

# Dehydroepiandrosterone,Estriol,hCG投与の副腎皮質に及ぼす形態学的変化に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8748">http://hdl.handle.net/2297/8748</a>

## Dehydroepiandrosterone, Estriol, hCG 投与の副腎皮質に及ぼす 形態学的変化に関する研究

金沢大学医学部産科婦人科学教室 (主任 ; 西田悦郎教授)

林 政 宏  
(昭和53年10月30日受付)

卵巣と副腎皮質は発生学的にも内分泌学的にも相互に密接な関連性を有している<sup>1)2)</sup>。両臓器共に間脳-下垂体の支配下にあるのみならず、分泌するsteroidhormoneの種類においてもcortisol, progesterone, estrogen, androgenなど分泌量はそれぞれ異なるが、質的には共通のsteroidが含まれている。

副腎皮質から分泌されるestrogen, androgenなどのsex steroidは主に網状層から分泌されるとされ<sup>3)4)</sup>、また束状層からも分泌されるとされているが<sup>5)6)</sup>、その詳細についてはなお明らかでない点が少ない。

女性において分泌されるandrogenのほとんどすべては副腎皮質に由来する。その生理学的意義とくに産科婦人科学領域に関連する面での意義については、漸次明らかにされつつあるがなお不分明の面が多い。副腎性androgenの主要分画はdehydroepiandrosterone (DHA) とされ、それはDHA-sulfate (DHA-S) の conjugate の形で分泌されるとされている。女性における血中、尿中17-ketosteroid (17-KS) 値およびDHA値の年齢推移曲線は極めて特徴的なagedependentなcurveを示している<sup>7)8)9)</sup>。われわれの教室における測定結果においても、血中、尿中DHA分画値はprepubertyの時期から急上昇し20才前後にpeakに達している。この分泌源は副腎皮質であるが、この急激な分泌を促す支配ホルモンや分泌機序、分泌されたDHAの生理学的意義などは、婦人科内分泌学面からも極めて興味ある問題である。ヒトにおける実験内分泌学では副腎皮質からのDHA-S、

DHAの分泌を支配するホルモンはACTHとする見解が多い<sup>10)11)</sup>。一方、adrenal androgenの分泌にFSHやLHなどのgonadotropinが関与している可能性が示唆されるとする報告もある<sup>12)13)</sup>。実験結果の上からは外因性ACTH投与により、血中、尿中DHA値および17-KS値が上昇するのは明確な事実とみなされる。これに反し、各種gonadotropin投与時の副腎皮質の反応は必ずしも著明ではない。ACTHが副腎皮質からのadrenal androgenの分泌を司る単一支配ホルモンと仮定すると、上記の実験結果については一応の説明がつくが、adrenal androgenの特徴的なagedependentな動態の説明はやや困難になるように思われる。また分泌されたDHA-S、DHAのACTHに対するnegative feed back作用その他の中枢に対する直接的間接的作用の有無が問題となる。さらにprepubertyのadrenal androgen分泌の急上昇、それと一致しておこるgonadotropinの急上昇、ACTHの動態の3者が各々独立して変動するのか、あるいはこれらのうちの2者又は3者が相互に何らかの関連性を有して増減するのも上記に関連して重要な問題であるが、今日なおその説明は明らかではない。

adrenal androgenは胎児副腎皮質のいわゆるfetal zoneからもDHA-Sの形で大量に分泌され、16 $\alpha$ -OH-DHAを介して胎盤でestriolに転換され分泌されている<sup>14)15)</sup>。妊娠時大量に分泌されているhuman chorionic gonadotropin (hCG) およびprogesteroneが胎盤のsyncytiumから分泌されるのに反し<sup>16)</sup>、妊娠時の大量のestriolが副腎皮質に由

Effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate, estriol and human chorionic gonadotropin on morphological changes in rat adrenal cortex. **Masahiro Hayashi**, Department of Obstetrics and Gynecology (Director ; Prof. E. Nishida), School of Medicine, Kanazawa University.

来することは興味深いことである。胎児副腎皮質からの adrenal androgen の分泌は胎児下垂体の ACTH に control されているとされるが<sup>17)18)</sup>、一方、ACTH 以外の因子も影響を与えているとされている。estrogen 投与により胎仔副腎が肥大したとの報告もあるが、妊娠時の estriol も胎児副腎に何らかの影響を及ぼしている可能性もある。

ACTH や gonadotropin などの proteohormone は steroid 分泌ホルモンとして作用することが一般である。妊娠時著増する hCG は母体黄体を肥大させるが、一方妊娠早期に両側卵巣を摘除しても流産は起こらず<sup>19)</sup>、従って妊娠継続維持に必要な progesterone は胎盤から充分分泌されていると考えられている。胎盤から相当量の progesterone の分泌する妊娠中期、末期においてもかなりの量の hCG が分泌されているが、その hCG の子宮内での作用、すなわち、胎盤内における作用や胎児に及ぼす影響などについては、ほとんど全く知られていない。著者は DHA, hCG, estriol の各ホルモンが副腎皮質に及ぼす影響を検索する目的で、両側卵巣摘除ラットを用い、これに DHA-acetate, hCG, estriol を投与し、副腎皮質とくに sex steroid を分泌するとされる網状層、および束状層への移行部を中心として光顕的、電顕的に観察し、これらホルモンが副腎皮質各層の厚さや各細胞小器官の形態および量的変動などに及ぼす影響を比較検討した。

### 実験方法

体重 100g 前後の同腹 Wistar 系雌ラット 1 腹 4 ~ 5 匹、5 腹を 4 群に分け、ether 麻酔下に側腹部より両側卵巣を摘除し、手術後 3 週間放置し、膣 smear が diestrus の状態に固定したことを確認した後、実験を開始した。飼料はラット繁殖用固型飼料 (オリエンタル NMF) と水とを自由に摂取させ、飼育環境に室温 (20°C 前後)、自然採光とした。

ラット各群は A, B, C, D 群とし、次の如くに処置した。

A 群: DHA-Ac 隔日 10mg 7 週間投与、

B 群: estriol 隔日 10mg 7 週間投与、

C 群: hCG 隔日 100i.u. 7 週間投与、

D 群: 対照群 (油性溶媒注射)

注射はほぼ一定の時間に背部皮下に行なった。

注射終了後、ether 麻酔下で開腹し、一側副腎 (左側) を速やかに摘出し、直ちに電顕試料の作製に供した。なお、麻酔、開腹、副腎摘出に際しては、実験条件が一定となるよう慎重に留意した。

摘出副腎は直ちに 0 ~ 4°C の氷室内において、2.5

% グルタルアルデヒド (0.1M カコジル酸緩衝液 pH7.4) 中で細切し、引き続き同固定液で約 60 分間、前固定し、次いで 2% オスミウム酸 (同上緩衝液 pH7.4) で約 90 分間、後固定した。その後、試料を漸次高濃度のエチルアルコール系列で脱水、置換剤として酸化プロピレンを使用し、エポン 812 で包埋した。切片の作製はガラスナイフを用い、Porter MT-II ないし、LKB 8800 Ultratome によった。初めに 1 ~ 5μ の切片を作り、0.1% トルイジンプルー染色を施し、組織のオリエンテーションと光顕標本の製作に供した。超薄切片は silver ないし silver-gold の干渉色を呈するものを選び、切片をシートメッシュに載物後、酢酸ウラニールと鉛の二重染色を行なった。観察には日立 HU - 11DS 型 (75KV)、日本電子 JEM - 100B 型 (80KV) の 2 種の電子顕微鏡を用い、直接倍率 2000 ~ 20000 倍で撮影した。

なお、他側副腎 (右側) は光顕的観察のため、摘出後被膜に付着する脂肪組織、血液成分を充分取り除き、torsion balance で重量測定後、10% ホルマリンに固定、脱水後、パラフィン包埋して薄切し、hematoxylineosin 染色を行なった。薄切に際しては、副腎の腎臓面を底面としておき、それを上から見た場合の長軸に平行に薄切した。各群の比較はそれらの正中部の最大面積の数切片を中心として行なった。

### 実験結果

(I) 各実験群のラット屠殺時、体重、副腎重量 (右側)、及び副腎腎臓面を底面とした副腎長軸正中部縦断面における副腎各層の実面積

(1) 各群のラット屠殺時、体重、副腎重量 (右側)、及び副腎の体重 100g 比。

各群 (各 4 匹) の平均は、表 1、図 1、に示す如く、対照群は、体重  $271.8 \pm 4.7$  (g) 副腎重量  $42.5 \pm 3.2$  (mg) 体重 100g 比  $15.6 \pm 1.0$  (mg) DHA 投与群はそれぞれ、 $257.5 \pm 14.2$   $20.8 \pm 1.1$   $8.1 \pm 0.1$  Estriol 投与群は、 $144.0 \pm 12.9$   $26.3 \pm 5.1$   $18.1 \pm 2.0$  HCG 投与群は、 $274.5 \pm 3.0$   $42.8 \pm 4.3$   $15.6 \pm 1.7$  であった。すなわち対照群と比較すると、DHA 投与群では副腎重量、体重 100g 比、共に約 50% の著明な減少を認めた。

Estriol 投与群では、副腎重量は約 40% の減少を認めたが、体重 100g 比において約 15% の増加を認めた。

HCG 投与群では、副腎重量、体重 100g 比、共に対照群に比し、余り変化は認めなかった。

Table 1. Effects of DHA-Ac, ET, hCG on Absolute and Relative Weights of the Adrenal, and on the Bodyweight in Biovariectomized Rat.

	Weight of the Adrenal		Bodyweight (g)
	Absolute Wt. (mg)	Relative Wt. (mg/100g of B. Wt.)	
Control	42.5 ± 3.2 (100.0)	15.6 ± 1.0 (100.0)	271.8 ± 4.7
DHA-Ac	20.8 ± 1.1 (48.9)	8.1 ± 0.1 (51.9)	257.5 ± 14.2
ET	26.3 ± 5.1 (61.8)	18.1 ± 2.0 (116.0)	144.0 ± 12.9
hCG	42.8 ± 4.3 (100.7)	15.6 ± 1.7 (100.0)	274.5 ± 3.0

( ) : Rate to Control Group, %.

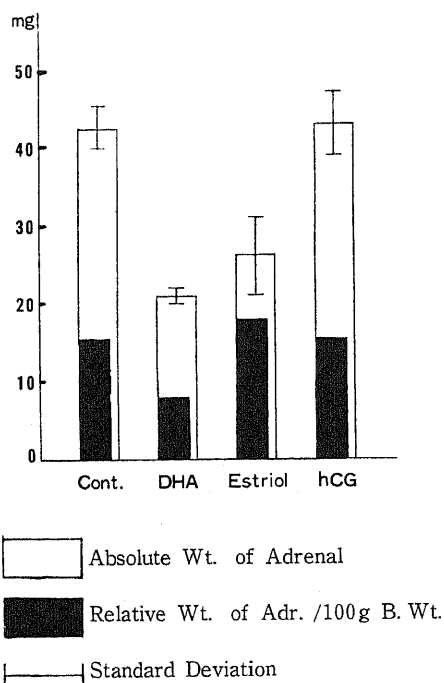


Fig. 1. Effects of DHA-Ac, ET, hCG on Weights of the Adrenal in Biovariectomized Rat.

(2) 副腎の腎臓面を底面とし、副腎長軸正中部縦断面に HE 染色施行切片より求めた副腎各層実面積。

副腎正中部縦断面における実面積の求め方は、正中部縦断面切片に HE 染色を施し、これを 125 倍の写真に拡大、更に均等な重量の薄紙にこれを写しとり、各層の薄紙重量を測定した。この薄紙の単位面積の重

量は  $10^{10}\mu^2$  当り 260mg であり、これより逆換算し、各層実面積 (単位  $\mu^2$ ) を求めた。

なお、通常 3 層に区分される副腎皮質各層の境界は、明瞭に区分されるものでなく、漸次移行するものであるから、著者は従来の 3 層区分では境界に幅があり、選定に困惑を感じたので、特に束状層と網状層の移行部を移行層とし、光顕的に以下の判定基準をもうけ各層の区分を定めた。

束状層……細胞形は長方形に近く、かつ大きさも一定、細胞配列は束状を成し、束状間の離開はなく密接している。

移行層……細胞形の長方形がややくずれ、細胞の大きさも大小を認め、細胞配列は束状であるが屈曲がみられ、かつ束状間の離開が認められる。

網状層……細胞は不整形が多く、細胞配列は束状を失ない、網状を成す。又細胞群間に充分拡大した血管洞を認める。

上記基準により求めた各群副腎正中部縦断面における実面積は、表 2、図 2 に示す如く、

対照群：球状層  $8.13 \times 10^5\mu^2$  束状層  $5.91 \times 10^6\mu^2$  移行層  $5.64 \times 10^6\mu^2$  網状層  $1.45 \times 10^6\mu^2$  髓質  $1.84 \times 10^6\mu^2$

DHA 投与群：球状層  $6.16 \times 10^5\mu^2$  束状層  $4.11 \times 10^6\mu^2$  移行層  $2.73 \times 10^6\mu^2$  網状層  $9.60 \times 10^5\mu^2$  髓質  $1.92 \times 10^6\mu^2$

Estriol 投与群：球状層  $3.69 \times 10^5\mu^2$  束状層  $5.36 \times 10^6\mu^2$  移行層  $3.25 \times 10^6\mu^2$  網状層  $1.68 \times 10^6\mu^2$  髓質  $1.97 \times 10^6\mu^2$

hCG 投与群：球状層  $5.41 \times 10^5\mu^2$  束状層  $5.47 \times 10^6\mu^2$  移行層  $5.25 \times 10^6\mu^2$  網状層  $1.97 \times 10^6\mu^2$  髓質  $2.04 \times 10^6\mu^2$  である。

すなわち、対照群と比較し、DHA 投与群では、移行層、網状層、束状層において著明な層縮小を認め、Estriol 投与群では、球状層及び移行層の縮小と網状層のやや増大を認め、hCG 投与群では、網状層の増大を認めた。なお、各群共、髓質実面積は、余り変化が認められなかった。

〔Ⅱ〕各実験群の顕微鏡学的並びに電顕学的所見

副腎皮質は、線維細胞の3～4層よりなる被膜で被われ、その直下より髓質に向けて、皮質細胞の配列の特徴により、球状層、束状層、網状層、と続く。これら3層間には明確な境界はなく、顕微鏡的にも電顕下においても漸次移行している。網状層細胞と髓質細胞は髓質細胞内の特徴的な、カテコールアミン顆粒により明瞭に区分できる(写真1)。この皮質-髓質境界部は、

通常、血管あるいは線維細胞と結合繊維によって画されており、部位により、疎な一層の collagen fiber のみの存在だけで相い接しているが、直接相い接する単純隣接の型は認めなかった。皮質毛細血管は通常の毛細血管より太いので洞様毛細血管と呼称されるが、網状層においては、特に管腔の拡大と屈曲を認めるので、この所見からも網状層の同定はほぼ可能である (Pauly)。皮質実質細胞と血管内皮細胞の間に血管周囲腔が存在し、通常、内皮下に一層の基底膜が認められ、又基底膜を欠く場合や、collagen fiber 等の結合繊維が認められる場合がある。この血管周囲腔には実質細胞からの microvilli の突出が認められる。実質細胞間隙は、通常、単純隣接の型をなすが、部位により間隙は拡大し microvilli を有する場合がある。な

Table 2. Effects of DHA-Ac, ET, hCG on Area of Section in Adrenal of Biovariectomized Rat.

	Zone	Area ( $\mu^2$ )	Rate to Total Area (%)	Rate to Control Group (%)
Control	Z. glom.	$8.13 \times 10^5$	5.2	100.0
	Z. fasc.	$5.91 \times 10^6$	37.7	100.0
	Z. trans.	$5.64 \times 10^6$	36.0	100.0
	Z. ret.	$1.45 \times 10^6$	9.3	100.0
	Med.	$1.84 \times 10^6$	11.8	100.0
	Total	$1.57 \times 10^7$	100.0	100.0
DHA-Ac	Z. glom.	$6.16 \times 10^5$	5.9	75.8
	Z. fasc.	$4.11 \times 10^6$	39.8	69.6
	Z. trans.	$2.73 \times 10^6$	26.4	48.5
	Z. ret.	$9.60 \times 10^5$	9.3	66.1
	Med.	$1.92 \times 10^6$	18.6	104.0
	Total	$1.04 \times 10^7$	100.0	66.2
E T	Z. glom.	$3.69 \times 10^5$	2.9	45.5
	Z. fasc.	$5.36 \times 10^6$	42.5	90.8
	Z. trans.	$3.25 \times 10^6$	25.7	57.6
	Z. ret.	$1.68 \times 10^6$	13.3	115.3
	Med.	$1.97 \times 10^6$	15.6	106.7
	Total	$1.26 \times 10^7$	100.0	80.3
hCG	Z. glom.	$5.41 \times 10^5$	3.5	66.7
	Z. fasc.	$5.47 \times 10^6$	35.8	92.5
	Z. trans.	$5.25 \times 10^6$	34.4	93.0
	Z. ret.	$1.97 \times 10^6$	12.9	135.6
	Med.	$2.04 \times 10^6$	13.4	110.7
	Total	$1.52 \times 10^7$	100.0	96.8

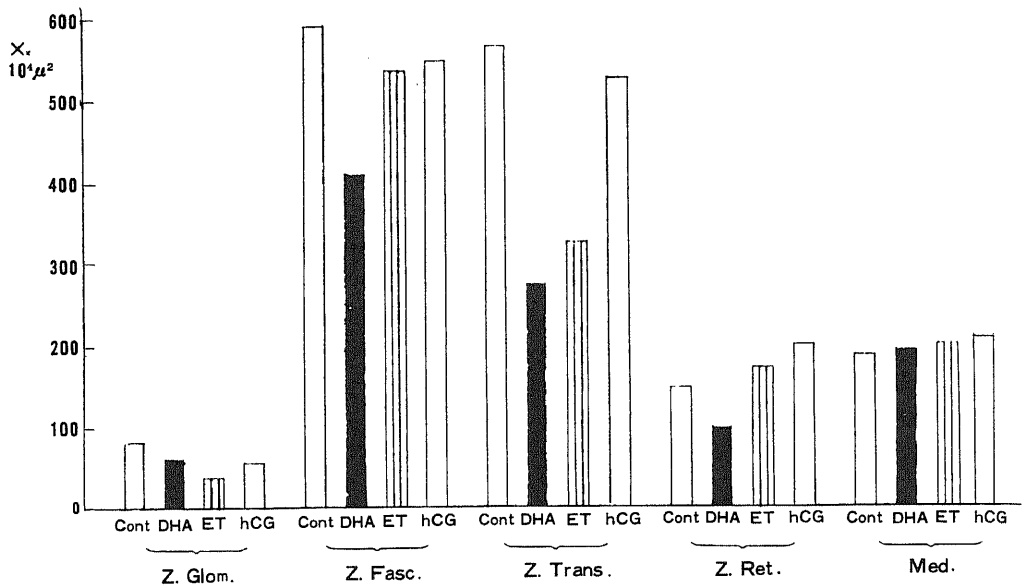


Fig. 2. Effects of DHA-Ac, ET, hCG on Area of Section in Adrenal of Biovariectomized Rat.

お、例外的に tight junction も存在する。

皮質（特に網状層）には実質細胞の他に periendothelial cell として macrophage が存在し（写真 2）、核、糸粒体、ゴルジ装置、粗面小胞体、滑面小胞体、脂肪空胞の他、大部分を占める。二次ライソゾーム、residual body を有し、これらは光顕上、リポフスチン色素沈着に相応すると思われる。

実質細胞の細胞質電子密度の差異による明細胞、暗細胞の存在は、一般に束状層内側から網状層において、著明である（写真 3）。明細胞に比較し、暗細胞は平均してやや小さい。部位により、1つの暗細胞が明細胞群中に孤立存在したり、その逆の場合もあるが、多くは、明細胞群、暗細胞群が入りこんで混在する。明細胞は細胞質基質の電子密度が低く、細胞小器官はやや diffuse に存在し、その微細構造は明瞭である。一方、暗細胞は細胞質基質の電子密度が高く、密集する糸粒体をはじめ、細胞小器官は compact に存在する。暗細胞における細胞内小器官は、明細胞に存在する構成とほとんど差異はないが、基質の高電子密度のために、電子顕微鏡下においても、一部小器官において微細構造が不明瞭の場合がある。基質電子密度の程度により、明細胞、暗細胞の中間に位置する。中等度細胞（写真 4）が存在し、この場合、滑面小胞体の発達明瞭化が認められる。すなわち、電顕下における明細胞、暗細胞の差異は、基質電子密度の他に、滑面小胞体の

発達程度が因子として加わると思われる。

皮質実質細胞共通して、糸粒体、滑面小胞体、脂肪滴が著明であり、これら 3つの小器官の形態学的、量的変化は、各細胞の機能相を具現すると思われるので、以下、各実験群における、特に網状層、移行層、束状層内側のこれら小器官の形態を中心に記述する。

#### (1) 対照群

##### 糸粒体

糸粒体は明細胞、暗細胞共通して豊富に存在する。形は束状層において特徴的であり、円形ないし類円形を示す。外周膜は高電子密度の二重膜と、その間の低電子密度の明るい中間層からなる三層構造を示す。糸粒体内クリステは特徴的な微細小胞をなし、多数均等に存在し、全体像として蜂窠状を呈す。大きさは小から大と種々存在するが、束状層において通常  $3\mu$  を越えることはない。網状層においては、類円形糸粒体の他に不整形の糸粒体が混在し、内部構造も、束状層において小胞状を示したクリステは、網状層においては小管状を示すものが多く（写真 5）又、これらの小管が互いにかみあうような配列をなすものがある。又、一部層板状のクリステも存在する。更に網状層において特徴的なもの、 $3\mu$  を越える巨大糸粒体が存在することである。以上の束状層、網状層の糸粒体基本形の他に、糸粒体の分裂像、糸粒体膨潤、糸粒体外膜の突出、破綻、糸粒体内空胞、糸粒体空胞化、糸粒体内高

密度顆粒, 糸粒体内封入体等の像が混在するが, その数は少なく散発的である。暗細胞における糸粒体は, 明細胞のものと同様で, ほとんど差異はない。

#### 小胞体

粗面小胞体は少量であるが認められ(写真5), 束状層, 網状層共に存在する。時にその膜が滑面小胞体と連絡していることがある。又, 遊離リボソームが散在し, 多くポリソームの形をなしている。滑面小胞体は, 細胞により, 小胞状を呈する細胞, 小管状を呈する細胞, 及びそれらが混在する細胞, がほぼ等分に存在する。又, 小管状を呈する滑面小胞体のうち, 一部明細胞において狭細管状を示す場合があり, この狭細管状滑面小胞体は, 吉村により機能低下ないし慢性相を示すものとして言及されている。滑面小胞体内にオスミウム好性物質が慢性に存在する場合がある(写真5)。小胞状, 空胞状滑面小胞体にこれが存在する場合, 脂肪空胞との区別が明瞭でない場合があり, このことは脂肪空胞の由来が, 一部滑面小胞体にあるとして, 言及されている。暗細胞において, 密に存在する糸粒体に比較し, 小胞体は少なく, 特に高度暗細胞において認めがたい。基質密度が低くなり, 中等度細胞に移行する過程で, 滑面小胞体は増加する傾向にある。遊離リボソームは暗細胞においても通常豊富に存在する。これら束状層内側から網状層細胞の大部分に比較し, (写真6)で示す如く, 滑面小胞体が増加発達し, 細胞質を埋め, かつ小脂肪滴の増加した細胞群が髄質近接網状層において認められた。

#### 脂肪滴ないし脂肪空胞

形は不整形を示すものが多く, 一部不定多角形を示す。大きさは糸粒体同様, 小さいものから大きいものまで種々存在する。一般に, 脂肪滴数は減少し, 束状層, 網状層において, 3~5 $\mu$ の粗大脂肪滴の散在が著明である(写真7)。脂肪滴には, 単位膜と思われる限界膜を有するものと, 欠如するものがあり, 又, 周囲を, 小管状滑面小胞体にとりまかれているもの, そうでないものがある(写真5)。又, 脂肪内容が脱出するものと, 維持されるものがあるが, 一般に, 束状層に比し, 網状層細胞において, オスミウム好性物質が比較的保たれている場合が多い。これら粗大脂肪滴を有する大部分の皮質細胞に比較し, 髄質に近接する網状層細胞において, 粗大脂肪滴を含有せず, 比較的多数の小脂肪滴と, 充分発達した滑面小胞体を有する細胞群が存在する(写真6)。暗細胞において, 脂肪滴は明細胞同様存在し, 粗大脂肪滴も認められる。

#### 他の細胞小器官

ゴルジ装置は主に核近傍に認めることが多く, 細

胞により数個存在する場合がある。定型的なゴルジ装置では, ゴルジ層板, ゴルジ小胞, ゴルジ空胞の他, 被覆小胞を認める。又, 近傍にライソソームの集散する場合がある。

細胞膜表面に被覆陥入を認め, これが細胞膜近辺の被覆小胞に形成されると思われる(写真8)。これら被覆陥入一被覆小胞は細胞の endocytosis 特に micropinocytosis を示すといわれるが, ゴルジ装置の被覆小胞よりやや大きい。

ライソソーム様の dense body が散在するが, 束状層内側, 網状層において多くなる傾向がある。この dense body は限界膜と, 限界膜下の透明帯と, その内側の電子密度の高い部分からなり, この部位は, 電子密度がやや低い場合, 微細顆粒を認める。又, 脂肪沈着, 空胞化等の変化を受け, いわゆる, 二次ライソソーム, residual body の形をなす場合もみられる。

中心体も, まれであるが存在する(写真9)。

微細小管も, 又きわめてまれであるが存在する。

暗細胞において, 明細胞同様, ゴルジ装置, ライソソーム様 dense body が, 一般に認められる。

#### (2) Dehydroepiandrosterone 投与群

##### 糸粒体

対照群とはほぼ同様の形態を示し, 束状層において, 糸粒体は類円形, かつ種々の大きさを有し, クリステは小胞状を呈し, 一方網状層において, クリステは小管状を呈するものが多く, 類円形糸粒体の他に, 長桿形, その他の不整形糸粒体が多く混在する。又, 3 $\mu$ を越える大きな糸粒体も存在している。一方, 対照群に比し, 比較的著明な変化は, 移行層, 網状層, 共に, 糸粒体クリステの全般的な減少を認めている(写真10)。

##### 小胞体

小胞状小胞体を有する細胞も存在するが, 移行層, 網状層において, 小管状小胞体ないし狭細管状小胞体を有する細胞が多数を占め, 特に, 狭細管状小胞体は, 全体として, 疎な網目状(mesh work)を呈し(写真10), 一般的に機能低下ないし, 慢性相を示すと思われる。

唯一, 例外的に写真11で示すような, 小胞状小胞体の増量, 発達を認める細胞が存在し, かつこの細胞体の大きさは通常の約2倍の大きさを呈している。

##### 脂肪滴

小さい中脂肪滴の減少及び消失傾向を認めるのに対し, 特徴的变化は, 束状層, 網状層における巨大脂肪滴の出現(写真12)である。写真13に示す如く球状層には全く出現しない。大きさは10 $\mu$ 以上のものも

多く、時に  $15\mu$  の大きさに達するものも存在する。巨大脂肪滴も、限界膜を認めるものと認めないものが存在し、又、滑面小胞体及び糸粒体との密接融合像が認められる。巨大脂肪滴では内容物はほとんど脱出している。又、暗細胞にも同様、巨大脂肪滴が認められる。

#### 他の細胞小器官

ゴルジ装置、ライソゾームは、対照群とほぼ同様の形態を示し、増減は特に認められない。

### (3) Estriol 投与群

#### 糸粒体

束状層において、糸粒体は主に類円形、かつクリステは小胞状を呈し、網状層においては、加えて不整形あるいは巨大糸粒体の出現を認め、クリステは小管状を呈するものが混在する。特徴的なのは、束状層、網状層共通して、糸粒体の分裂像(写真14)、糸粒体内高密度顆粒(写真14, 15)、糸粒体内封入体(写真16)の出現頻度はいずれも対照群に比較し高い。又、網状層においては、後述する滑面小胞体の拡大、充満発達と共に糸粒体外膜の開口破たん及び滑面小胞体ないし小脂肪滴との交流融合像が著明である(写真16)。

暗細胞においては、滑面小胞体の増加を認める一方、糸粒体基質電子密度低下、クリステ減少、糸粒体内空隙及びミエリン様像形成、糸粒体相互の密着融合像の増加と、多彩な形態を示す(写真17)。

#### 小胞体

狭細管状滑面小胞体を呈する細胞はほとんど見い出せない。小管小胞状又は小胞状を呈し、かつ小胞の拡大発達を認める細胞が優位である。特に網状層において、写真16で示す様な滑面小胞体の充満拡大した細胞を多数認める。暗細胞においても同様、滑面小胞体の増加発達傾向が認められる(写真17)。

#### 脂肪滴

束状層、網状層共通して、脂肪滴の著明な減少を認め、長径  $1\mu$  程度の小脂肪滴が散在するのみである(写真18)。対照群に出現した比較的大きな、粗大脂肪滴、あるいはDHA投与群で認められた巨大脂肪滴は、全く認められない。

#### 他の細胞小器官

一般的に microvilli の発達を認め、特に写真19で示すような、著明増大を一部に認める。

### (4) Human chorionic gonadotropin 投与群

#### 糸粒体

対照群とほぼ同様の形態を示す。束状層においては、大小種々の類円形、小胞状クリステ糸粒体、網状層においては、加えて、不整形、小管状クリステ糸粒体が混在するが、対照群に比し、ややこの出現率は低い。

又、 $3\mu$  を越える大きな糸粒体も認める。

#### 小胞体

束状層、網状層共に、小胞状滑面小胞体を有する細胞、小管状滑面小胞体を有する細胞が、ほぼ等しく混在する。特徴的なのは、網状層において、小管状小胞体が発達し、川の流れがうず巻く様な配列を示す細胞群が存在する(写真20)。又、Estriol 投与群の網状層において認められた、糸粒体膜の開口破綻と滑面小胞体あるいは脂肪滴との融合像を示す細胞が認められる。

#### 脂肪滴

脂肪滴数の多少、及び大きさは細胞により種々混在するが、束状層においては、対照群において認められた、粗大脂肪滴を有する細胞が多い。一方網状層において、写真20で示した特徴的な滑面小胞体の発達配列を示す細胞では、同時に多数の小脂肪滴の存在が認められる。又、脂肪滴相互の密接、一部陥入像も認められる。

#### 他の細胞小器官

束状層に於て類結晶構造物が対照群に比較し、やや多く認められる。写真21で示す如く、ライソゾーム内の析出を示すと思われる。

## 考 察

### [I] 副腎皮質の微細構造と機能との関連

こんにちまでの生化学的知見によれば、皮質ステロイドホルモン合成の素材である副腎コレステロールの70~80%は皮質脂肪滴に含有されており<sup>20)</sup>、cholesterol から pregnenolone 転換の介在酵素(pregnenolone synthetase, side chain cleavage system)、及び 11-deoxycorticosterone から corticosterone への酵素(11 $\beta$ -hydroxylase)、及び corticosterone より aldosterone への酵素(18-oxydase system)、はそれぞれミトコンドリア分画に活性が認められ<sup>21)-23)</sup>。一方 pregnenolone から progesterone への酵素(3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase,  $\Delta^5$ -isomerase)及び progesterone から 11-deoxy corticosterone への酵素(21-hydroxylase)及び pregnenolone から dehydroepiandrosterone, progesterone から androstenedione への転換酵素(17 $\alpha$ -hydroxylase, 及び 17, 20-lyase)は主にミクロゾーム分画に活性が認められている<sup>24)-26)</sup>。

これら生化学データからも明らか如く、ステロイドホルモン産生に際し、脂肪滴、糸粒体、滑面小胞体の3つの小器官が特に密接に関連しており、それ故皮



質機能変化に対応し特徴的な形態的変動を示すことは、充分肯首されるところである。

#### 糸粒体

束状層及び網状層の多くの糸粒体は、主に円形ないし類円形を示し、クリステも通常の laminal type でなく、多く小胞ないし小管状の内部構造を有し、全体として蜂巢状を呈している。この特徴的な糸粒体は、副腎皮質だけでなく、精巢（睾丸間質細胞）、卵巢（特に黄体細胞）などステロイド産生細胞に共通であり<sup>27)</sup>、それ故、糸粒体内外膜に含まれる電子伝達酸化的リン酸化酵素系その他に、ステロイドホルモン生成に必要な特別の酵素系を持つことが形態学上推察され、事実この推察は上述の生化学分野における研究により明らかにされ、支持された。

皮質機能亢進時の糸粒体変化として、ACTH 投与の場合、糸粒体の大きさと数の増加<sup>28)~33)</sup>、小胞状クリステの増加<sup>29)~35)</sup>。

糸粒体外膜の突出、破綻開口、及び滑面小胞体との連続像の増加<sup>28)~30) 36)~38)</sup>、又、Rhodin<sup>35)</sup>は残余脂肪滴と糸粒体の密着像増加を述べ、Giacomelli<sup>39)</sup>は、Na 欠乏食飼育ラット皮質球状層において同様の所見を述べている。又、Yoshimura<sup>31)</sup>は ACTH 投与時と片側副腎摘除他側皮質亢進時に、糸粒体と滑面小胞体密着像増加を述べている。

一方、皮質機能低下時の糸粒体変化として、下垂体摘除の場合、糸粒体数の減少<sup>28)30)34)</sup>、小胞状クリステの減少及び糸粒体の空胞化<sup>28)30)~34)</sup>、糸粒体の近接融合<sup>34)</sup>及び束状層内側と網状層における巨大糸粒体の出現が報告され<sup>30)</sup>、又、dexamethasone 投与の場合、Rhodin は<sup>35)</sup>糸粒体の膨大空胞化を認めている。

#### 滑面小胞体

ステロイド産生細胞に共通の特徴的形態を有する糸粒体の発見にやや遅れるが、電顕試料作製技術の進歩と共に、滑面小胞体も又、副腎皮質、卵巢、精巢等のステロイドホルモン産生細胞に共通して著明であり、胞体を埋めている優位の細胞小器官であることが、明らかにされた<sup>40)41)</sup>。このことは前述のステロイドホルモン合成のための多くの酵素がミクロゾーム分画に局在し、その主成分に相当する滑面小胞体の増減はホルモン合成の機能活性を示す形態上の現われでもあり、機能測定の有効な parameter となりうるとされる。例えば Christensen<sup>42)</sup>は滑面小胞体量と Cholesterol 合成能の相関に着目し、Schindler<sup>43)</sup>は golden hamster の皮質滑面小胞体の僅少であることと、cortisol 分泌の異常に低値であることの一一致を指摘し、又、Long<sup>44)</sup>は Na 欠乏食で球状層滑面小胞

体の増大と aldosterone 上昇の一致の報告をなしている。

皮質機能亢進時の滑面小胞体変化として、ACTH 投与の場合、滑面小胞体の増加<sup>31)~37)</sup>、及び小胞の拡大<sup>29)31)37)</sup>が報告され、一方皮質機能低下時として、下垂体摘除の場合、滑面小胞体の減少<sup>30)31)33)36)</sup>と滑面小胞体小管の狭細化<sup>31)33)37)</sup>が報告され、cortisone 投与<sup>36)</sup>、prednisolone 投与<sup>46)</sup>でも同様滑面小胞体の減少が報告されている。

滑面小胞体の機能変化に伴う時間的推移について、Yoshimura<sup>31)</sup>は片側副腎摘除他側副腎について、手術直後、滑面小胞体管腔は閉鎖し、3日後に著明拡大（急性期）7日後に中等度拡大（亜急性期）、以後元の状態に戻り、30日以降、閉鎖、狭細化（慢性期）すると述べ、又下垂体摘除においては、7日を過ぎる頃より、滑面小胞体の狭細化、糸粒体の変形空胞化、脂肪滴の増大を報告している。

#### 脂肪滴

糸粒体、滑面小胞体同様、皮質細胞に一般的に認められる脂肪滴は、大小種々の類円形ないし不定多角形をなし、束状層に比較し、網状層では、脂肪滴電子密度は一般に高く、内容物も脱出せず保たれている場合が多い。又、限界膜を有すると考えられるもの、限界膜を欠くもの、滑面小胞体の囲いを有するもの、認めないもの、と多彩な形態を示す。これら形態的差異については、多くの研究者により推定されている様に、固定、包埋条件による他、脂肪滴に含まれるステロイドホルモンの素材たるコレステロールが、糸粒体と滑面小胞体によってホルモン合成される種々中間相を反映し、脂肪滴の内容容の差異を現わしていると考えられる。

機能亢進時の脂肪滴変化として、ACTH 投与の場合、脂肪滴の大きさ、数の減少<sup>29)31)35)37)38)47)</sup>、又、Na 欠乏食飼育皮質球状層でも同様所見が報告されている<sup>39)</sup>。一方、ACTH の継続投与の場合、脂肪滴は小さいが増数するとされる<sup>30)38)</sup>。

機能低下時として下垂体摘除の場合、脂肪滴の増大貯留<sup>31)34)36)37)</sup>が報告され、dexamethasone 投与でも同様所見が得られている<sup>35)</sup>。

#### 他の細胞小器官

皮質機能変化に際し、microvilli は、Na 欠乏食飼育<sup>39)</sup>、片側副腎摘除<sup>31)</sup>、ACTH 投与<sup>47)</sup>、等皮質機能亢進時に増加を認める報告がなされている。ゴルジ装置については、著変なしとする報告と<sup>31)</sup> ACTH 投与にて、ゴルジ野の拡大、ゴルジ空胞、小胞の増加を認める報告もある<sup>32)37)47)</sup>。ライソゾームに関して

は、Na欠乏飽育<sup>39)</sup>、ACTH投与<sup>32)30)</sup>が増加するとする報告もあり、最近吉田<sup>41)</sup>は、ヒト性ステロイド産生細胞において、機能旺盛時、primary lysosomeがゴルジ域に密集し、機能低下に伴い、lysosomeのsecondary formへの変化と、細胞質への散在が認められることを強調する報告がある。

#### 明細胞と暗細胞

皮質細胞における明細胞と暗細胞については、これを固定包埋条件によるものとするものと<sup>35)48)</sup>、機能相の差異を現わすものとする説がある。Nishikawa<sup>37)</sup>、Giacomelli<sup>39)</sup>、Sekiyama<sup>33)</sup>、等は機能亢進時、暗細胞の減少とそれに伴う明細胞の増加を認め、又、Nussdorfer<sup>49)</sup>は cholesterol-3Hを血管注入し、autoradiographyにより最初明細胞にradioactivityが集中し、数日遅れて暗細胞にactivityが認められたとし、共に明細胞にホルモン分泌活性があり、暗細胞を休止期ないし予備細胞としてとらえている。

### 〔Ⅱ〕実験群考察

#### (1) 対照群

ラット卵巢摘除の副腎に及ぼす影響に関しては、処置時ラット齢、ラットのstrain及び測定法により若干の差異は認められるが、多くの研究者の報告に依れば、卵巢摘除後、数週間は副腎肥大が認められ、摘除後の期間が長期に及ぶにつれ、副腎皮質の萎縮、及び機能低下が認められるといえる。

Hatai<sup>50)</sup>はラット卵巢摘除後12週で副腎重量低下を認め、Andersen<sup>51)</sup>は同じく6~8週には副腎皮質の萎縮を認めるとし、Korenchevsky<sup>52)53)</sup>は卵巢摘除後3週では、むしろ副腎肥大、12週では萎縮が認められるとした。Akasu<sup>54)</sup>も同様結果を報告している。Blumenfeld<sup>55)</sup>は、処置時離乳期ラットでは12週において束状層の萎縮を、24週で全皮質の萎縮(特に束状層、網状層)を、又成熟ラットでは12週で全皮質の萎縮が認められるとしている。

電顕学的にこれらの事を究明した研究は少ないが、Mäusle<sup>56)</sup>はラット生後4日目に卵巢摘除し、8週後、束状層における核容積の減少、滑面小胞体の減少、糸粒体の数、容積の減少、脂肪滴の増大を述べ、これら形態上の変化はACTH分泌低下に一致するとしている<sup>57)</sup>。

一方ホルモン学的には、Kitayは一連の報告の中で、Sherman系ラット30日令に卵巢摘除し、6週後、副腎重量の低下と、血清corticosteroneの減少<sup>58)</sup>、又、下垂体のACTH分泌低下<sup>57)</sup>、又、1971年<sup>59)</sup>、1972年<sup>60)</sup>同様条件でcorticosterone、total steroidの減

少を認めるも、しかし、相対的なdihydro-tetrahydrocorticosteroneの増加を認め、これを性腺摘除による副腎5 $\alpha$ -reductase activityの増加によるものとした。又、最近、Malendowicz<sup>61)</sup>もwister系成熟ラットの卵巢摘除後6週に、副腎ホモジネートによるcorticosteroneの産生低下と、副腎5 $\alpha$ -reductase activity上昇を認める同様結果を報告している。

著者の実験では卵巢摘除後10週のラット副腎を対照群としたが、電顕学的に機能低下を推知せしめる変化として3~5 $\mu$ に及ぶ粗大脂肪の出現(写真7)が認められ、滑面小胞体は細胞により中等発達のもの、やや減少し狭細化の傾向を認めるものとの混在が認められた。糸粒体には著変は認められなかった。しかし一方、髄質に近接する網状層に、小脂肪滴と滑面小胞体の増加拡大を示し、いわゆる機能亢進を示すと思われる細胞群(写真6)が存在し、これは、副腎皮質の生理周期における一相を示すというより、卵巢摘除により、ACTHの影響を直接に受ける束状層がやや早めに機能低下の一定の形態変化が固定すると思われるのに対し、この時期、網状層の髄質近接部には、なお機能亢進を示す細胞群が存在することになる。Botella Llusiaは副腎皮質網状層が、性腺機能未熟ないし欠如に際し、代償性作用を営み、これを第3の性腺と呼称し位置づけていること、又、網状層より分泌されるadrenal androgenを支配するホルモンが、ACTHなのか、gonadotropinに依るのか、の未だ解明されていない問題と関連し興味深い、著者は少なく共、この実験結果から、ラット網状層髄質近接部位がACTHの影響からやや独立した支配下にあると推知する。

#### (2) dehydroepiandrosterone投与群

DHA投与群は、対照群に比較し、副腎実重量、体重比重量、共に約50%の著明な減少を来し(表1、図1)、これは副腎各層実面積の算定より、髄質には変化なく、特に網状層、移行層の縮小に基くことが明らかとなった(表2、図2)。一般にandrogen投与により雌雄及び性腺摘除ラットをとわず、副腎支質縮小を来すことは古くから知られるところであり、Korenchevsky<sup>53)64)</sup>、Roy<sup>65)~69)</sup>等のtestosterone投与による一連の研究がなされている。同様実験にて、光顕的に巨大脂肪滴の出現を報告したものに、Selye<sup>70)</sup>、Roy<sup>69)</sup>があり、共に束状層、網状層においてのみ認め、下垂体摘除ラットでは出現しないという。一方、DHA投与の報告は少ないが、Howard<sup>71)</sup>、Varon<sup>72)</sup>等のマウスの投与において、X層の退縮な

いし消失、束状層の縮小の報告がみられる。Kitay のホルモン学的検索に依れば<sup>57)58)60)</sup>、ラットの性腺摘除に依り、雄では副腎重量の増加と、下垂体の ACTH 分泌増加がみられ、雌では副腎重量の低下と、下垂体の ACTH 分泌低下がみられ、testosterone 投与で更に副腎重量の低下と ACTH のやや減少が認められ、血清 corticosterone はむしろやや上昇し、これは、性腺摘除、下垂体摘除、cortison 投与では  $5\alpha$ -reductase 活性が亢進し、性ホルモン、ACTH 投与で低下するためという。更に testosterone はコレステロール側鎖切断酵素、及び  $11\beta$ -hydroxylase 活性を阻害するという。Malendowicz<sup>61)</sup> は更にこれを追求し、雄ラット性腺摘除により、pregnenolone 著明増加と、corticosterone の減少がみられ、testosterone 投与により、pregnenolone 抑制と corticosterone 正常値化が来たし、これを testosterone 投与によるコレステロール側鎖切断酵素活性の低下と  $5\alpha$ -reductase 活性阻害による corticosterone、pregnenolone 比の正常化によると述べている。

Androgen を投与し、電顕下に副腎細胞小器官の変化を究明した報告は、全く見当たらないが、DHA 投与の著者の実験下においてみられる、糸粒体クリステの減少、滑面小胞体の狭細管状化、全体としての疎な網目状化(写真 10)、小脂肪滴の消失と巨大脂肪滴の出現は(写真 12)、網状層～束状層の層自体の縮小化と共に、DHA 投与が、これら相応層に、機能低下の慢性像を生じせしめたと考えられる。一方(写真 11)の細胞の肥大と滑面小胞体の増加を示す例外的な細胞の存在は、全体的な機能低下の中にも一部代償性に機能維持ない亢進を示す細胞が存在すると考えられ、複雑なホルモントーターと呼応し、興味ある所見と思われる。

### (3) estriol 投与群

androgen 投与が一般に副腎の萎縮を来すのに対し、estrogen は副腎刺激及び肥大を来すとされる。古くは Leiby<sup>73)</sup>、Selye<sup>74)</sup>、Nelson<sup>75)</sup>、Billeter<sup>76)</sup> 等の報告があり、同時に下垂体の肥大を認め、estrogen は下垂体存在下において、副腎に刺激的に作用している。皮質各層に及ぼす変化として、Korenchevsky は<sup>77)</sup>成熟雄ラットに estrone 投与し、束状層と網状層の肥大、球状層の萎縮を、Ellison<sup>78)</sup> は成熟雌ラット及び卵巣摘除ラットに estrone を投与し、同様、束状層網状層の肥大、血管洞の拡大、大中脂肪滴の消失と、微小脂肪滴の出現を指摘、Botella<sup>79)</sup> は estrogen 投与により、特に網状層の増大を認める報告がある。

ホルモン学的検索において Kitay は<sup>57)58)</sup>、性腺摘除ラットとそれに estradiol を投与した場合を比較し、副腎重量の増加と、血中 corticosterone の上昇、下垂体の ACTH 合成増加を認め、androgen が ACTH 分泌阻害に作用するのに対し、estrogen は ACTH 分泌、皮質ステロイド産生、共に刺激的に作用している。

Colby<sup>60)</sup>、Malendowicz<sup>61)</sup> は更に副腎  $5\alpha$ -reductase 活性の面から、両性腺摘除はこの活性を亢進し、該当性ホルモン投与は、これを阻止するとしている事は先にも述べた。なお人における場合、Wallace<sup>101)</sup> は成熟及び閉経婦人に estrogen を長期投与し血清  $17\text{-OHCS}$  の上昇を認め、Abraham<sup>102)</sup> は閉経婦人に同様、estrogen 投与し、血清 DHA の上昇を認めている。

以上の光顕学的及びホルモン学的検索に対し、電顕下に estrogen 投与の影響を究明した報告はほとんど全く見当たらない。

著者の estriol 投与下において、副腎の体重比重量は増加し、特に網状層は、対照群網状層と比較して、実面積の上でも増大している。この事は電顕像の上からも、網状層細胞における滑面小胞体の著明増大(写真 16)糸粒体膜の破綻開口、それによる滑面小胞体、小脂肪滴との交流融合、大中脂肪滴の消失 microvilli の増加(写真 19)として認められ、恐らく網状層の機能亢進状態を示すものと推知できる。一方束状層においては、大中脂肪滴の消失、小脂肪滴の散在、microvilli のやや増加を認めるも、滑面小胞体においては、小胞状に拡大発達を示す細胞と、やや疎な小胞状を示す細胞が混在し、増加傾向にある糸粒体内顆粒<sup>80)81)</sup>、糸粒体内封入体<sup>82)</sup>に至っては、今日なおその意義は充分解明されていない。又、暗細胞においては、滑面小胞体の増加拡大を一般に認めるも、糸粒体はクリステの減少と基質密度の低下を認めており、著者は機能推定に困惑を感じており判定を下し得ない。これらの結果から、少なく共 estriol 投与は、皮質網状層に対しては刺激的に作用すると推知できる。

### (4) Human chorionic gonadotropin 投与群

胎盤ジন্তチウム細胞から分泌するとされる<sup>83)84)</sup>、hCG の生理学的意義に関して、tropic hormone としての優位の LH 作用と、FSH、LTH 作用等の卵巣に対する作用と、他方胎盤自体での steroidogenesis に及ぼす刺激調節作用<sup>85)~87)</sup>等が追求されているが未だ充分な解明がなされていない。同様、古来、HCG が副腎、特に adrenal androgen を分泌する網状層の支配ホルモンとしての作用を有するか否

か、又、胎児ないし新生児の fetal cortex に対し、刺激作用を有するか否かについては賛否合半したまま現在に至っている。

Botella Llusia<sup>80)</sup> は正常及び性腺摘除マウスに hCG 投与し、いずれも網状層の増大を認め、副腎の網状層機能は gonadotropin (特に LH) に調節されるとし、同様結果は gongalo-Sanz<sup>81)</sup> によりモルモットで報告されている。

近年 Bühner<sup>90)</sup> はモルモットに hCG を投与し、血清 11-deoxy-17KS (代表 DHA) の上昇を認めたとしているが、一方、Cushman<sup>91)</sup> は犬に投与し、変化を認めないとしている。同様人に対する結果においても、Plate<sup>92)</sup> は去勢婦人に投与し、尿中 17KS と一部 estrogen の増加を認め、Decio<sup>93)</sup> も同様報告をしているのに対し、Bayer<sup>94)</sup> は去勢婦人に対し、ACTH 投与で尿中 17OHCS, 17KS, estrogen の上昇を認めるも、hCG 投与では不定のデータしか得られず、刺激するとの根拠を求め得なかったとし、同じく Yamaji<sup>95)</sup> も血清 DHA-S が ACTH 投与で上昇を認めるが、hCG 投与では日内変動値内にあり、影響なしとしている。

一方、HCG が fetal cortex の発達を調節ないし刺激しているという説に関し、Bloch<sup>96)</sup> は、胎児 fetal cortex のホモジネートとインキュベーション法にて、ACTH 投与時程著明でないが、hCG 投与で DHA の明らかな上昇を認め、Lauritzen<sup>97)98)</sup>、新生児に hCG 投与し、ACTH 投与時以上の尿中 DHA-S の上昇を報告している。

これら限定された実験動物、人における不定の結果から、hCG の副腎に及ぼす影響は未解決のまま、今日に至っているわけであるが、電顕学的には、Nishikawa<sup>37)</sup> の正常及び性腺摘除ラットに hCG 投与し、束状層内側と網状層外側における糸粒体クリステの融合拡大、糸粒体外膜の開口を認め、これを C<sub>19</sub> ステロイド生合成のための酵素活性化とみなす報告が見られるのみである。

著者の実験結果は、表 1, 図 1 に示す如く、副腎実重量、体重当り比重量は共に対照と比較し、ほとんど差異は認められないが、表 2, 図 2 の各層実面積比較より、他層のやや減少傾向に対し、網状層の増大を認めている。このことは微細構造上、束状層細胞と網状細胞の差異として、束状層においては、対照群と類似の粗大脂肪滴の貯留と、やや疎な発達の小胞状ないし小管状滑面小胞体が認められるのに対し、網状層においては、小管状小胞体の発達な発達と小脂肪滴の存在を認める細胞群、および滑面小胞体の増加拡大と糸粒体

外膜破綻開口ならびに滑面小胞体ないし小脂肪滴との連絡像を認める細胞が存在する (写真 20)。一方粗大脂肪滴を有する細胞は、束状層に比較しやや減少しているも、なお散在している。以上の所見から、著者は、明瞭でないにしても、一応 hCG が網状層機能に対する賦活作用を有しているのではないかと考えている。

## 総 括

女性における副腎由来の androgen の意義およびその調節機構の詳細については、なお未解明の面が多いが、その一端を検索する目的で副腎性 androgen の主要分画である dehydroepiandrosterone (DHA) を両側卵巢摘除ラットに投与し、副腎実重量、副腎比重量、副腎皮質各層の厚さ、組織学的超微細構造に及ぼす影響について検索し、Estriol (ET) 投与時、hCG 投与時のそれらと比較検討した。

DHA としては DHA acetate (DHA-Ac) を用い、隔日 10mg を 7 週間連続投与した。

ET も隔日 10mg, 7 週間、hCG は隔日 100i.u., 7 週間投与した。

副腎実重量では、DHA 投与群のそれは平均  $20.8 \pm 1.1$ mg で対照群の平均  $42.5 \pm 3.2$ mg に比してほぼ 1/2 であった。体重 100g 当りの副腎比重量も、それぞれ平均  $8.1 \pm 0.1$ mg および  $15.6 \pm 1.0$ mg であった。ET 投与群では実重量は平均  $26.3 \pm 5.1$ mg で対照群のそれに比し約 40% の減少を示したが、比重量では、 $18.1 \pm 2.0$ mg で約 15% の増加を認めた。

hCG 投与群では著変は認められなかった。

副腎皮質最大切片面における各層の実面積の平均を測定し、それぞれの実面積および全体に対する比面積を比較検討した結果、DHA 投与は束状層、網状層、移行層のいずれをもその面積および厚さを減少させた。球状層、髄質には著明な変化は認められなかった。

電顕的所見については、DHA 投与群では、網状層、移行層において小管状および狭細管状小胞体が多数を占め、疎な網目状を呈した。また、束状層および網状層に巨大な脂肪滴がかなり多数出現した。これらの所見は機能低下ないし慢性相を示すものと思われた。ET 投与群では、網状層において滑面小胞体の拡大、糸粒体内高密度顆粒、糸粒体内封入体が著明に認められた。

hCG 投与群では網状層において小管状小胞体が多く発達していた。束状層に於て類結晶構造物が対照群に比しやや多く認められた。

終りに指導と校閲をいただいた西田悦郎教授に感謝し、種

々の御協力をいただいた山田, 寺田各教官, 穴田, 小杉, 中川各技術員に感謝致します。

文 献

- 1) **Robert H. Williams** : Textbook of Endocrinology, W. B. Saunders Company, 1968.
- 2) **José Botella-Llusia** : translated by E. A. Moscovic Endocrinology of Woman. W. B. Saunders Company, 1973.
- 3) **J. Botella-Llusia** : Arch. Gynaek, **183**, 73 (1953).
- 4) **M. Nishikawa** : Endocr. Jap. **2**, 271 (1955).
- 5) **K. Hall and V. Korenchevsky** : Nature **140**, 318 (1937).
- 6) **I. Chester Jones** : The Adrenal Cortex, Cambridge University Press p102, 1957.
- 7) **de Neve, L. & Vermeulen, A.** : J. Endocr., **32**, 295 (1965).
- 8) **Deshpande, N. & Bulbrook, R. D.** : J. Endocr., **28**, 297 (1964).
- 9) **Rosenfeld, R. S. & Hellman, L.** : Steroids, **14**, 675 (1969).
- 10) **J. M. Bayer et al** : Kein, W. schr, **38**, 1143 (1960).
- 11) **T. Yamaji & H. Ibayashi** : J. Clin. Endocr. **29**, (1969).
- 12) **J. Botella Llusia** : Gynaecologia **133**, 80 (1952).
- 13) **P. Bühner et al** : Endokrinologie **51**, 303 (1967).
- 14) **Bolté, E. et al** : Acta endocr.(kbh), **45** 535 (1964).
- 15) **Kirschner, M. A. et al** : Acta endocrinol. **53** 584 (1966).
- 16) **Midgley, A. R. Jr. & G. B. Jr. Pierce** : J. Exp. Med., **115** 289 (1962).
- 17) **Wells, L. J.** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **68**, 487 (1948).
- 18) **Jost, A. & J. Hatey** : C. R. Soc. Biol. **143**, 146 (1949).
- 19) **Diczfalusy, E. a. V. Borell,** : J. Clin. Endocrinol, **21**, 1119 (1961).
- 20) **H. L. Moses et al** : Science, **163**, 1203 - 1205 (1969).
- 21) **I. D. K. Halkerston et al** : J. Biol. Chem, **236**, 374 (1961).
- 22) **A. C. Brownie and J. K. Grant** : Biochem. J. **57**, 255 (1954).
- 23) **P. J. Ayres** : Biochem, Soc, Symposia, **18**, 50 (1960).
- 24) **K. F. Beyer and L. T. Samuels** : J. Biol. Chem, **219**, 69 (1956).
- 25) **K. L. Ryan and L. L. Engel** : J. Biol. Chem, **225**, 103 (1957).
- 26) **H. Inano** : 第6回河口湖カンファレンス, 副腎・生殖内分泌(Ⅱ) 医歯薬出版. 35p 1972.
- 27) **W. D. Belt and D. C. Peace** : J. Biophys. Biochem. Cytol, **2**, 369 (1956).
- 28) **J. D. Lever** : Endocrinology, **58**, 163 (1956).
- 29) **C. T. Ashworth et al** : Am. J. Phathol, of Pathology, **35**, 425 (1959).
- 30) **D. Sabatini and E. Robertis** : Endocrinology, **70**, 390 (1962).
- 31) **E. Yoshimura et al** : Endocrinol. Jap. **15**, 145 (1968).
- 32) **G. Nussdorfer et al** : Z. Zellforsch, **115**, 30 (1971).
- 33) **S. Sekiyama and N. Yago** : Acta Path. Jap, **22**, 77 (1972).
- 34) **J. W. Borowicz** : Beiträge zur Pathologischen Anatomie, **132**, 441 (1965).
- 35) **J. A. G. Rhodin** : J. Ultrastructure Research **34**, 23 (1971).
- 36) **W. Schwarz et al** : Virchows Arch. path. Anat. **335**, 165 (1962).
- 37) **M. Nishikawa et al** : Endocrinology, **72**, 197 (1963).
- 38) **D. Szabó et al** : Exp. Geront. **5**, 335 (1970).
- 39) **F. Giacomelli et al** : J. Cell Biol, Cell Biol, **26**, 499 (1965).
- 40) **J. A. Long and A. L. Jones** : Laboratory Investigation **17**, 355 (1967).
- 41) **Y. Yoshida** : Nippon Sanka-Fujinka. Gakkai Zasshi, **27**, 725 (1975).
- 42) **A. K. Christensen** : J. Cell Biol. **26**, 911 (1965).
- 43) **W. J. Schindler and K. M. Knigge** : Endocrinology, **65**, 739 (1959).
- 44) **J. A. Long and A. L. Jones** : Anat. Rec. **157**, 280 (1967).
- 45) **T. Yamori et al** : Z. schr, Zellforschung, **55**,

- 179 (1961).
- 46) G. G. Nussdorter : Z. sohr, Zellforsch, 106, 143 (1970).
- 47) E. Mäusle : Z. schr, Zellforsch, 116, 136 (1971).
- 48) C. E. Ganote and H. L. Moses. : Lab. Invest, 18, 740 (1968).
- 49) G. Nussdorfer and G. Mazzocchi : Z. schr, Zellforsch. 102, 205 (1969).
- 50) S. Hatai : J. Exp. Zool. 18, 1 (1915).
- 51) D. H. Andersen & H. S. Kennedy : J. Physiol, 79, 1 (1933).
- 52) V. Korenchevsky et al : Biochem. J. 31, 467 (1937).
- 53) V. Korenchevsky et al : Biochem. J. 33, 372 (1939).
- 54) F. Akasu et al : J. Jap. Obst. Gyn. Soc, 3, 141 (1956).
- 55) C. M. Blumenfeld : Endocrinology, 24, 723 (1939).
- 56) E. Mäusle & H. Sherrer : Cell. Tiss. Res, 149, 113 (1974).
- 57) M. D. Coyne & J. I. Kitay : Endocrinology, 85, 1097 (1969).
- 58) J. I. Kitay : Endocrinology, 73, 253 (1963).
- 59) J. I. Kitay et al : Endocrinology, 89, 565 (1971).
- 60) H. D. Colby & J. I. Kitay : Steroids 20, 143 (1972).
- 61) L. K. Malendowicz : Endokrinologie, 67, 26 (1976).
- 62) J. Botella-Llusia : Arch, Gynaek, 183, 73 (1953).
- 63) J. Botella Llusia : Endocrinology of Woman, W. B. Saunder company 1973.
- 64) V. Korenchevsky et al : Biochem. J. 31, 475 (1937).
- 65) S. N. Roy et al : Ind, J. Med. Res, 45, 237 (1957).
- 66) S. N. Roy et al : Arch int. pharmac. cxvi 402 (1958).
- 67) S. N. Roy et al : Ind. J. Med. Res, 47, 25 (1959).
- 68) S. N. Roy et al : Ind J. Med. Res, 47, 30 (1959).
- 69) S. N. Roy & V. B. Mahesh : Endocrinology, 74, 187 (1964).
- 70) H. Selye & H. Stone : Am. J. Pathol 151, 211 (1950).
- 71) E. Howard : Endocrinology, 65, 785 (1959).
- 72) H. H. Varon & J. J. Christian : Endocrinology, 72, 210 (1963).
- 73) G. M. Leiby : Proc. Soc Exp Biol. N. Y. 31, 15 (1933).
- 74) H. Selye et al : Proc Soc Exper Biol & Med 32, 1377 (1935).
- 75) W. O. Nelson : Anat Rec. 64, 52 (1936).
- 76) O. A. Billeter : Am. J. Anat, 60, 367 (1937).
- 77) V. Korenchevsky and M. Dennison : J. Path. Bact, 41, 323 (1935).
- 78) E. T. Ellison & J. C. Burch : Endocrinology, 20, 746 (1936).
- 79) J. Botella : Suprarrenales y Funcion Sexual, la Tertera Gonada, Madrid, Morata 1946.
- 80) L. V. Sutfin et al : Science, 174, 947 (1971).
- 81) D. K. Jasper and J. R. Bronk : J. Cell Biol, 54, 190 (1972).
- 82) M. N. Sheridan and W. D. Belt : Anat. Rec, 149, 73 (1964).
- 83) A. R. Midgley & G. B. Pierce : J. Exp. Med, 115, 289 (1962).
- 84) 谷沢 修・磯島晋三 : 日内分泌総会. Symposium 1963.
- 85) 伊藤桂子 : 名古屋市大医, 7, 143 (1966).
- 86) 東条伸平 : 第20回産婦総会宿題報告, 1968.
- 87) 竹村秀雄 : 日内分泌誌, 48, 32 (1972).
- 88) J. Botella Llusia : Gynaecologia, 133, 80 (1952).
- 89) L. Gonzalo-Sanz : Rer de Med. E. G. Navarra I, 219 (1957).
- 90) P. Bühner et al : Endokrinologie, 51, 303 (1967).
- 91) P. Cushman : Amer, J. Obstet, Gynec, 15, 519 (1970).
- 92) W. P. Plate : Acta endocrinol, 11, 119 (1952).
- 93) R. Decio : Acta Endocrinol. 19, 185 (1955).
- 94) J. M. Bayer et al : Klin W. schr, 38, 1143 (1960).
- 95) T. Yamaji & H. Ibayashi : J. Clin. Endocr

- 29 (1969).  
 96) E. Bloch & K Benirschke : J. Biol. Chem. 234, 1085 (1959).  
 97) C. Lauritzen & W. D. Lehmann : Archiv fur Gynakologie 200 (1965).  
 98) C. Lauritzen et al : Acta Endocrinol. 61, 83 (1969).  
 99) J. E. Pauly : Endocrinology, 60, 247 (1957).  
 100) F. Yoshimura et al : Endocrinol. Jap. 15, 20 (1968).  
 101) E. Z. Wallace and A. C. Carter : J. Clin Invest. 39, 601 (1960).  
 102) G. E. Abraham & G. B. Maroulis : Obst. Gynec. 45, 271 (1975).

## 写 真 説 明

- 写真1. 対照. 皮質-髄質境界  
 皮質実質細胞と髄質細胞(カテコールアミン顆粒を含む)(矢印)が区分される. × 5400
- 写真2. 皮質に認められる.  
 periendothelial cellとしての macrophage × 5400
- 写真3. 対照. 網状層  
 明細胞と暗細胞が区分される. × 5400
- 写真4. 中等度細胞  
 滑面小胞体の小胞状発達を認む. × 11200
- 写真5. 対照. 網状層  
 小管状クリステの糸粒体(M), 粗面小胞体, 小管状滑面小胞体, ライソゾームを認め, 脂肪滴(L)は, 滑面小胞体に囲われている.
- 写真6. 対照. 髄質近接網状層  
 小脂肪滴(L)の増加と滑面小胞体の発達. × 20000
- 写真7. 対照. 束状層  
 粗大脂肪滴(L)が散在する. × 5400
- 写真8. coated invaginationと coated vesicle(矢印)が認められる. × 30000
- 写真9. 核近傍に, 中心体, ゴルジ装置, ライソゾームが認められる. × 20000
- 写真10. DHA投与. 網状層  
 糸粒体クリステの減少, 滑面小胞体は, 小管状細化し, network形成. × 11200
- 写真11. DHA投与. 網状層  
 例外的な細胞で, 豊富な滑面小胞体の発達を認める. × 11200
- 写真12. DHA投与. 網状層  
 巨大脂肪滴(L)の出現(約 $12\mu$ ). × 5400
- 写真13. DHA投与. 球状層, 束状層  
 球状層には巨大脂肪滴の出現は認められない. 顕微鏡写真(トルイジンブルー染色). × 500
- 写真14. ET投与. 束状層  
 糸粒体分裂(矢印)糸粒体内顆粒状物質が認められる. × 20000
- 写真15. ET投与. 束状層  
 糸粒体内顆粒状物質(矢印)が多く認められる. × 20000
- 写真16. ET投与. 網状層  
 巨大糸粒体内封入体(矢印), 糸粒体膜開口と, 滑面小胞体及び脂肪滴との交流. 充満発達せる滑面小胞体. × 11200
- 写真17. ET投与 移行層  
 暗細胞において, 滑面小胞体の増加, 糸粒体内空隙及びミエリン様像析出. × 11200
- 写真18. ET投与. 束状層  
 脂肪滴は減少し, わずかの小脂肪滴が認められる. × 5400
- 写真19. ET投与 移行層  
 microvilliの著明増大. × 20000
- 写真20. HCG投与 網状層  
 発達した滑面小胞体の発達, 小脂肪滴の増加, 糸粒体内顆粒, 糸粒体内封入体(矢印)が認められる. × 20000
- 写真21. HCG投与 束状層  
 ライソゾーム内の類結晶物析出(矢印). × 20000

## A b s t r a c t

Studies were made on the effects of administration of dehydroepiandrosterone acetate (DHA-Ac), estriol (ET) and human chorionic gonadotropin (hCG) on morphological changes in the adrenal cortex of biovariectomized rats.

Biovariectomized animals given on alternate days injection 10mg of DHA-Ac or 10mg of ET or 100 i.u. of hCG for 7 weeks. Treatment was started 3 weeks after the biovariectomy. After the last injection animals were sacrificed under ether anesthesia.

Changes in thickness of each zone of adrenal cortex were determined, and morphological changes in adrenal cortex, especially in zona reticularis were observed electron-microscopically.

The results obtained were as follows :

The net weight of unilateral adrenal was found on the average to be  $20.8 \pm 1.1$ ,  $26.3 \pm 5.1$ ,  $42.8 \pm 4.3$ , and  $42.5 \pm 3.2$ mg for the group treated with DHA-Ac, ET, hCG, and the control group respectively. The relative weight of that per 100g. of body weight was  $8.1 \pm 0.1$ ,  $18.1 \pm 2.0$ ,  $15.6 \pm 1.7$ , and  $15.6 \pm 1.0$ mg respectively. DHA seemed to inhibit growth in adrenal.

The area of zona reticularis in maximum section of adrenal was 9.6, 16.8, 19.7, and  $14.5 \times 10^5 \mu^2$  respectively. That of zona fasciculata was 4.11, 5.36, 5.47, and  $5.91 \times 10^6 \mu^2$ , and that of zona transit. was 2.73, 3.25, 5.25, and  $5.64 \times 10^6 \mu^2$  respectively. That of zona glomerulosa was 6.16, 3.69, 5.41, and  $8.13 \times 10^5 \mu^2$ , and that of medulla was 1.92, 1.97, 2.04, and  $1.84 \times 10^6 \mu^2$  respectively. The total area of the section was 10.4, 12.6, 15.2, and  $15.7 \times 10^6 \mu^2$  respectively.

The area and thickness of zona fasciculata, reticularis and transit, were decreased by administration of DHA.

Ultrastructural observations were as follows :

Small tubular type and narrow tubular type of smooth endoplasmic reticulum (S.E.R.) were remarkably observed in zona reticularis and in zona transit. of adrenal cortex in DHA-Ac treated rats. Those S.E.R.s showed rough mesh work. Numerous giant lipid droplets appeared in zona reticularis and fasciculata. It was suggested that the findings showed hypofunction or chronic phase in the function of adrenal cortex.

Enlargement of S.E.R., Increase in the number of high dense granules and of inclusion bodies in mitochondria (Mit.) were remarkably observed in zona reticularis of ET treated group. No giant lipid droplet was observed, and lipid droplets were decreased in number.

Small tubular type of S.E.R. increased in zona reticularis of hCG treated group. Chrystalloid structures were slightly increased.

---



