副腎性 androgen および各種ホルモン投与の雌ラット性器およびその関連臓器におよぼす組織化学的変化に関する研究

金沢大学大学院医学研究科産科婦人科学講座(主任 赤須文男教授)
紺谷昭哉

(昭和44年1月13日受付)

近時，17-ketosteroid (17-KS) 測定法[1)-3)]の進歩に伴い，正常女子尿中には男子の約$\frac{2}{3}$に相当する1日平均約 6mg の大量ともいえる 17-KS が排泄され，dehydroepiandrosterone (DHA) がその主要な分画を占めることが明らかとなり，これら尿中 androgen のほとんどすべてが副腎皮質に由来するものとされている．正常卵巣からも少量の androgen が分泌され，組織学的にも Leydig 細胞や副腎皮質類似組織が認められ，臨床的にも，稀に男化胚細胞腫 arrhenoblastoma や類副腎腫などが男化症状を表わすこともあるが，一般には両側卵巣を摘除しても尿中 17-KS 値は必ずしも低下せず，一方，副腎静脈血中から cortisol に匹敵するかなりの量の androgen (主として DHA) が証明され，その他の培養実験などからも，女子における androgen の主要産出臓器が副腎皮質であることはもはや疑いのないところである．このように副腎から多量に分泌され，閉経期後もなお数十年にわたって産出されるとされる副腎性 androgen とくに DHA の生理作用，意義について知られていることは極めて少い．

近年，DHA に性器外作用として骨生長促進作用[4)-6)]のあることが認められ，また，一部にはその向精神作用に基づく depression への効果[7)]が報告されている．赤須ら[8)-11)]は DHA に関する一連の研究成果から，DHA が，(1)男化作用が極めて弱く，蛋白同化作用が比較的強い，いわば natural anabolic steroid ともいうべきものであり，(2)必要に応じて estrogen や testosterone などに転換する，いわば reserve steroid ともいえる重要な面ももち，(3)cortisol の多彩な作用を control するのではないかとしている．著者もこの面での研究の一端として，既報において，両側副腎卵巣摘除ラットにおける DHA 投与の作用を testosterone propionate (TP)，androsterone (Ast)，cortisol acetate (COL) のそれと重量の面から比較検討し，また，去勢雌ラットに対する DHA の大量長期投与による影響を観察し，ACTH，human menopausal gonadotropin (HMG) との関連性などについて検討を加え，その結果，DHA には明らかに anabolic 作用があり，雌性性器に対しても特有な効果をもつことが判明した．

このように，近時，DHA の性器外作用いわば全身作用や，性器に対する作用は，徐々に解明されつつあるが，DHA の生物作用特に女性性器に対する作用を組織化学的に詳細に検索した実験的研究は極めて乏しく，著者が渉猟した限りにおいては，わずか2，3の文献[12)13)]を数えるにすぎない．殊に，DHA の雌性性器におよぼす作用を，他種 androgen，corticoid あるいは卵胞黄体系ホルモンなどのそれと比較検討した文献や，DHA と下垂体性 proteohormone との関連性などを追求したものはほとんど全くない．

ある物質を生体に投与してその生物作用を知ろうとする場合，全身という広い視野に立ってその作用をみることはもとより極めて緊要であるが，同時にまた，細胞レベルでの変化を知ることも非常に重要といわねばならない．

このような観点から，著者は，種々状態の雌ラットに DHA，TP，Ast，COL，progesterone (PG)，estrogen (ED)，ACTH，HMG などをいくつかの条件で投与し，これらラットの性器その他臓器の組織学的，組織化学的所見から，DHA の性器その他におよぼす作用を推知し，他種 androgen，corticoid，卵胞黄体系ホルモンなどの所見とその量的質的な相違を比較追求し，また，DHA の大量長期投与による性器への影響および副腎との相互関係を見，ひいては閉経

Studies on the Effects of the Administration of Adrenal Androgens and Various Hormones on the Histochemical Changes of Female Rats' Genitals and Their Related Organs. **Akiya Kontani**, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

期後の女性性器のホルモン環境を推知しようとした.

実験材料ならびに実験方法

実験をⅠ, Ⅱの2実験に分け, 下記の如き実験条件下で同腹ラットの子宮, 膣, 包皮腺, 副腎を実験材料とし組織化学的に検討した. 各群の処置は次の通りであった. なお, 注射は背部皮下に行なった.

実験Ⅰ: 両側副腎卵巣摘除ラットに, DHA, Ast, TP, COL, PG および ED を投与した場合の性器の組織像におよぼす影響.

体重 110g 前後の同腹 Wistar 系雌ラット30匹 (1腹6匹・5腹) を6群に分け, A, B, C, D, EおよびF群とし, 別にこれとほぼ同体重の Wistar 系雌ラット10匹を2群に分けGおよびH群とし, A群を除く全てに, ether 麻酔下に側腹部より両側副腎卵巣摘除を行ない desoxycorticosterone acetate (DOCA) 0.5mg を週2回投与し, 1% 食塩水を与えて延命せしめ, 手術翌日から次の如く処置した.

A群 (正常対照群): 非処置, 副腎卵巣非摘除 正常ラット.

B群 (対照群): 生理的食塩水 0.5ml/日×14日.

C群 (DHA 投与群): DHA 2.5mg/日×14日.

D群 (Ast 投与群): Ast 2.5mg/日×14日.

E群 (TP 投与群): TP 1.25mg/日×14日.

F群 (COL 投与群): COL 1.25mg/日×14日.

G群 (PG 投与群): PG 1mg/日×14日.

H群 (ED 投与群): estradiol 10μg/日×14日.

各 steroid 投与終了翌日より3日間にわたって ether 麻酔下に心臓より脱血せしめて屠殺し, 子宮, 膣および包皮腺を摘出し, 10%ホルマリン水溶液で固定した. 剖検に際しては, 副腎および卵巣の摘除が完全であったかどうかを再検した.

実験Ⅱ: 両側卵巣摘除ラットに DHA, ACTH, HMG を投与した場合の性器その他の組織像におよぼす影響.

体重 300g 前後の同腹 Wistar 系雌ラット25匹 (1腹5匹・5腹) を5群に分け, P, Q, R, SおよびT群とし, ether 麻酔下に両側卵巣を摘除し, 3週間放置してから, 各群を次の如く処置した.

P群 (対照群): 生理的食塩水 0.5 ml/日×20日

Q群 (DHA 単独投与群): DHA 12.5mg/日×20日

R群 (DHA+ACTH 投与群): DHA 12.5mg/日×10日→DHA 12.5mg+ACTH 4i.u./日×10日

S群 (ACTH 単独投与群): 生理的食塩水 0.5ml/日×10日→ACTH 4 i.u./日×10日

T群 (HMG 投与群): 生理的食塩水 0.5ml/日×10日→HMG 100i.u./日×10日

上記処置終了翌日, 実験Ⅰの場合と同様に屠殺して子宮, 膣, 包皮腺および副腎を摘出し, 一部は alkaline phosphatase (Al-P-ase) 染色に供するため各組織を速やかに 1×2×2mm 程度の切片とし, 冷アセトンにて4時間固定したのち, ただちにパラフィン包埋を行ない, その他は10%ホルマリンで固定した. なお, 剖検するに当り, 卵巣の摘除が完全であったか否かを再度確めた. ホルマリン固定は48時間以上行ない, 包埋にいたるまでの各操作を行なうに当っては, 組織の変形や収縮を来さしめることのないように充分注意して同一条件のもとで行なった. また, 切片は原則として 5μ の連続切片とし, Sudan Ⅲ染色には 10μ の凍結切片を用い型の如く実施した.

Ⅰ. 染色方法

1. Hematoxylin-eosin 重染色 (H.E.): Mayer の hematoxylin[14] 液を使用した.

2. Azan 染色 (AZ): Mallory の方法を Heidenhain ついで Schleicher が改変した方法[15] を用い, H.E. とならんで, 結合組織, 筋組織, 腺組織その他の一般的観察に供した.

3. Periodic acid Schiff 法 (PAS): いわゆる PAS染色の場合, 固定液は純アルコールまたは Carnoy 液を最良とする[16] が, 本実験では同一検体について, H.E., AZ, PAS の3者を染めあげる必要上, 10%ホルマリン液に統一した. また, 粘液および多糖類などの相対的な陽性度を問題としたため, 糖原証明に必要な唾液消化試験はとくに行わなかった.

4. Sudan Ⅲ 染色 (Sudan Ⅲ): Daddi 法[14] によった.

5. Al-P-ase 染色 (AlP): 本陣ら[17][18] による Gomori 法の改良法を主とし, アリザリンレッド法を副として用いた. その概要を次に記す.

1) Gomori 法の改良法 (Gomori): 被検材料を冷アセトンに 4°C にて4時間固定し, ついで無水アルコールで2時間脱水し, クロロホルムに1時間浸漬, ついで 55°C のパラフィンに40分間浸漬後包埋し, 6μ の切片を作製した. 37°C にて一昼夜乾燥後キシロールで脱パラフィンし, 無水アルコール, 90%アルコールに通し, 蒸溜水で5分間洗ったのち, 次の組成の基質液 (PH 9.4) に移し, 37°C にて2時間浸漬し, この間, 容器を時々振盪した.

基質液 (PH9.4)

2% barbital sodium	25 ml
2% $MgSO_4$	2 ml

2% $CaCl_2$	5 ml
2% β-glycerophosphate-Na	25 ml
Aq. dest.	50 ml

次いで切片を蒸溜水にて5分間洗い，1%硝酸コバルト液に5分間浸漬，再び水洗し，1%硫化アンモニュウムに3分間浸漬し，充分に水洗してから，Meyer の hematoxylin 液で後染色し，バルサムで封入した．

2）アリザリンレッド法（Al-R）：固定から基質液浸漬までは，1）と同様に行ない，その後，0.005% sodium alizarin sulfonate (Alizarin Red S) 水溶液に 60°C にて40分間浸漬し，ただちに ammonia-alcohol (28% NH_3 水溶液7容＋70% ethanol 3容) に移し，1分間浸漬後水洗し，バルサム封入を行なった．なお，1），2）ともに，正常腎組織および前記基質液から β-glycerophosphate-Na のみを除いた溶液中に浸して同様の処置を施したものを対照として加えた．

以上の各染色法のうちで，とくに，PAS，Sudan Ⅲ，AlP は，各群の間の相対的な色調や染まり加減にその重点をおき，そのため，染色時間その他の染色条件を全て統合し，できる限り同一条件となるように細心の注意を払った．

Ⅱ．子宮筋層および膣上皮の厚径計測

子宮筋層および膣上皮の厚径計測には，Okular-schraubenmikrometer を使用し，次の諸点に注意した．

1．子宮内外筋層の厚径計測には Azan 染色標本を用いた．すなわち，子宮長軸に対して厳密に直角に切断されたとみなされる切片を選び，左右上下縁において6～10カ所の内筋層および外筋層の厚径をそれぞれ別個に計測し，これらの平均値をその切片の各筋層の厚径とした．このような計測を各検体について行ない，それらの平均値をもって各群の内および外筋層の厚径とした．

2．膣上皮の厚径を H.E. 標本について，上記筋層の場合と同一注意のもとに，その最大値および最小値を測定した．この場合，膣上皮の最大径は結合織内への上皮突起の厚径を示すものである．

実験結果

Ⅰ．DHA，Ast，TP，COL，PG および ED 投与による両側副腎卵巣摘除ラットの子宮，膣および包皮腺の組織像におよぼす影響（実験Ⅰ）．

1．子宮におよぼす影響（表1，図1）．

1）両側副腎卵巣摘除ステロイド非投与群すなわち対照群の子宮は，副腎非摘除正常ラットの子宮に比べ，子宮腔は著明に縮小し，子宮内膜上皮細胞および上皮下結合織の萎縮も顕著であり，正常群および対照群の平均筋層厚径は，外筋層では 131±6 および 54±2 μ，内筋層は 145±5 および 59±4μ，全筋層（外筋層＋内筋層）は 276±11 および 113±6 μ であった．すなわち，対照群の子宮筋層の厚さは，正常群のそれの½以下であった（写真1，2，9，10）．

2）DHA 投与群を対照群および正常対照群と比較すると，子宮腔は正常子宮のそれをしのぎ，内膜上皮細胞は肥大粘液細胞化して PAS 可染性を示すにいたり，上皮下結合織は肥厚して正常に復帰した．DHA 投与群の平均筋層厚径は，外筋層では 95±3 μ，内筋層 98±6 μ，全筋層 193±5 μ であり，対照のほぼ2倍に肥大し正常のそれに接近した（写真3，11）．

3）DHA 投与群を Ast 投与群ならびに TP 投与群と比較すると，この3者の子宮内膜におよぼす変化は，質的にはほとんど同一であったが量的には多少の差異が認められた．すなわち，子宮腔の拡大および子宮内膜上皮細胞の増殖腺化は，TP 投与群において最も強く現われ，上皮細胞の肥大粘液細胞化および PAS 可染性は Ast 投与群において最も顕著であった．平均筋層厚径は，DHA 投与群，Ast 投与群および TP 投与群ではそれぞれ，外筋層は 95±3，61±3 および 104±6 μ であり，内筋層は 98±6，73±4 および 162±13 μ であり全筋層は 193±5，134±6 および 266±16 μ であった．すなわち，筋層を肥厚させる作用の強さは，TP，DHA，Ast の順であった．けれども，TP 投与による筋層の肥大は主として筋層内の結合織の増殖によるものであって，筋線維そのものはむしろ疎化ないし萎縮を示していた点が注目された（写真4）．

4）COL 投与群を対照群と比較すると，その所見はほとんど同一で，子宮腔の縮小は著しく，内膜上皮細胞の強度の萎縮，上皮下結合織の萎縮がみられ，平均筋層厚径は，外筋層 56±2 μ，内筋層 66±3 μ，全筋層 122±4 μ で対照群のそれらとほとんど異なるところがなかった．

5）DHA 投与群と PG 投与群とを比較すると，後者では上皮細胞の肥大はかなり強いが，PAS 可染性粘液細胞化，子宮腔の拡張，上皮下結合織の肥厚などはほとんど同程度にみられ，平均筋層厚径も PG 投与群のそれは，外筋層 100±7 μ，内筋層 89±4 μ，全筋層 188±8 μ でありほとんど差異が認められなかった（写真5，12）．

6）DHA 投与群と ED 投与群を比較すると，前

者の内膜上皮細胞の所見が主として肥大粘液細胞化であるのに対し，後者では細胞増殖による腺化が主であった．平均筋層厚径は，ED 投与群では，外筋層 165±5 μ，内筋層 239±17 μ，全筋層 404±15 μ であった（写真6，13）．

2．腟におよぼす影響（表1）．

1）対照群の腟上皮細胞，上皮下結合織乳頭と粘膜皺壁ならびに筋層は，正常対照群に比し，強く萎縮し，血管も狭小で，上皮の最小～最大厚径は，正常では 50～100μ，対照群では 10～20 μ であった．また，上皮の PAS 陽性物質は正常対照群においてわずかに認められ，対照群ではほとんど認められなかった（写

表1　副腎性 androgen およびその他の steroid 投与による両側副腎卵巣摘除ラットの子宮筋層および腟上皮の厚径におよぼす影響

	子宮筋層厚径平均値 (μ)			腟上皮厚径(μ)
	外筋層	内筋層	全筋層 (外筋層＋内筋層)	(最小～最大)
A 群 (正常ラット)	131± 6	145± 5	276±11	50～100
B 群 (対照)	54± 2	59± 4	113± 6	10～ 20
C 群 (DHA)	95± 3	98± 6	193± 5	50～ 60
D 群 (Ast)	61± 3	73± 4	134± 6	45～ 60
E 群 (TP)	104± 6	162±13	266±16	30～ 40
F 群 (COL)	56± 2	66± 3	122± 4	5～ 20
G 群 (PG)	100± 7	89± 4	188± 8	20～ 40
H 群 (ED)	165± 5	239±17	404±15	100～250

図1　副腎性 androgen およびその他の steroid 投与による両側副腎卵巣摘除ラットの子宮筋層厚径におよぼす影響

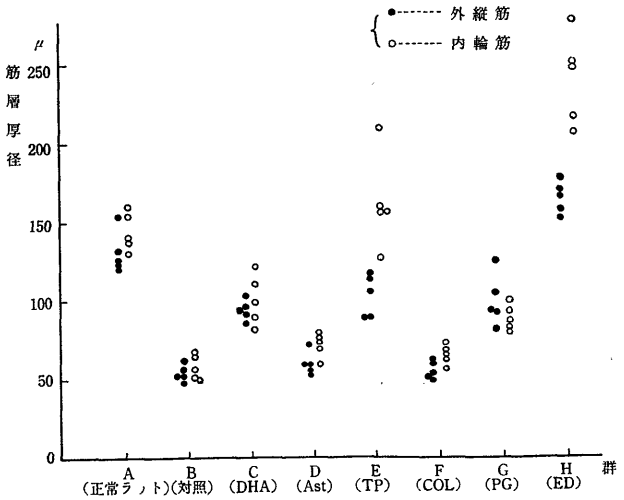
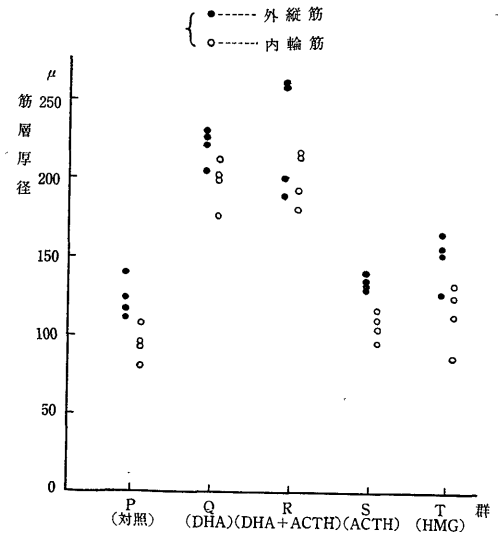


表2 DHA, DHA+ACTH, ACTH, HMG 投与による去勢雌ラットの子宮筋層および膣上皮の厚径におよぼす影響

	子宮筋層厚径平均値 (μ)			膣上皮厚径(μ)
	外筋層	内筋層	全筋層 (外筋層+内筋層)	(最小～最大)
P群 (対照)	123± 6	95± 6	218±12	10～ 20
Q群 (DHA)	220± 6	197± 7	417±10	50～130
R群 (DHA+ACTH)	227±19	201± 9	427±27	60～110
S群 (ACTH)	135± 2	107± 5	241± 5	10～ 40
T群 (HMG)	150± 8	114± 7	263±10	10～ 20

図2 DHA, DHA+ACTH, ACTH, HMG 投与の去勢雌ラット子宮筋層厚径におよぼす影響



真17, 18).

2) DHA 投与群では上皮細胞の増殖がみられ，とくにその顕著な肥大粘液細胞化および PAS 可染性は対照群はもとより正常対照群においても認められなかった変化であった．上皮の最小～最大厚径は，50～60 μ であった（写真19).

3) DHA投与群を Ast 投与群および TP 投与群と比較すると，膣上皮の最小～最大厚径は，DHA 投与群，Ast 投与群および TP 投与群ではそれぞれ，50～60，45～60 および 30～40 μ で著差を認めず，上皮細胞の肥大粘液細胞化ならびに PAS 陽性度は Ast 投与群および TP 投与群において極めて強度であった（写真20).

4) COL 投与群を対照群と比べると，上皮の最小～最大厚径は，5～20 μ で対照群と著変なく，その他，上皮細胞，上皮下結合織，筋層などすべてにおいてほとんど同程度の強い萎縮を示していた．

5) DHA 投与群と PG 投与群とを比較すると，上皮細胞の増殖ならびに粘液細胞化および PAS 陽性度は，前者にやや強くみられ，上皮下結合織の増殖は後者においてより旺盛であった．けれども，この両者は全般的に互に非常に類似した所見を呈していた．膣上皮の最小～最大厚径は，PG 投与群では，20～40 μ であった．

6) DHA 投与群と ED 投与群とを比較すると，膣上皮の最小～最大厚径は，ED 投与群では，100～250 μ であった．すなわち，ED 投与群においては，上皮細胞の増殖が極めて著明で角化も著しく，PAS 可染性に欠け，この点，DHA 投与群の PAS 強陽性とは全く趣きを異にしている．

3．包皮腺におよぼす影響については，実験Ⅱに総括して述べる．

Ⅱ．DHA, DHA+ACTH, ACTH, HMG 投与による去勢雌ラットの子宮，膣，包皮腺および副腎の組織像におよぼす影響（実験Ⅱ).

1．子宮におよぼす影響（表2，図2).

1) 対照群は DHA 単独投与群に比べ，子宮腔は著明に縮小し，上皮細胞および上皮下結合織の萎縮が顕著であった．これに対して，DHA 単独投与群では上皮細胞の肥大が著明でかなり強い粘液細胞化および PAS 可染性を示し，上皮下結合織も肥大した（写真14, 15).

平均筋層厚径は，対照群および DHA 単独投与群では，外筋層は 123±6 および 220±6 μ，内筋層は 95±6 および 197±7 μ，全筋層は 218±12 および 417±10μ で，DHA 単独投与群の筋層は対照群のそれの約2倍であった（写真7，8）．

2）DHA に ACTH を追加投与した場合すなわち DHA＋ACTH 投与群では，DHA 単独投与群に比し，子宮腔はやや狭小で，上皮細胞はさらに肥大して所々に空胞を認め，粘液細胞化ならびに PAS 可染性はやや増強していた．また，上皮下の結合織細胞が肥大するのがみられた．DHA＋ACTH 投与群の平均筋層厚径は，外筋層では 227±19 μ，内筋層では 201±9 μ，全筋層では 427±27 μ で，DHA 単独投与群とほとんど同等もしくはやや肥大する傾向がみられた（写真16）．

3）ACTH 単独投与もしくは HMG 投与によって，対照群における内膜上皮細胞の強い萎縮が抑えられ，わずかに肥大増殖の傾向をみせていた．ACTH 単独投与群および HMG 投与群の平均筋層厚径はそれぞれ，外筋層では 135±2 および 150±8 μ，内筋層では 107±5 および 114±7 μ，全筋層では 241±5 および 263±10 μ であった．すなわち，ACTH および HMG 投与により，子宮筋層は対照群に比し，わずかではあるが肥大する傾向がうかがわれた．

4）Al-P-ase 活性は，大部分が毛細管壁にみられるもので，内膜上皮細胞においては，DHA 単独投与群および DHA＋ACTH 投与群にわずかにみられたにすぎなかった．Al-R 法では，全てに陰性であった．

2．膣におよぼす影響（表2）．

1）対照群では，上皮ならびに上皮細胞は強く萎縮し，上皮下結合織および筋層も萎縮を示したが，DHA 単独投与群では，上皮の増殖が著明で上皮細胞のごく一部には角化が認められ，肥大粘液細胞化および PAS 可染性が極めて強く証明された．また，上皮下結合織乳頭と粘膜皺壁の増殖がみられ，筋層も肥大した（写真21，22）．対照群および DHA 単独投与群の膣上皮の最小～最大厚径は 10～20 および 50～130 μ であった．

2）DHA＋ACTH 投与群は DHA 単独投与群とほとんど同一所見を呈したが，上皮細胞の粘液細胞化ならびに PAS 可染性は DHA 単独投与群よりむしろやや軽度であり，随所に上皮細胞の剝脱を思わせる個所が認められた．また，所々に表層細胞の空胞化がみられた．膣上皮の最小～最大厚径は，DHA＋ACTH 投与群では，60～110 μ であった．

3）ACTH 単独投与群，HMG 投与群および対照群の間には，ほとんど差異を認めなかった．上皮の最小～最大厚径は，ACTH 単独投与群および HMG 投与群では，それぞれ，10～40 および 10～20 μ であった．

4）Al-P-ase 活性は，DHA 単独投与群および DHA＋ACTH 投与群において最も顕著に示され，対照群においてもかなりの活性が認められた．ACTH 単独投与群および HMG 投与群は，対照群とほぼ同等の活性を示した（写真23，24，25，26）．

3．包皮腺におよぼす影響（表3）．

正常ラットの包皮腺は腺葉 acinus に富む実質とわずかな間質および排泄管から成っている．腺葉は数個の腺細胞 acinar cell の集合体で，周囲は基底細胞 basal acinar cell でかこまれ，中心部では腺細胞の大きさが増し，細胞質中に脂肪球を含有している．分泌様式としては，数個の腺葉が互に癒合し，腺細胞が融解して排泄管すなわち側管 lateral duct および中心管 central duct を通って分泌される，いわゆる全分泌腺 holocrine gland であるとされている．

正常ラットの包皮腺と両側卵巣摘除ラットのそれとはほとんど差異が認められず，したがって，雌ラットの包皮腺は去勢によってあまり影響されないものとみなされた（写真27，28，31）．けれども，実験Ⅰの両側副腎卵巣摘除ラット対照群では腺細胞および腺葉は lipids に乏しく著明に萎縮してほとんどその原形をとどめず，間質はかなり増殖していた．また，排泄管はかなり拡大しているが内容に乏しく，所々に粗大な脂肪滴を認めた（写真34）．DHA 単独投与群では，腺細胞の肥大増殖が強く，ために腺葉の構造はかなり明瞭となり，他方，融解途上にある腺葉 'fused acini' や原始腺葉 'primordial acini' が混在し，間質はやや減少の傾向をみせ，正常ラットの包皮腺を上廻る活発な分泌活動を示していた（写真29）．排泄管とくに側管の発達は極めて良好で，管腔はやや微細顆粒状の lipids で充満され，所々に Al-P-ase 陽性の部位が観察された．腺細胞は微細顆粒状の lipids に富み，Al-P-ase 活性は原始腺葉に極めて強く，融解腺葉では弱いことが示されていた（写真32，35）．

DHA＋ACTH 投与群では，腺細胞ないし腺葉の肥大が DHA 単独投与の場合よりさらに強く，より旺盛な分泌活動を思わせたが，腺葉の新生はむしろ抑制されているようであった．管腔内の lipids はやや粗大で，Al-P-ase 強陽性を呈する原始腺葉は減少の傾向にあった．

ACTH 単独投与群では，原始腺葉から融解腺葉に

表3 副腎性 androgen およびその他の hormone 投与による両側副腎卵巣摘除ラット または両側卵巣摘除ラットの包皮腺の組織像におよぼす影響

	腺細胞				間質		排泄管		Lipids		*Al-P-ase 活性	
	肥大	増殖	融解	萎縮	増殖	萎縮	拡大	縮小	腺葉	排泄管	腺葉	排泄管
A 群（正常ラット）	+	+	+	−	±		±		+	+		
P 群（去勢ラット）	+	+	+	−	±		±		+	+	±± (±±)	± (−)
B 群（両側副腎卵巣摘除）	−	−	±	+	±±		+		±	± (粗大)		
Q 群（DHA 大量）	±±	±±	±±	−		±	±±		±± (微細)	±± (やや微細)	±± (±±)	+ (±)
R 群（DHA+ACTH）	±±〜±±±	+	±±±	−		±	±±		±± (やや微細)	±±± (やや粗大)	±± (±±)	+ (±)
S 群（ACTH）	+〜±±	+〜±±	+〜±±	−		±	±±		±± (やや粗大)	±±〜±±± (粗大)	±± (±±)	+ (±)
T 群（HMG）	+	+	+	−	±		±		+	+	±± (±±)	± (−)
E 群（TP）	−	−	+	+	+		±±		±	±± きわめて粗大		

* （ ）内は Al-R 法による検出結果を示す.
いずれも正常腎組織の活性を（±±）として記載.

いたるまでの種々の段階の腺葉が混在し，かなり活発な分泌活動を思わせ，間質の増殖も抑えられ，排泄管はかなり強く拡大して粗大な脂肪滴を多量に含有していた．腺細胞には やや粗大な lipids が多量に認められ，Al-P-ase 活性は，DHA 単独投与群のそれに類似していた（写真30, 33）.

HMG 投与群は対照群に比し，著差を認めなかったが，わずかに腺細胞の増殖がみられ，lipids がやや多いように思われた.

PAS 可染性物質は，全ての群に証明されなかった．なお，実験Ⅰの TP 投与群では，腺葉の構造はほとんど失われ，空胞化を主とする退行変性が認められ，lipids は粗大顆粒状で かなり多く みられたが（写真36），このような所見は TP 投与によってのみ認められた変化であった.

4．副腎におよぼす影響（表4）.

対照副腎の球状層および束状層には，毛細管の充血と軽度の出血がみられ，網状層には強い出血と核の崩壊消失があり，細胞質には空胞化が認められた．Sudan Ⅲ においては，lipids はむしろ粗大顆粒状でかなり多量に認められ，Al-P-ase 活性は束状層において低調であった（写真37）.

DHA 単独投与群では，束状層および網状層の出血が対照に比し軽減され，網状層の核の崩壊や細胞質の空胞化はほとんど認められなかったが，細胞数はやや減少する傾向がみられた． lipids は対照に比し少なく，Al-P-ase 活性は束状層および網状層においてかなりの程度に認められた．これに対し，ACTH 単独投与群では，束状層にかなりの出血があり，網状層は極めて著明に出血し，ために網状層は肥厚し，束状層および髄質を圧迫している像がみられた．網状層の細胞は激減し，核の崩壊および細胞質の空胞化が著明で随所に黒褐色の色素沈着が認められた．Sudan Ⅲ では，束状層に少量の微細な lipids を認めるのみで，Al-P-ase 活性は低調であった（写真38, 39）.

DHA＋ACTH 投与群では，ACTH 単独投与の場合に類似した所見を呈したが全般にその程度は軽度であった．すなわち，網状層における出血，核の崩壊，細胞数の減少，細胞質の空胞化などの点において，いずれもその所見は軽度であり，細胞質における色素沈着も認められなかった．Sudan Ⅲ では，球状層，束状層 および 網状層に ごく わずかの lipids が証明され，Al-P-ase 活性は網状層にかなり強く認められた（写真40）.

HMG 投与群では，対照群に比し，網状層の出血がやや軽度で，束状層 および 網状層の Al-P-ase 活性

表4　DHA, DHA+ACTH, ACTH, HMG 投与の去勢雌ラットの副腎皮質組織像におよぼす影響

	肥厚または短縮			出血			Lipids			Al-P-ase活性			網状層の変化		
	球	束	網	球	束	網	球	束	網	球	束	網	細胞数	核の崩壊又は消失	空胞化
P群（対照）				±	+	++	++	++	++	+	±	+	→	++	+
Q群（DHA）		やや短	やや肥	±	±〜+	+	++	+	±	±	+	+	↘	±	−
R群（DHA+ACTH）		やや短	強く肥	±	+	++〜+++	±	±	±	±	±	++	↓↓	+++	++
S群（ACTH）		やや短	強く肥	+	+〜+++	+++	±	+	−〜±	±	+	+	↓〜↓↓↓	+++〜+++	++〜+++
T群（HMG）				±	+	+〜++	++	++	++	±	+	+	→	+〜++	+

注：球，束および網はそれぞれ球状層，束状層および網状層の略．

がわずかに強い感じであったが，その他の所見はほとんど同一であった．

考　察

古く，Korenchevsky ら[19)20)]は，Ast 投与により去勢雌ラットの子宮および膣に発情期の像をみたとなし，また，去勢雌ラットの性器の萎縮を正常化する作用は estrogen (estrone) より TP の方がはるかに強いことを指摘して，TP が androgenic な作用の他に estrogenic な作用を示し，いわば bisexual property を有することを示唆した．Salmon[21)]は未熟雌ラットに TP を投与して，膣上皮の著明な増殖ならびに軽度の角化，子宮内膜および筋層の著しい肥大，卵胞の成熟と黄体の形成をみたと報告している．このように TP や Ast などの androgen 投与による雌性性器の組織学的変化に関する研究はかなり古くから散見されるが，副腎性 androgen，とくに DHA に関する業績は極めて乏しく，おそらく Nelson ら[12)]の研究がその嚆矢であろうと思われる．すなわち，Nelson らは，去勢ラットに TP および androstanedione を投与して子宮の肥大をみたが，DHA および Ast では子宮肥大はおこらず，膣上皮の角化はいずれの場合にも認められなかったとしている．また，Varon ら[13)]によれば，未熟雌マウスに DHA を少量（20 μg/日×21日）または，大量（100 μg/日×21日）投与すると，子宮はいずれの場合にも卵胞期の所見を呈し，膣上皮は少量で変化なく，大量で肥大したと述べている．

ある steroid を被検動物に投与してその生物作用を検する場合，その実験条件，steroid 投与の方法，量および期間などにより，その結果に差異を生ずるのは当然であり，上述の報告に相違がみられるのはこのためであろう．また，steroid の微細な生物作用を知ろうとする場合，その作用を客観的に把握することが困難であれば，投与量を増してその作用をより強く表現させることは，生理作用とは全く異なった副作用が現われる可能性もあるが，DHA のような性格の steroid 投与ではむしろ生理作用を顕著に示す効果が期待され，許されるべき手段であろうと考えられる．

近年，DHA が testosterone や estrogen の precursor として，その代謝経路が明らかにされるとともに，その分泌動態も漸時明らかにされてきつつあるが，われわれは，その DHA のヒトにおける代謝面での特徴的な動態とともに，DHA の生物学的作用を検討し，それらに関する一連の実験において，DHA はじめその類似 steroid などの副腎由来 androgen が生体に極めて重要な意義を有していることを漸時明らかにしつつある．

著者は，上記実験において，DHA のもつ生物作用，とくに雌ラット性器その他におよぼす作用をかなり明確にうかがい知ることができたと思っているが，以下そのうちの2，3の点について吟味を行なった．

1．DHA の子宮および膣に対する作用，とくに他種 androgen，corticoid および卵胞黄体系ホルモンなどとの異同について（実験Ⅰ）．

副腎卵巣摘除により子宮および膣は，内腔，上皮，上皮下結合織，筋層などすべてに著しい萎縮を示したが，DHA 投与によりこれらの萎縮は顕著に除去され

た．すなわち，子宮内膜上皮細胞は肥大し，粘液細胞化を示し，上皮下結合織および筋層は肥厚し，子宮腔も拡大して正常像に接近した．膣上皮も肥厚し，表層細胞の粘液細胞化が著しく，上皮下結合織および筋層もほとんど正常に復帰した．Ast および TP 投与による変化は，DHA 投与の場合とほとんど差異を認めなかったが，TP 投与では，子宮筋層内に結合織の増殖がみられ，筋線維はむしろ疎化ないし萎縮していたのが注目された．また，DHA と PG においても，ほとんど差異がなかった．これに対して，DHA と ED との間には，量的質的に大きな差異が認められた．すなわち，DHA は子宮上皮および膣上皮表層細胞に働いて，これらを PAS 可染性粘液細胞化させる作用が強力であるのに対し，ED は上皮細胞の増殖，とくに膣上皮表層細胞を角化させる作用が主であった．DHA と同じく副腎皮質から産出されるとされる COL には，子宮および膣に対する作用は全く認められなかった．以上の所見から，DHA は子宮および膣の萎縮を防ぎ，これらに進行性変化を与え，PG にきわめて近似した作用を有することが知られた．

女子においては，その卵巣機能停止後あるいは閉経期後は gonadotropin の過剰放出が起り，その結果，副腎からの estrogen 分泌が旺盛となり，相対的な estrogen 過剰，progesterone の過少状態を招来し，ためにホルモン環境の imbalance を招来するとされているが，一方臨床的には，そのようないわば hyperestrogenism の状態ないし疾患は，稀ではないとしても余り多くはない．この閉経期後の hyperestrogenism がさほど多くない理由として，推測的ではあるが，DHAの有する progesterone よう作用が estrogen の作用を抑制し，内分泌環境を正常化しようとする作用をもっているためとも考えられる．すなわち，閉経期後は DHA が progesterone の作用を代行していると考えられないことはない．

2．DHA 大量長期投与の子宮，膣，包皮腺および副腎に対する作用と ACTH および HMG との関連性について（実験Ⅱ）．

去勢によって子宮および膣は，内腔，上皮下結合織，筋層など全てに著明な萎縮を示し，DHA 投与によってこれらの萎縮は，実験Ⅰにおける場合と同様，著しく改善されたが，子宮筋層の肥大は，実験Ⅰ，Ⅱともに対照の約2倍であったことから，DHA の大量投与が子宮筋を病的に肥大させることはないものとみなされた．膣上皮の表層細胞には一部角化が認められたが，これは実験Ⅰの DHA 投与群にはみられなかった変化であり，DHA が膣に対しても軽度の estrogenic 作用を有していることを示すものと思われた．

DHA に ACTH を追加投与しても，子宮および膣には著明な変化はおこらなかった．また，ACTH 単独投与あるいは HMG 投与では，対照に比し明らかな変化はなかったが，全般に上皮，筋層がごくわずかではあるが肥厚または肥大する傾向にあり，副腎を介する作用を考慮すべきであると思われた．

ラット包皮腺の解剖については，Greene[22] の詳細な記載があり，また，Montagna ら[23] は組織学的ならびに組織化学的に検討を加え，電子顕微鏡による微細構造については Dangelo ら[24]の詳細な報告がみられる．また，Beaver[25] は包皮腺を，蛋白と脂肪を同時に分泌する，いわゆる dicrine organ ‘両分泌臓器’ として再評価しその研究成果を報告している．このように包皮腺の形態学，組織学についてはかなりよく解明されているが，その機能，生理的意義については余り知られていない．

1935年，Korenchevsky ら[26)-28)] は，包皮腺が androgen に極めて鋭敏に反応することを認め，それ以来，androgen と包皮腺との関係において幾多の研究がなされ，また，ACTH との関係についても議論されているが[29)-33)]，これらの研究の大部分は，包皮腺が androgenic activity の indicator となりうるか否かという点にのみしぼられている感がある．けれども．教室の研究成果[34)]や著者の実験結果を総合すると，雄ラット副性器に対する DHA の作用と雌ラット包皮腺に対する DHA の作用は平行的ではなく，その間にかなりの相違がみられ，また，包皮腺の分泌物には脂肪成分とともにかなりの蛋白成分が含まれており，したがって，投与 steroid によるこの腺の肥大を単に androgenic activity の indicator としてではなく，anabolic activity の indicator としても利用しうる可能性を考えているが，今回の組織学的検索ではこの点に関する注目すべき所見は得られなかった．

去勢により副腎皮質，殊に束状層および網状層にかなりの出血がみられ，退行変性を示し，副腎皮質の機能低下ないしは機能休止の像が認められたが，これらの変化は DHA 投与によって改善され，ACTH 投与によって増悪した．すなわち，DHA は去勢による副腎皮質の退行変性あるいは機能休止を救い，副腎の活動を正常化させる傾向があるように思われた．また，過量の ACTH は副腎皮質に対して，過剰刺激の結果，破壊的に作用するのではないかと思われる所見を得た．

結　　論

副腎性 androgen の主要分画をなす dehydroepiandrosterone (DHA) が女子の性器その他におよぼす作用を推知する目的で，まず，両側副腎卵巣摘除雌ラットに DHA, androsterone (Ast), testosterone propionate (TP), cortisol acetate (COL), progesterone(PG) および estradiol(ED)を投与し，子宮および膣の組織学的変化について比較検討し（実験Ⅰ），次いで，両側卵巣摘除ラットに ACTH および human menopausal gonadotropin (HMG) を投与した場合の膣，子宮，包皮腺および副腎の組織化学的変化と，DHA の大量長期投与ならびに DHA と ACTH を同時投与した場合のそれとを相互に対比し，各々の類似点相違点について考究し，ひいては閉経期後の雌性性器のホルモン環境，下垂体－副腎－性腺系の関連性の一端をうかがい知ろうとした（実験Ⅱ）．

得られた結果は次の通りであった．

1．両側副腎卵巣摘除または両側卵巣摘除により，子宮および膣は著明な萎縮像を示したが，DHA 投与によりこれらの萎縮は顕著に除去され，正常ラットの像に接近した．DHA 投与群と PG 投与群の所見は極めて近似しており，両者の子宮および膣に対する生物作用の類似性を思わせた．ED 投与群の所見は，DHA 投与群のそれとかなり異なっていたが，DHA を大量に投与した場合には膣上皮の一部に角化が認められたことから，DHA は軽度の膣上皮角化作用も有することが推知された．また，DHA 投与による子宮筋層の肥大が実験Ⅰ，実験Ⅱともにほぼ対照群の2倍であったことから，DHA の大量投与が子宮筋を病的に肥大させることはないものとみなされ，この点，TP 投与群において筋層内に結合織の増殖が認められたのとは対照的であった．DHA と同じく副腎皮質から分泌されるとされる COL には，子宮および膣に対する作用は全く認められなかった．ACTH 投与群または HMG 投与群では，子宮および膣に著明な変化を認めることができなかったが，去勢による萎縮がわずかではあるが抑えられたようであった．

2．両側卵巣を摘除しても包皮腺は正常の場合とほとんど差異を認めないが，DHA を投与すると著しく肥大して正常ラットをはるかに上廻る活発な分泌活動を呈するに至った．また，両側副腎卵巣摘除を行なうと，包皮腺は極めて著明な萎縮を示したが，DHA 投与によって正常に復した．この場合も，TP 投与群の包皮腺が空胞化を主とした強い退行変性を示していたのとは極めて対照的であった．また，ACTH を単独投与した場合の包皮腺もかなり旺盛な分泌活動を示していた．

3．去勢により副腎皮質に退行変性の像をみたが，DHA 投与によりこれらの像が改善され，ACTH 投与により増悪した．HMG投与群では対照群とともに著変のないことが示された．

4．以上の結果から，DHA は女子性器に対して，estrogenic な作用と androgenic な作用，すなわち bisexual property を有しており，女子生体内でも，卵巣機能停止後もしくは閉経期後の女性性器に作用し，その急激な萎縮を阻止し，老化を防ぐ重要な役割を果しているのではないかと思われた．

稿筆するに当り，終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師赤須教授に深甚の謝意を表するとともに，貴重な御助言，御支援を賜つた西田助教授ならびに教室員各位に感謝します。また，教室の中川清治・中田信一両技官に対し感謝します。

文　　献

1) **Burstein, S. & Lieberman, S.** : J. Biol. Chem., **233**, 331 (1958). 2) **赤須文男・松田春悦** : 内分泌と代謝, **3**, 360 (1962). 3) **松田春悦** : 日産婦会誌, **15**, 451 (1963). 4) **西田悦郎** : 臨婦産, **20**, 7 (1966). 5) **西田悦郎** : 日産婦会誌, **18**, 1275 (1966). 6) **Howard, E.** : Endocrinology, **70**, 131 (1962). 7) **Strauss, E. B., Sands, D. E., Robinson, A. R., Tindal, W. J. & Stevenson, W. A. H.** : Brit. Med. J., **2**, 64 (1952). 8) **赤須文男** : 産婦治療, **9**, 647 (1964). 9) **赤須文男・西田悦郎・桑原惣隆・村田孝一・田川億胤** : 産婦の世界, **16**, 365 (1964). 10) **赤須文男・西田悦郎** : 産と婦, **32**, 627 (1965). 11) **西田悦郎**: 日産婦会誌, **18**, 286 (1966). 12) **Nelson, W. O. & Meckel, C. G.** : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **36**, 823 (1937). 13) **Varon, H. H. & Christian, J. J.** : Endocrinology, **72**, 210 (1963). 14) **小林忠義・影山圭三** : 病理組織標本の作り方（慶応義熟大学医学部病理学教室編), 第2版, 73頁, 東京, 医学書院, 1964. 15) **田中克己・浜　清** : 顕微鏡標本の作り方, 第6版, 213頁, 東京, 裳華房, 1965. 16) **岡本耕造・上田政雄・前田隆英・水谷　昭** : 顕微鏡的組織化学, 第3版, 244頁, 東京, 医学書院, 1965. 17) **本陣良平・中村俊雄・和島毅・布上前衛・岡山陽子** : 解剖誌, **36**,

475 (1961). 18) **本陣良平・中村俊雄・岡山陽子・布上前衛・和島 毅**：解剖誌, **37**, 126 (1962). 19) **Korenchevsky, V. & Dennison, M.**: J. path. Bact., **42**, 91 (1936). 20) **Korenchevsky, V., & Dennison, M. & Hall, K.**: Biochem. J., **31**, 780 (1937). 21) **Salmon, U. J.**: Endocrinology, **23**, 779 (1938). 22) **Greene, E. C.**: Anatomy of the Rat, 3rd ed., p. 284, N. Y. & London, Hafner publishing Co., 1963. 23) **Montagna, W. & Noback, C. R.**: Anat. Rec., **96**, 41 (1946). 24) **Dangelo, J. G. & Munger, B. L.**: J. Ultrastructure Research, **11**, 230 (1964). 25) **Beaver, D. L.**: J. Exper. Zool., **143**, 153 (1960). 26) **Korenchevsky, V. & Dennison, M.**: J. Path. Bact., **41**, 323 (1935). 27) **Korenchevsky, V. & Dennison, M.**: J. Path. Bact., **42**, 91 (1936). 28) **Korenchevsky, V. & Dennison, M.**: Biochem. J., **30**, 1514 (1936). 29) **Noble, R. L. & Collip, J. B.**: Endocrinology, **29**, 934 (1941). 30) **Noble, R. L. & Collip, J. B.**: Endocrinology, **29**, 943 (1941). 31) **Jacot, B. & Selye, H.**: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **78**, 46 (1951). 32) **Jacot, B. & Selye, H.**: Endocrinology, **50**, 254(1952). 33) **Huggins, C., Parson, F. M. & Jensen, E. V.**: Endocrinology, **57**, 25 (1955). 34) **西田悦郎**：日内分泌会誌, **43**, 758 (1967).

写 真 説 明

写真1 正常ラット子宮内外筋層. AZ. ×100

写真2 両側副腎卵巣摘除ラットの子宮筋層. 筋層は著明に萎縮し, 筋層内に結合織の増殖をみる. AZ. ×100

写真3 DHA 投与の子宮筋層. 対照（写真2）の約2倍に肥大している. AZ. ×100

写真4 TP 投与の子宮筋層. 筋層内の結合織の増殖が著しい. AZ. ×100

写真5 PG 投与の子宮筋層. DHA 投与（写真3）とほとんど同等である. AZ. ×100

写真6 ED 投与の子宮筋層. AZ. ×100

写真7 去勢ラットの子宮筋層. 筋層は強く萎縮しているが, 写真2のような結合織の増殖は明らかではない. AZ. ×100

写真8 DHA 大量投与の子宮筋層. 対照(写真7)の約2倍に肥大. AZ. ×100

写真9 正常ラット子宮内膜. H.E. ×400

写真10 両側副腎卵巣摘除ラット子宮内膜. 上皮細胞は異常に萎縮し, 大部分消失している. H.E. ×400

写真11 DHA 投与の子宮内膜. 対照（写真10）に比し, かなり改善されている. H.E. ×400

写真12 PG 投与の子宮内膜. 上皮細胞はかなり肥大し, 核は濃染されている. H.E. ×400

写真13 ED 投与の子宮内膜. 上皮細胞は高円柱状をなし, 核は濃染し, 原形質に空胞を認める. H.E. ×400

写真14 去勢ラットの子宮内膜. 上皮細胞は極めて低円柱状でほとんど立方上皮と化し, 核はやや濃染し, 細胞質は明るい. H.E. ×400

写真15 DHA 大量投与の子宮内膜. PG 投与（写真12）に近似している. H.E. ×400

写真16 DHA+ACTH 投与の子宮内膜. 上皮細胞は DHA 単独投与の場合よりさらに肥大し, 上皮下の結合織細胞の肥大をみる. H.E. ×400

写真17 正常ラットの膣上皮. PAS 可染性はわずかに認められる. PAS. ×100

写真18 両側副腎卵巣摘除ラットの膣上皮. 上皮は高度に萎縮し, 2列の上皮細胞列をみるにすぎない. PAS. ×100

写真19 DHA 投与の膣上皮. 膣上皮は増殖し, 中層～表層細胞はかなり強い粘液細胞化を示している. PAS. ×100

写真20 Ast 投与の膣上皮. DHA 投与（写真19）の所見とほぼ同一であるが, PAS 陽性度はさらに強い. PAS. ×100

写真21 去勢ラットの膣上皮. 両側副腎卵巣摘除ラット（写真18）とほとんど同等の強い萎縮を示している. PAS. ×100

写真22 DHA 大量投与の膣上皮. 上皮細胞は著明に肥大増殖し, とくに表層細胞は PAS 強陽性を示す. PAS. ×100

写真23 正常腎組織の Al-P-ase 活性. Gomori 法の改良法. ×100

写真24 去勢ラットの膣上皮の Al-P-ase 活性. 萎縮した上皮細胞全体にかなり強い活性がみられる. Gomori 法の改良法. ×100

写真25 HMG 投与の膣上皮 Al-P-ase 活性. 対照（写真24）と差異を認めない. Gomori 法の改良法. ×100

写真26　DHA 大量投与の膣上皮 Al-P-ase 活性．表層では極めて強い活性を示し，深層に向うにしたがい弱くなっている．Gomori 法の改良法．×100

写真27　正常ラット包皮腺．H.E. ×100

写真28　去勢ラット包皮腺．正常ラットととくに差異は認められない．H.E. ×100

写真29　DHA 大量投与の包皮腺．腺細胞および腺葉は強く肥大し，融解されつつある腺葉と新生または成熟しつつある腺葉とが混在している．H.E. ×100

写真30　ACTH 投与の包皮腺．正常または去勢ラットより強い分泌活動を思わせる．H.E. ×100

写真31　去勢ラット包皮腺の Al-P-ase 活性．Gomori 法の改良法．×40

写真32　DHA大量投与の包皮腺 Al-P-ase 活性．周辺部の‘原始腺葉’primordial acini ではとくに強い活性を認める．Gomori 法の改良法．×40

写真33　ACTH 投与の包皮腺 Al-P-ase 活性．写真32に類似する．Gomori 法の改良法．×40

写真34　両側副腎卵巣摘除ラットの包皮腺．腺細胞の萎縮が著明で間質の増殖をみる．腺細胞は lipids に乏しく，管腔内には粗大な脂肪滴を認める．Sudan Ⅲ．×100

写真35　DHA 大量投与の包皮腺．腺細胞は微細顆粒状の lipids に富み，管腔内はやや微細な lipids で充満されている．Sudan Ⅲ．×100

写真36　TP 投与の包皮腺．腺葉の構造はほとんど失なわれ，空胞化を主とする強い退行変性を示す．lipids は粗大顆粒状を呈する．Sudan Ⅲ．×100

写真37　去勢ラット（去勢後6週間目）の副腎．束状層および網状層にかなり強い出血と血管内充血が認められる．H.E. ×40

写真38　DHA 大量投与の副腎．去勢による出血がかなり抑えられている．H.E. ×40

写真39　ACTH 投与の副腎．束状層および網状層の出血が極めて著明である．H.E. ×40

写真40　DHA＋ACTH 投与の副腎．ACTH 投与による強い出血がかなり抑えられている．H.E. ×40

Abstract

Studies were made of the effects of administration of dehydroepiandrosterone (DHA) and other hormones on the histological and histochemical changes of the genitals and their related organs in adrenalectomized-ovariectomized rats (Experiment Ⅰ) or ovariectomized rats (Experiment Ⅱ). For histological or histochemical examination the tissues were fixed in 10% formalin or cooled aceton (4°C) and stained with hematoxylin-eosin, Azan, periodic acid Schiff method, Sudan Ⅲ or Gomori's alkaline phosphatase staining.

Experiment Ⅰ: Female Wistar strain rats were divided into 8 groups. Seven groups were bilaterally adrenalectomized and ovariectomized, and then treated with either DHA, androsterone (Ast), testosterone propionate (TP), cortisol acetate (COL), progesterone (PG), estradiol (ED) or physiological saline solution (Control). The remaining non-operated group was served as normal control.

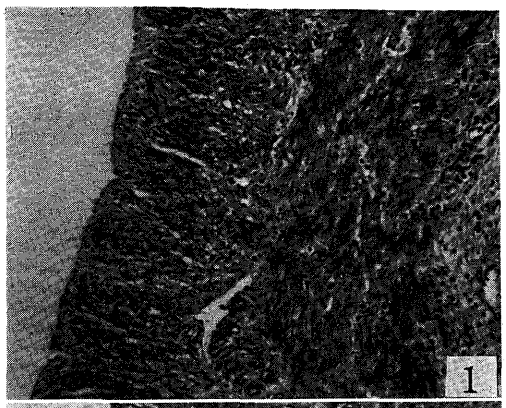
Administration of DHA induced remarkable mucification of vaginal epithelium and hypertrophies of endometrium and muscular layers in bi-adrenalectomized and bi-ovariectomized rats. These findings of the uterus and vagina in DHA group were very similar to those in PG group, but were quite different from those in ED group. The facts suggested that the histological findings observed in DHA group were not due to estrogen converted from DHA, but attributed to the direct action of DHA.

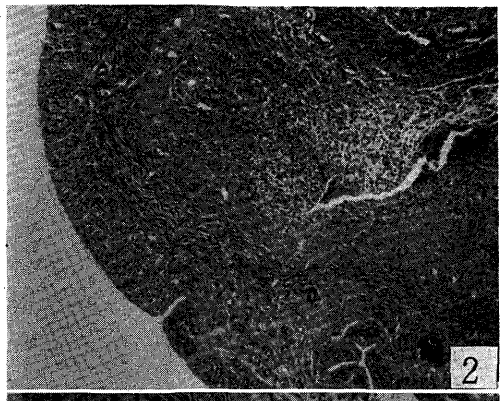
Experiment Ⅱ: Female Wistar strain rats were divided into 5 groups. All rats were bi-ovariectomized, and 3 weeks after the operation each group was treated with either DHA, DHA+corticotropin (ACTH), ACTH, human menopausal gonadotropin (HMG) or physiological saline solution (Control).

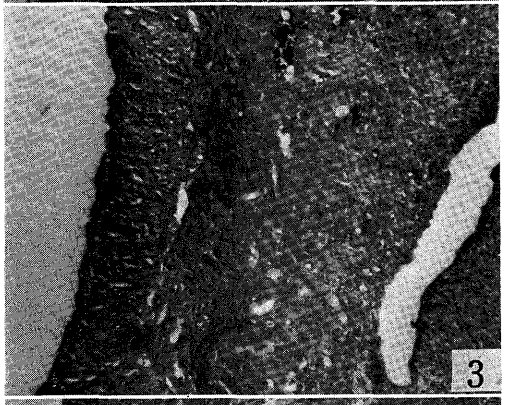
Prolonged administration of large doses of DHA caused marked hypertrophies of the uterus and vagina in spayed animals.

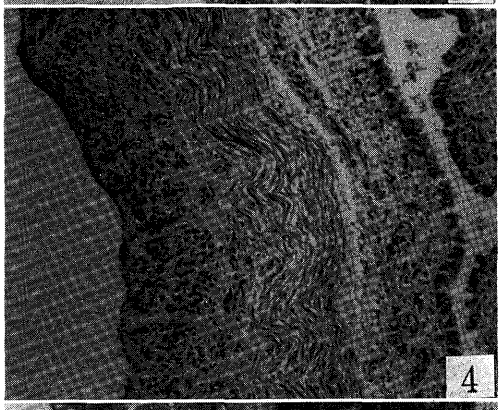
No remarkable change was observed in the preputial gland by castration. Administration of DHA, however, induced the hypertrophy of acini and promoted the

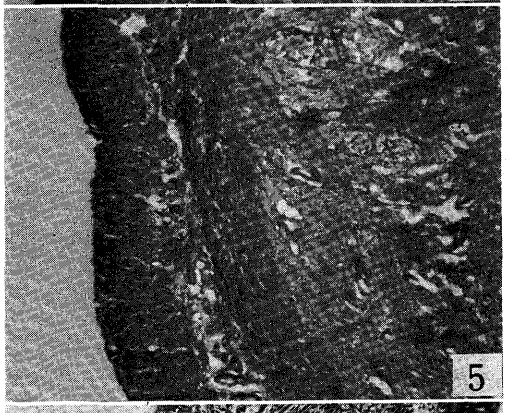
reproduction of so-called 'primordial acini,' namely, the glands of DHA group showed a very active secretory pattern. A more active secretory pattern than in the Control group was observed in ACTH group, but less active than in DHA group. It was suggested that administration of corticotropin might release DHA or the homologues from the adrenal gland.

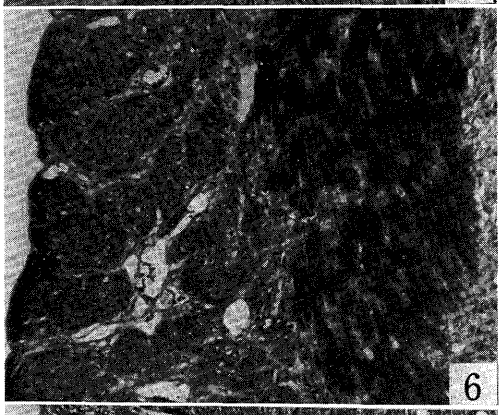

1

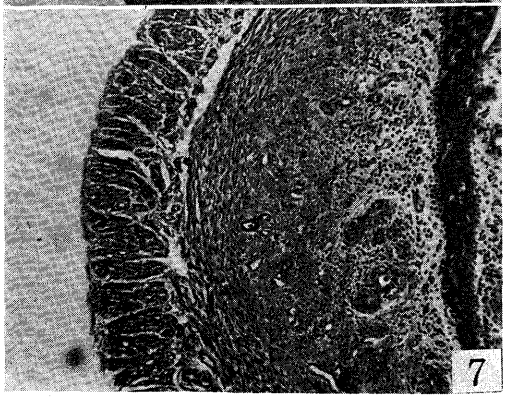

2

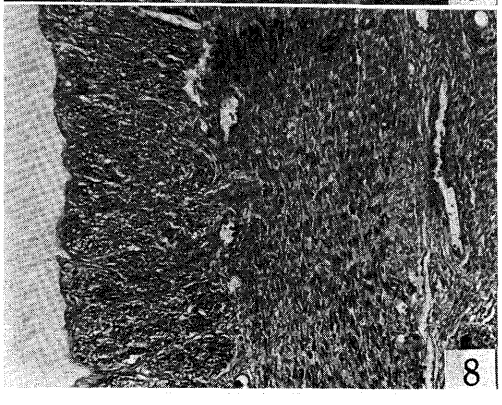

3

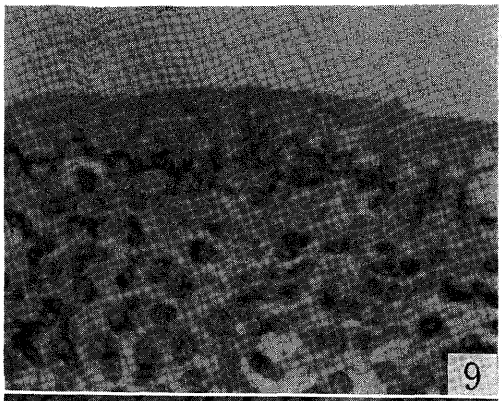

4

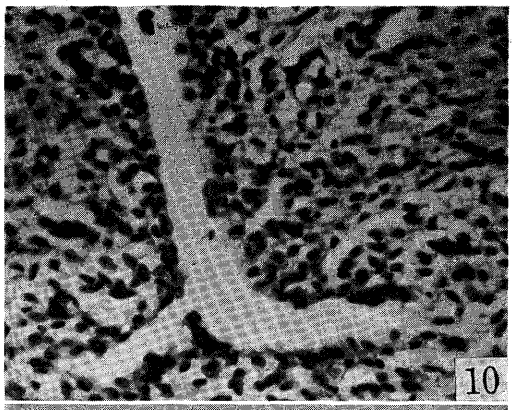

5

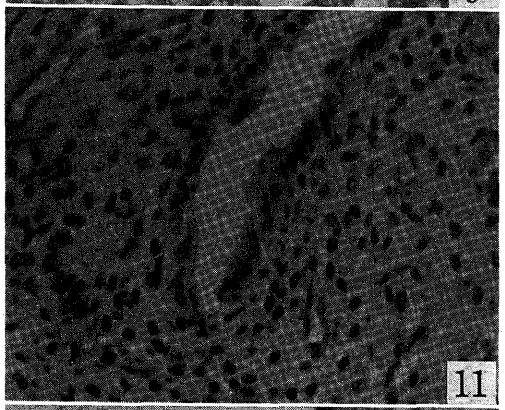

6

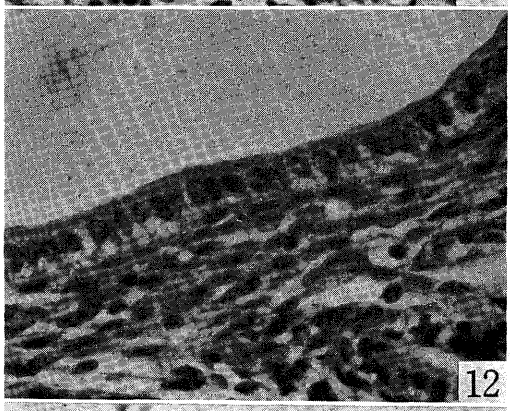

7

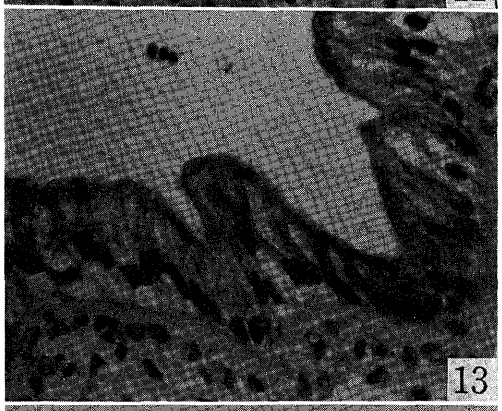

8

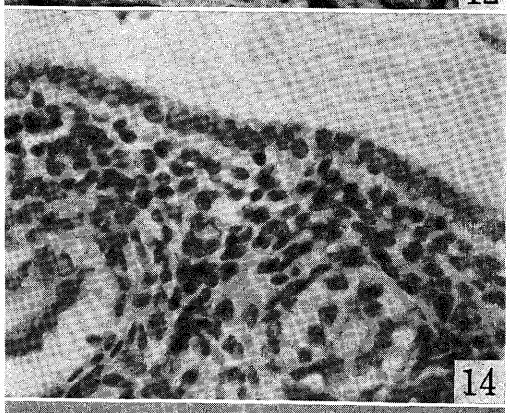

9

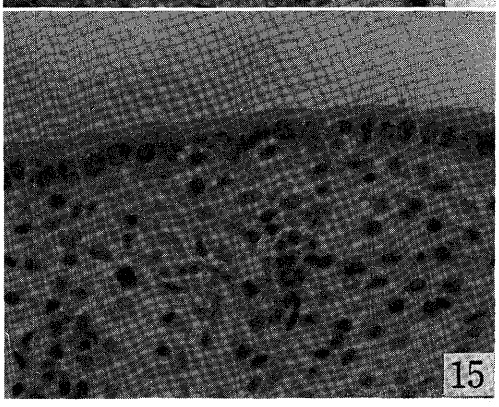

10

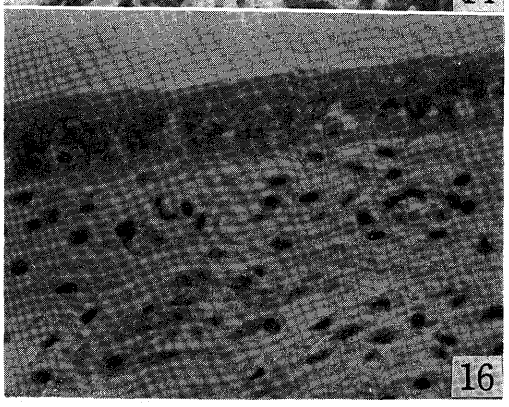

11


12

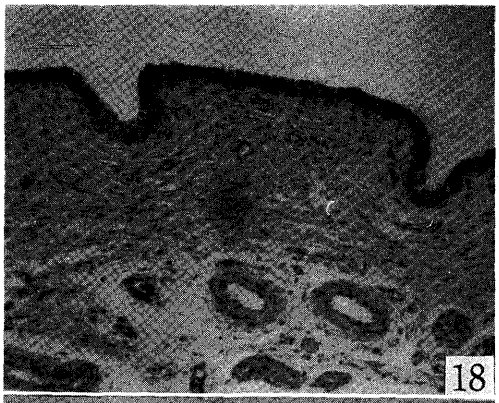

13


14

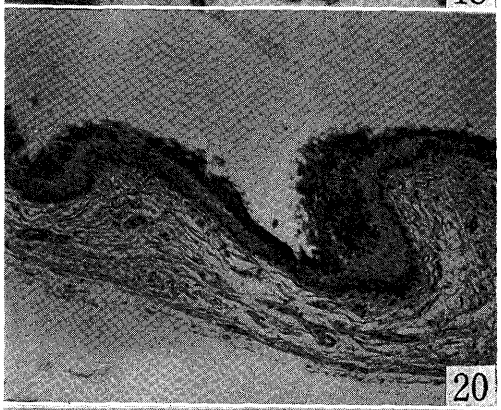

15


16


17

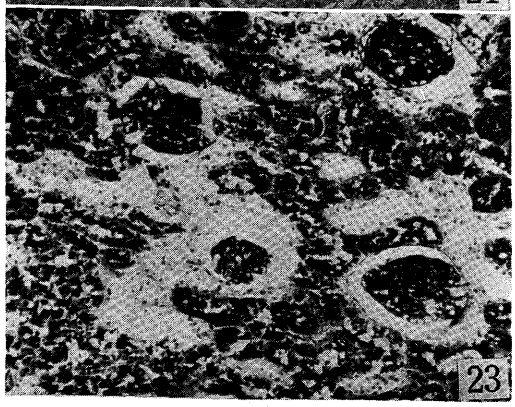

18

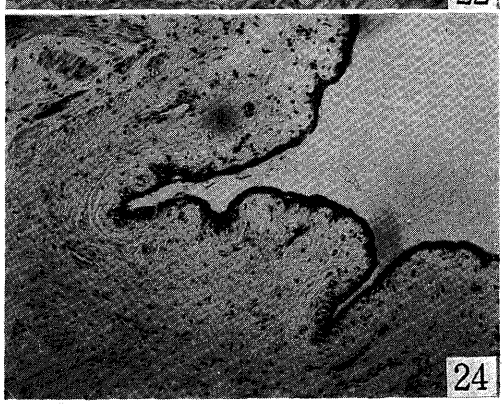

19

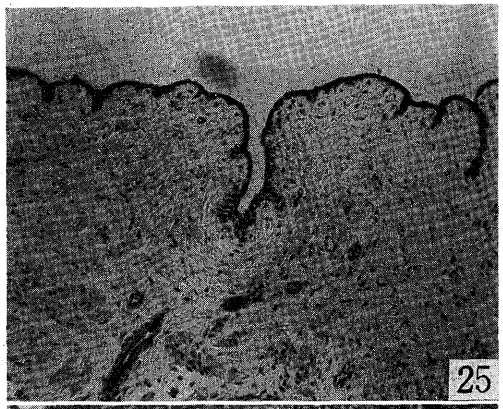

20

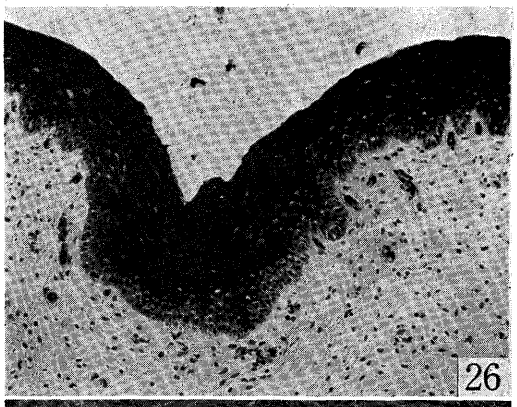

21


22

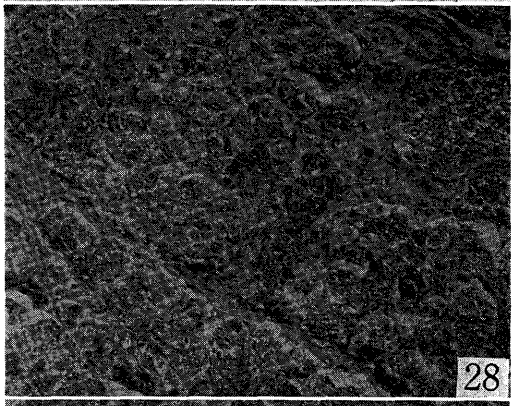

23

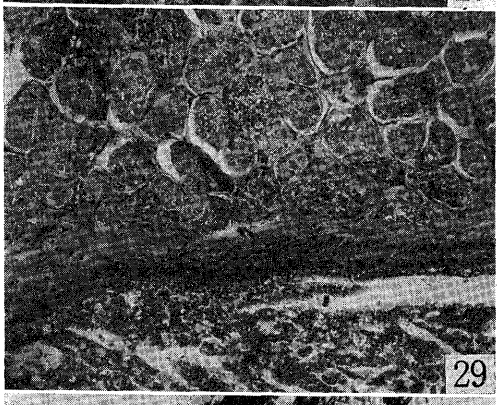

24

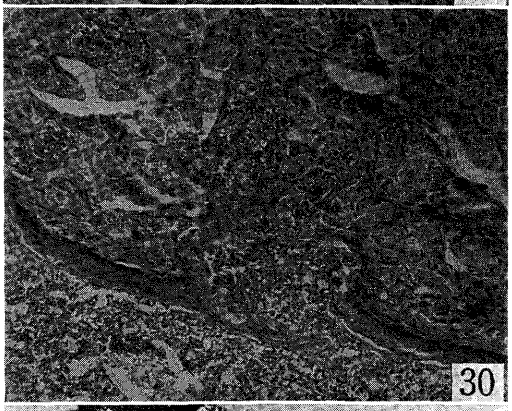

25

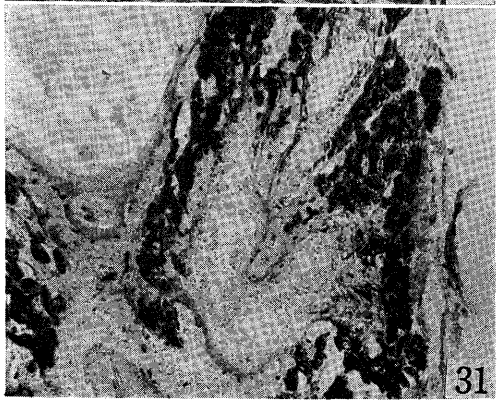

26

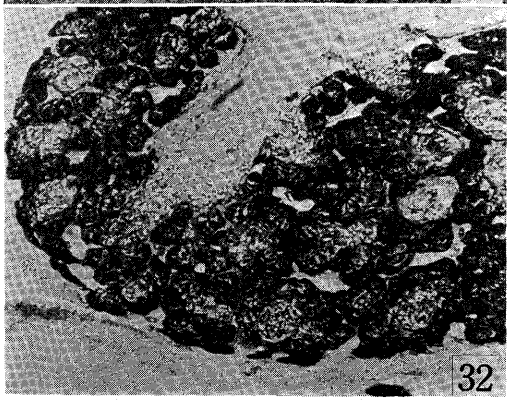

27

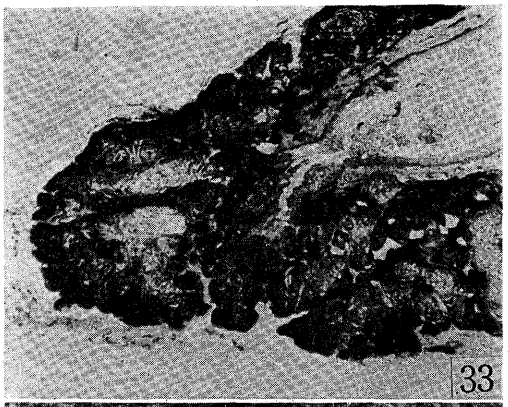

28

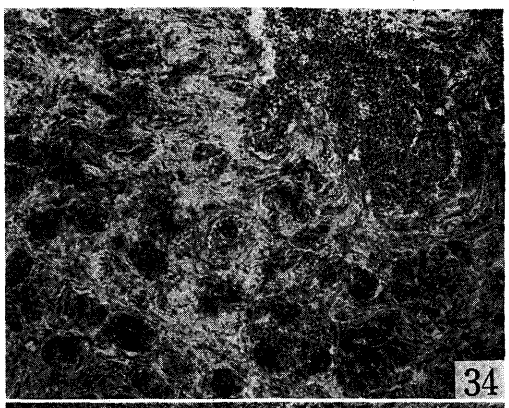

29

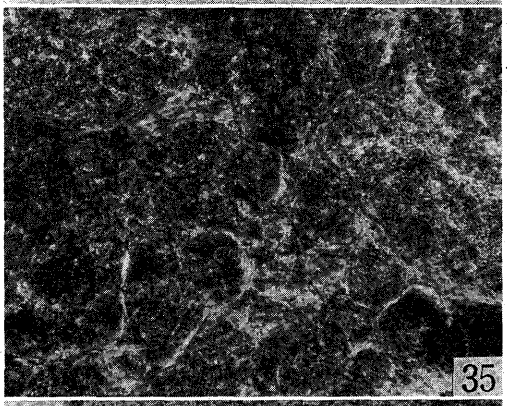

30


31

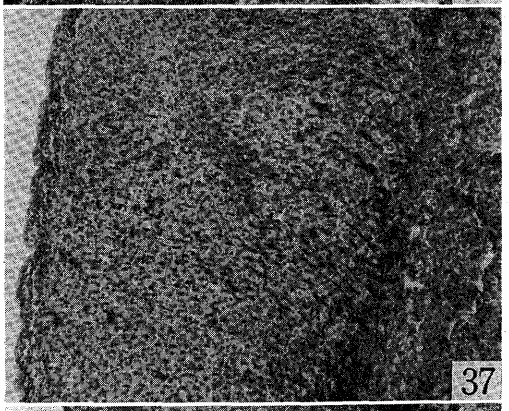

32

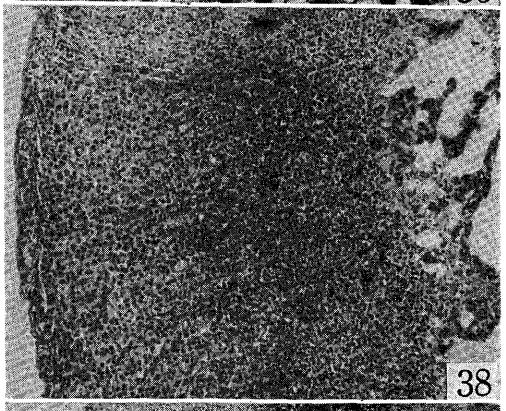

33

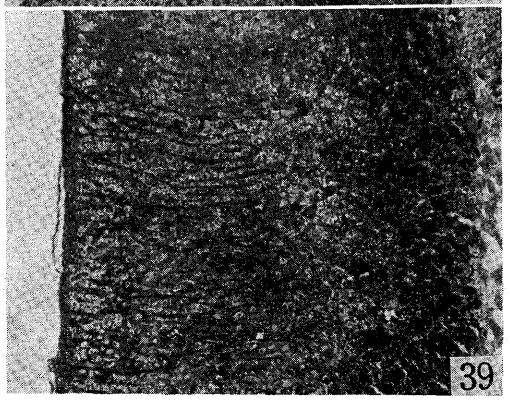

34

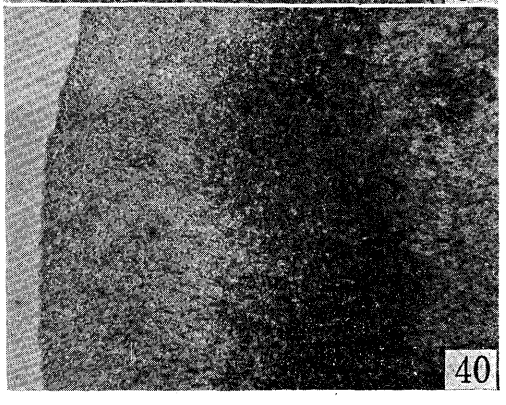

35


36


37


38


39


40