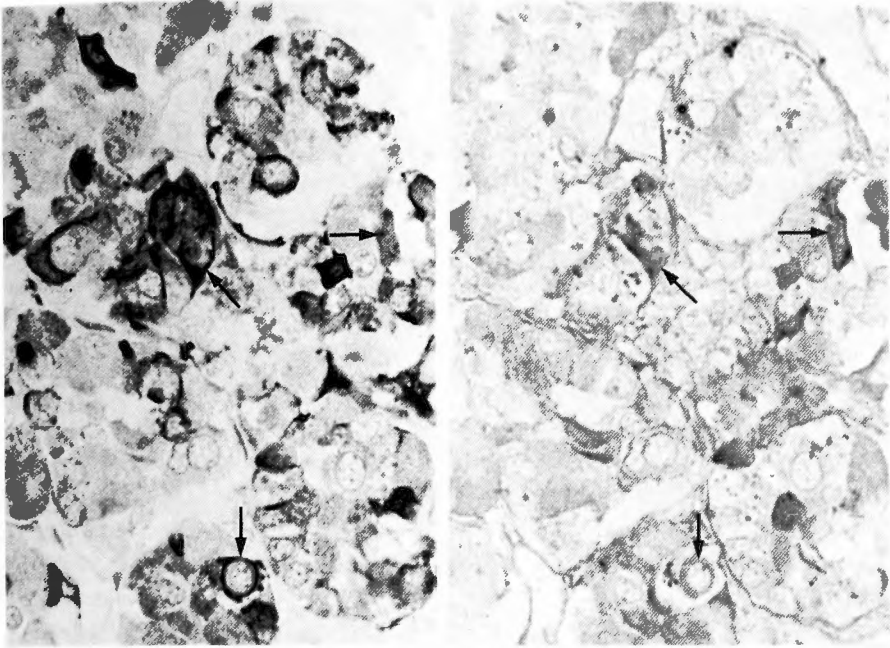


Fig. 6. Grimelius 銀法 (左) と PM-AT-PAS-OG 染色 (右)
Grimelius 銀法陽性細胞は aldehyde thionine 陽性である (→印).

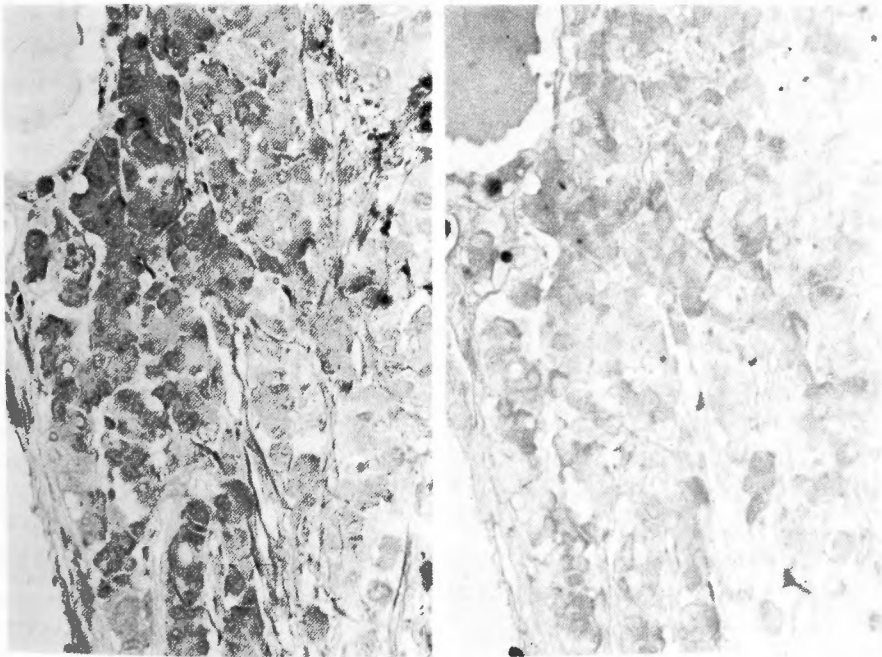


Fig. 7. Grimelius 銀法 (左) と PM-AB-PAS-OG 染色 (右) (pars nervosa)
pars nervosa にみとめられる PAS 反応陽性細胞は Grimelius 銀法陰性である.

PAS 陽性細胞の一部が Grimelius 銀法陽性である。しかし pars nervosa の PAS 陽性細胞は Grimelius 銀法陰性である。

(B) Grimelius 銀法と PM-AT-PAS-OG 染色ないし PM-AB-PAS-OG 染色 (Fig. 4~7)

Grimelius 銀法陽性細胞は aldehyde thionine ないし alcian blue 陽性である。また、リポフスチンと思われる比較的大型の aldehyde thionine ないし alcian blue 陽性顆粒を有する細胞も Grimelius 銀法陽性である。一方、下垂体前葉および後葉にみられる PAS 陽性細胞はすべて Grimelius 銀法陰性である。

(A)の結果は、Grimelius 銀法陽性細胞が3種の好塩基性細胞のいずれかに相当することを示している。(B)の結果は、Grimelius 銀法陽性細胞が thyrotropin 産生細胞および gonadotropin 産生細胞であること、さらに corticotropin 産生細胞は明らかに Grimelius 銀法陰性であることを示している。

考 察

Romeis (1940)²⁹⁾ に始まったヒト下垂体の組織学的ならびに細胞生理学的研究は、Pearse¹⁵⁾, Ezrin⁴⁾, Purves²⁷⁾, Herlant⁸⁾ 等に受けつがれ、数多くの研究が続けられてきたが、いずれも下垂体の構造と機能の相関を確立するに致らなかった。その原因としては、①ヒトの場合には下垂体が入手しにくく、その上死後変化を受け易いため、同じ染色でも結果が必ずしも一定しない、②下垂体は種々の全身状態を敏感に反映する臓器であるため、同種の細胞でも常にその機能相により染色性が変化する、③各下垂体構成細胞の染色性は動物差が著しいが、動物でえられた結果をそのままヒトに適用した、④ ACTH の細胞内における化学的組成が明確にされていない、⑤ 1つの細胞が1つのホルモンしか産生しないと考えた、などがその代表的なものとして挙げられる。

しかし、1970年代に入って、ヒト下垂体に酵素抗体法を導入した Phifer^{22~26)} の研究により、ヒト下垂体の組織学的知見は大いに進展し、その大要が確立するに致った。Phifer は主としてヒト下垂体好塩基性細胞を酵素抗体法を用いて検索し、ACTH と MSH, FSH と LH がそれぞれ同一細胞で産生されることを示した。また、連続切片を用いて酵素抗体法と各種特殊染色とを詳細に比較検討し、各ホルモン産生細胞の染色性と機能との相関を明らかにした。その結果、thyrotropin 産生細胞および gonadotropin 産生細胞は、

PM-AT-PAS-OG では aldehyde thionine 陽性、PM-AB-PAS-OG では alcian blue 陽性であり、また PM-AT-PAS-OG ないし PM-AB-PAS-OG で aldehyde thionine ないし alcian blue 陽性のリポフスチンと思われる大型顆粒を有する細胞は thyrotropin 産生細胞であることが判明した。

したがって、Grimelius 銀法と PM-AT-PAS-OG ないし PM-AB-PAS-OG などとを比較検討してえた著者の研究成績から、下垂体における Grimelius 銀法陽性細胞は thyrotropin 産生細胞ならびに gonadotropin 産生細胞であり、Corticotropin 産生細胞は銀反応陰性であるという結果は、充分信頼するに足るものと考えられる。

ヒト下垂体に銀反応陽性細胞が存在することは、1930年代より知られていたが⁷⁾、この銀反応陽性細胞がどのようなホルモンを産生する細胞であるかについての検索はあまりなされていない。Knigge¹²⁾ は、ラットを用いた実験で、castration 後に銀反応陽性細胞が増加することから、下垂体の銀反応陽性細胞は gonadotropin 産生細胞であると結論している。

Herlant^{9, 28)} らは、銀反応陽性細胞が副腎摘出後に増加することなどから、下垂体の銀反応陽性細胞は corticotropin 産生細胞であると主張してきた。しかし最近、Herlant は¹³⁾、HCG 抗体を用いてヒト下垂体を免疫組織化学的に検索した結果、銀反応陽性細胞が HCG 抗体を用いた蛍光抗体法陽性であることを見出し、銀反応陽性細胞は gonadotropin 産生細胞であると結論し、従来の考え方を訂正している。

最近の知見によれば、HCG は FSH および LH はもちろん、TSH とも交叉反応性を有することが知られており、したがって HCG 抗体を用いた蛍光抗体法陽性である銀反応陽性細胞のなかには、gonadotropin 産生細胞のほかに thyrotropin 産生細胞も含まれていると考えられる。また Herlant は corticotropin 産生細胞に関しては、今回の結果と同様に銀反応は陰性であることを指摘している。

一方、異所性ホルモン産生腫瘍のうちもっとも頻度の高い異所性 ACTH 産生腫瘍は、その大部分が銀反応陽性所見を示し、このことが異所性 ACTH 産生腫瘍の病理組織学的診断根拠の1つとして重要視されている。

1966年、Pearse^{17~20)} がはじめて APUD 系細胞の概念を提唱した。当時 APUD 系細胞として14種の細胞を挙げ、その中に下垂体 corticotropin 産生細胞も

含まれている。これら細胞はすべて neural crest origin であり、組織化学的には俾ラ氏島の B 細胞を除き argentaffin ないし argyrophil の好銀性を示すことを特徴のひとつとみなしていた。しかしその後、幾多の新知見ないし上記の所見と矛盾する事実が報告されるに及び、近年 Pearse¹⁴⁾ は APUD 系細胞の概念に修正を加えた。その結果、APUD 系細胞に属する細胞として40数種の内分泌細胞ないし神経内分泌細胞を挙げ、それらを胎性学的見地より、neural crest origin, placodal or special ectodermal origin および ectoblastic origin の3群に分けた。このうち neural crest origin に属する細胞は、甲状腺C細胞など6~7種であり、当初 neural crest origin とみなされていた下垂体 corticotropin 産生細胞は、その他の下垂体構成細胞とともに placodal or special ectodermal origin に属し、Rathke 嚢から発生分化してくるとみなしている。なお、ectoblastic origin としては、ラ氏島細胞など GEP 系細胞を挙げている。

これら APUD 系細胞の多くは argentaffin ないし argyrophil などの好銀性を有しており、とくに neural crest origin に属する細胞はすべて好銀性を示している。しかし、他2群に属する細胞の中には、下垂体 corticotropin 産生細胞やラ氏島B細胞に代表されるように好銀性を示さないものも含まれている。

異所性 ACTH 産生腫瘍は、このような APUD 系細胞を起源として発生してくることが多いと考えられており、多くの例で好銀性を示す。しかし、この好銀性は腫瘍細胞が異所産生する ACTH そのものの特性に由来するものではなく、発生母細胞としての APUD 系細胞の特性に依存するか、あるいは腫瘍化に伴ない同時に産生される他種のポリペプチドないしアミンの性状に由来するものと考えられる。

したがって、異所性 ACTH 産生腫瘍を銀反応陽性所見のみから診断することは危険であり、確診のためには腫瘍組織に対する免疫組織学的検索や、腫瘍組織のホルモン測定、さらに剖検例においては下垂体 ACTH 産生細胞および副腎皮質などの病理学的検討など、十分な検索を施行する必要がある。

異所性 ACTH 産生細胞が銀反応陽性であると考え、このことを異所性ホルモン産生腫瘍の組織化学的示標とする研究者の大部分は、下垂体の銀反応陽性細胞を corticotropin 産生細胞と考えた Herlant の初期の研究に影響されたものとみなされる。この誤りを正す意味において、下垂体の corticotropin 産生細胞は決して

銀反応は陽性ではないということを著者はとくに強調する次第である。

ま と め

異所性 ACTH 産生腫瘍の多くが銀反応陽性であり、同時に下垂体に銀反応陽性細胞が存在することから、下垂体 ACTH 産生細胞は銀反応陽性であるとみなされてきた。しかしいまだ充分な検討がなされていない。今回著者は、下垂体に存在する銀反応陽性細胞と産生ホルモンとの関連性を明らかにするために、下垂体構成細胞の分別が確実かつ容易な PM-AB-PAS-OG 染色などの特殊染色法と銀染色法を同一切片上に施行し、下垂体構成細胞と銀反応との関係を直接比較検討した。その結果、次の結論をえた。

(1) 下垂体の Corticotropin 産生細胞は銀反応陰性である。

(2) 下垂体に存在する銀反応陽性細胞は、thyrotropin 産生細胞および gonadotropin 産生細胞である。

(3) 下垂体には、Hellerström-Hellman 銀法陽性細胞あるいは Masson-Fontana 銀法陽性細胞は存在しない。

これらの所見より、異所性 ACTH 産生腫瘍の示す好銀性は、腫瘍細胞が異所産生する ACTH そのものの特性に由来するものではなく、発生母細胞としての APUD 系細胞の特性あるいはその際同時に産生される他種のポリペプチドないしアミンの性状に依存するものと考えられる。

稿を終るにあたり、懇篤な御指導と御校閲を賜りました京都大学医学部病理学教室翠川 修教授、京都大学医療技術短期大学部高橋清之助教授に深甚なる感謝の意を表します。また、御鞭撻を頂いた島根医科大学第1外科学教室中瀬 明教授、種々御協力頂いた京都大学医学部病理学教室各位に深く感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Amatruda TT and Upton GV: Paraneoplastic syndromes. Hyperadrenocorticism and ACTH-releasing factor. *Ann N.Y. Acad Sci* **230**: 168-180, 1974.
- 2) Carvalho AF, Welsch V, et al: Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastrointestinal tract in mammals, and their place in APUD series of polypeptide-secreting cells. *Histochemie* **14**: 33-46, 1968.
- 3) Clark G: Staining Procedures. Third edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973, p. 14.

- 4) Ezrin C and Murray S: The cells of the human hypophysis in pregnancy, thyroid disease and adrenal cortical disorders. In *Cytologie de l'Adenohypophyse* edited by Benoit J and DaLage C, Paris, Editions du CNRS, 1963, p. 183-201.
- 5) Grimelius L: A silver nitrate stain for α_2 cells in human pancreatic islets. *Acta Soc Med Upsal* **73**: 243-270, 1968.
- 6) Hamperl H: Über argyrophile Zellen. *Virchows Arch A Pathol Anat* **321**: 482-507, 1952.
- 7) Hamperl H: Was sind argentaffin Zellen? *Virchows Arch A Pathol Anat* **286**: 811-833, 1932.
- 8) Herlant M and Pateels JL: Histophysiology of human anterior pituitary. *Meth Achievm Exp Pathol* **3**: 250-305, 1967.
- 9) Herlant M and Klastersky J: Etude au microscope électronique des cellules corticotropes de l'hypophyse. *C.R. Acad Sci (Paris)* **256**: 2709-2711, 1963.
- 10) Hellerström C and Hellman B: Some aspects of silver impregnation of the islets of Langerhans in the rat. *Acta Endocrinol* **35**: 518-532, 1960.
- 11) Jaffe BH: Hormones of the gastrointestinal tract. In *Endocrinology* edited by DeGroot LJ, New York, San Francisco, London, Grune & Stratton, 1979, p. 1669-1698.
- 12) Knigge KM: Identity of the argyrophilic cells in the pars distalis of the rat's pituitary gland. *Endocrinology* **57**: 719-729, 1955.
- 13) Massant B and Herlant M: Recherches préliminaires sur les cellules argyrophiles de l'hypophyse humaine. *Bull Assoc Anat (Nancy)* **59**(164): 219-226, 1975.
- 14) Pearce AGE and Polak JM: The diffuse neuroendocrine system and APUD concept. In *Gut Hormones* edited by Bloom SR, Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1978, p. 33-39.
- 15) Pearce AGE: Cytochemical demonstration of gonadotropic hormone in the human anterior hypophysis. *J Pathol Bact* **61**: 195-202, 1949.
- 16) Pearce AGE: Cytological and cytochemical investigation on the foetal and adult hypophysis in various physiological and pathological states. *J Pathol Bact* **65**: 355-370, 1953.
- 17) Pearce AGE: 5-Hydroxytryptophan uptake by dog thyroid C cells and its possible significance in polypeptide hormone production. *Nature (London)* **211**: 598-600, 1966.
- 18) Pearce AGE: Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and the C cells. *Vet Rec* **79**: 587-590, 1966.
- 19) Pearce AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implication of the concept. *J Histochem Cytochem* **17**: 303-313, 1969.
- 20) Pearce AGE and Polak JM: Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut* **12**: 783-788, 1971.
- 21) Phifer RF: *Staining Procedures*. Third edition edited by Clark G, Baltimore, Williams & Wilkins, 1973, p. 169-170.
- 22) Phifer RF, Spicer SS, et al: Histochemical reactivity and staining properties of functionally defined cell types in the human adenohypophysis. *Am J Pathol* **73**: 569-588, 1973.
- 23) Phifer RF, Spicer SS, et al: Specific demonstration of the human hypophyseal cells which produce adenocorticotrophic hormone. *J Clin Endocrinol* **31**: 374-361, 1970.
- 24) Phifer RF, Midgley AR, et al: Immunohistologic and histologic evidence that follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone are present in the same cell type in human pars distalis. *J Clin Endocrinol Metab* **36**: 125-141, 1973.
- 25) Phifer RF and Spicer SS: Immunohistochemical and histologic demonstration of thyrotropic cells of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab* **36**: 1210-1221, 1973.
- 26) Phifer RF, Orth DH, et al: Specific demonstration of the human hypophyseal adenocorticotrophic (ACTH/MSH) cell. *J Clin Endocrinol Metab* **39**: 684-692, 1974.
- 27) Purves HD: Cytology of the adenohypophysis. In *The Pituitary Gland*. Vol. 1 edited by Harris GW and Donovan BT, Berkeley, University of California Press, 1966, p. 147-232.
- 28) Racadot J and Herlant M: L'action de l'amphénone sur l'hypophyse du Chat impubère. *Ann Endocrinol* **21**: 828-836, 1960.
- 29) Romeis B: Hypophyse. In *Hundbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Bd. 6.3. Teil. edited by von Mölledorf W, Berlin, Julius Springer, 1940, p. 1-625.
- 30) Sherwood LM and Gould VE: Ectopic hormone syndromes and multiple endocrine neoplasia. In *Endocrinology* edited by DeGroot LJ, New York, San Francisco, London, Grune & Stratton, 1979, p. 1733-1766.
- 31) Welbourn RB, Polak JM, et al: Apudoma of the pancreas. In *Gut Hormones* edited by Bloom SR, Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1978, p. 561-569.