

両側卵巣摘除ラットの性器および各種臓器におよぼす dehydroepiandrosterone, corticotropin および human menopausal gonadotropin の単独または混合投与の影響

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10日受付)

副腎皮質と性腺とは発生学的に極めて近似した臓器であり、機能的にも密接な関連性があることは、遠く19世紀の初めに、Meckel, Otto などによってすでに指摘されていたところであるが、この両者の関係は非常に複雑であり、なお明らかでない面が甚だ多い。わが国の産科婦人科学領域においても赤須²⁾はこの点に関し、女子における生体防衛機序の追求の重要点として各方面からの研究を發表している。

周知の如く、副腎皮質からは mineralocorticosteroid や glucocorticosteroid の他に sex steroids として, estrogen, progesterone および androgen が分泌されており、これらのうち, mineralocorticosteroid は性機能とは直接的な関係はなく, glucocorticosteroid については、現在では、一部未解明な点があるにしてもその代謝および生理作用のほぼ全貌が明らかにされている。他方, glucocorticoid の糖作用を強化する観点から数多くの corticosteroid の合成開発がなされ、それらは広く臨床上に応用されていることは周知のところ、この方面の研究の深さを物語っていると思われる。

しかし、副腎由来の性 steroid に関する研究は、ともすれば glucocorticosteroid のような劇的かつ多彩な作用のみられぬこともあってか、研究が立ち遅れている感がある。近時、その代謝面とくに steroid metabolism の pathway の研究は、かなり進展してきてはいるものの、その生理学的作用および意義については、依然として未解明の点が多岐にわたる。副腎由来の性 steroid は、既述のように、estrogen, progesterone および androgen の3つが含まれ、このうち estrogen は分泌量が少なく、性器外 extragenital の作用にその本来の作用を有し卵巣機能に直接影響を与

えるとは考えにくく、また、副腎由来 progesterone も分泌量は少なく、他の steroid の前駆物質として利用され、生体にいわゆる progestational activity としての作用はおよぼさないと考えられている。これに対し androgen は、その1日分泌量は 15~30mg、あるいはそれ以上³⁾⁻⁶⁾におよび、cortisol の1日分泌量に略々等しいとされており、その大部分を占めるのが dehydroepiandrosterone (DHA) であるとされている。

著者は前報⁷⁾において、DHA を副腎卵巣摘除ラットに投与し、DHA のもつ生理作用について検討を加え、DHA にはかなりの同化 anabolic 作用があり、女子性器に対し極めて特徴的な作用を有しているとの結論に達したが、現在 DHA については、その詳細な作用機序はもとより、DHA と ACTH ないしは gonadotropin との feed back など、中枢との関連性も殆んど全く不明である。

一方、かなり以前から、副腎由来 androgen と下垂体性 gonadotropin との関連性が種々検討されているが、近時ヒト下垂体由来の gonadotropin として human menopausal gonadotropin (HMG) (閉経婦人尿性腺刺激ホルモン) が婦人科学の研究対象として重要視され、臨床に応用しうようになった。著者は前報に引き続き、この副腎由来 androgen の性器外作用および性器に対する作用に検討を加えると同時に、それら androgen と ACTH および HMG との関係の一端を解明しようとする目的で副腎由来 androgen の代表として DHA を選び、本実験を企画した。すなわち、両側卵巣摘除ラットに ACTH, HMG およびかなり大量の DHA を単独および混合投与し、体重、子宮、包皮腺、副腎その他各種臓器に

Effects of the Single or Combined Administration of Dehydroepiandrosterone, Corticotropin and Human Menopausal Gonadotropin on the Reproductive System and Other Organs of the Spayed Rats. Akiya Kontani, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

およぼす影響について検討を加えた。なお、子宮は投与ホルモンの、直接的間接的な **estrogen** 作用ないし **estrogen** 様作用の指標としてえらび、包皮腺はそれらの **androgen** 作用の指標として選んだ。

実験材料ならびに実験方法

体重 300 g 前後（生後約半年）の同腹 Wistar 系雌ラット25匹（1腹5匹，5腹）を5群に分け，A，B，C，DおよびE群とし，ether 麻酔下に側腹部より両側卵巣を摘出した。飼料としては，固型飼料（ラット繁殖用オリエンタル NMF）を自由に摂取させ，手術後3週間放置した後，各群を次の如く処置した。

A群（DHA 単独投与群）：DHA 1日 12.5mg 宛20日間連続投与。

B群（DHA+ACTH 投与群）：DHA 1日 12.5mg 宛10日間連続投与後，ひきつづき DHA 1日 12.5mg および ACTH 1日 4i.u. 宛を10日間連続投与。

C群（ACTH 単独投与群）：生理的食塩水 1日 0.5ml 宛10日間連続皮下注射し，ひきつづき ACTH 1日 4i.u. 宛10日間連続投与。

D群（HMG 投与群）：生理的食塩水 1日 0.5ml 宛10日間連続皮下注射し，ひきつづき HMG 1日 100i.u. 宛10日間連続投与。

E群（対照群）：生理的食塩水 1日 0.5ml 宛20日間連続皮下注射。

体重は，それぞれの処置開始前後に，隔日，午前10時頃のほぼ一定時間に測定し，その間の体重の変動を各群比較検討し，その後，ether 麻酔下に心臓より脱血せしめて屠殺し，子宮，包皮腺，副腎，腎，肝，胸腺，下垂体および甲状腺を，生理的食塩水に浸した濾紙上に摘出し，乾燥や余分の水分の附着などのないように充分注意しながら，これら臓器の重量を速やかに測定したのち，一部を除いてホルマリン固定し，後の組織学的検索に供することとした。なお，子宮，包皮腺および副腎については，これらが対称性の臓器でもあり，片側を組織化学的検索に供するため，速やかな固定を必要とした関係上，重量測定を行なえなかったものがあり，また，子宮については，これを頸部，右側子宮角，左側子宮角の3つに切断し，それぞれの重量を測定した。また，下垂体は頭蓋底とともに摘出し，ホルマリン固定の後，頭蓋底より摘出して重量を測定した。

なお，各処置開始前の体重を初体重とし，処置終了翌日の体重を終体重とし，終体重と初体重の差をもって体重増加量とし，体重増加量の初体重に対する百分比をもって体重増加率と定めた。

実験結果

I. 体重におよぼす影響

去勢ラットに DHA, DHA+ACTH, ACTH,

表1 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット体重におよぼす影響

群	ラット No.	平均 体 重 (g)			体重増加率** (%)
		初 体 重	終 体 重	体重増加量*	
A 群 DHA 12.5 mg/日×20日	5	303.0 標準誤差 ±6.2	322.2 ± 7.2	19.2	6.3
B 群 DHA 12.5 mg/日×10日 ↓ DHA 12.5 mg/日 ACTH 4 単位/日}×10日	5	302.0 標準誤差 ±4.8	288.6 ± 9.5	-13.4	-4.4
C 群 生理的食塩水 0.5 ml/日×10日 ↓ ACTH 4 単位/日×10日	5	295.2 標準誤差 ±5.8	311.4 ± 8.4	16.2	5.5
D 群 生理的食塩水 0.5 ml/日×10日 ↓ HMG 100単位/日×10日	5	299.2 標準誤差 ±9.4	328.4 ±12.6	29.2	9.8
E 群 生理的食塩水 0.5 ml/日×20日	5	298.0 標準誤差 ±9.3	330.2 ±12.0	32.2	10.8

* 体重増加量：(終体重)-(初体重)

** 体重増加率： $\left(\frac{\text{体重増加量}}{\text{初体重}}\right) \times 100 (\%)$

図1 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット体重におよぼす影響

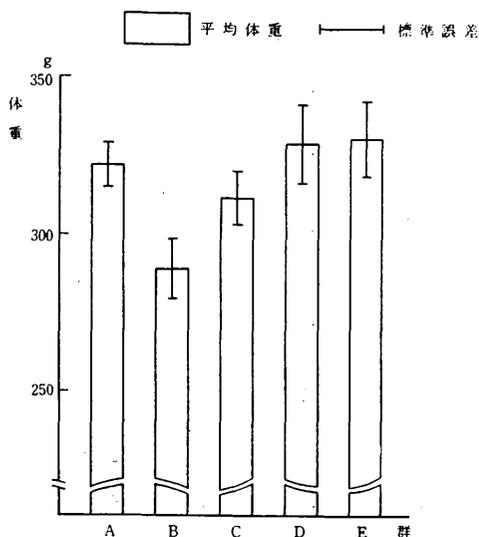
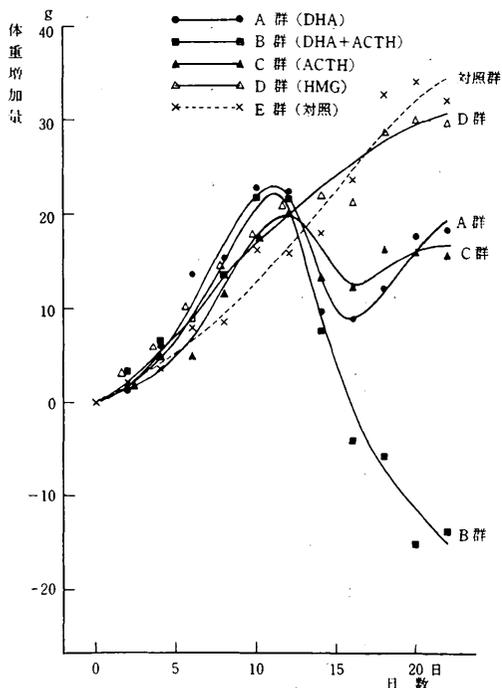


図2 DHA, DHA+ACTH, ACTH, HMG 投与の去勢雌ラット体重におよぼす影響



生食水0.5ml/日×10日	HMG100i.u./日×10日	→D群
生食水0.5ml/日×10日	ACTH 4i.u./日×10日	→C群
DHA 12.5mg/日×10日	DHA 12.5mg/日 ACTH 4i.u./日	→B群
DHA 12.5mg/日×10日	DHA 12.5mg/日×10日	→A群

HMG を投与した場合の体重におよぼす影響については、表1、図1および図2に示した如くであった。すなわち、各群の体重増加量は、DHA 単独投与群 19.2g, DHA+ACTH 投与群 -13.4g (すなわち、13.4g の体重減少), ACTH 単独投与群 16.2g, HMG 投与群 29.2g, 対照群 32.2g であり、体重増加率はそれぞれ、6.3, -4.4, 5.5, 9.8 および 10.8%であった。さらにこれら平均体重の逐日的変動をみると、図2に示した如く、極めて特徴的な curve が認められた。すなわち、対照群および HMG 投与群では体重はほぼ直線的に増加したが、DHA 単独投与群では、10日目までは対照群をやや上まわる勾配で体重は増加し、その後体重は一時的に減少し、18日目より再び増加傾向を示した。これに対し、DHA+ACTH 投与群では、ACTH 併用後数日を経て、すなわち12日目頃より体重は減少しはじめ、以後直線的に著明な減少をみた。ACTH 単独投与群では、ACTH 投与数日後しばらくの間減少傾向を示したが、以後わずかながら増加の傾向がうかがわれた。

II. 子宮におよぼす影響

去勢雌ラットに DHA, DHA+ACTH, ACTH, HMG を投与した場合の子宮重量におよぼす影響については、表2および図3に示した如くであった。すなわち、DHA 単独投与群では、子宮頸部 120.8±8.8mg, 右側子宮角 133.4±11.0mg, 左側子宮角 117.8±17.0mg であり、対照群の子宮各部重量に対する増加率は、それぞれ 209.7, 210.2 および 149.0%であった。DHA+ACTH 投与群では、子宮各部平均重量はそれぞれ 124.8±9.0, 157.0±11.1 および 144.3±7.2mg であり、重量増加率は、それぞれ 220.0, 265.1 および 205.1%であった。以下同様に、ACTH 単独投与群は、38.3±1.4, 50.2±2.9 および 48.0±4.3mg であり、増加率は、-1.8, 16.7 および 1.5%であった。HMG 投与群は、37.0±2.6, 48.8±2.6 および 40.3±2.0mg であり、増加率は、-5.1, 13.5 および -14.8%であった。対照群の子宮各部平均重量は、39.0±0.9, 43.0±1.4 および 47.3±4.4mg であった。すなわち、DHA 単独投与群では、子宮各部の平均重量は対照群のそれに比し、約 150~210%重量を増し、DHA+ACTH 投与群では、

約 205~265%重量が増加し、他方 DHA 非投与群すなわち ACTH 単独投与群および HMG 投与群では対照群に比し、その重量にほとんどみるべき変動がなかったこと、あるいはまた、体重 100g 当りの比重量でもこれと全く同じ傾向がみられたことから、これら子宮の著明な肥大は、

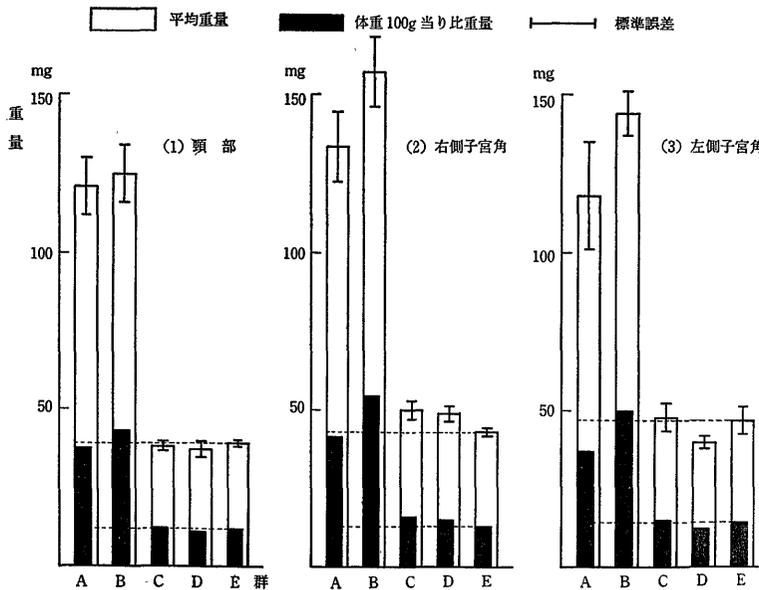
表2 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット子宮および包皮腺重量におよぼす影響

		子 宮			包 皮 腺	
		頸 部 (5)	右側子宮角 (5)	左側子宮角 (4)	右 側 (5)	左 側 (3)
A 群 (DHA)	平均重量 (mg)	120.8	133.4	117.8	154.4	189.7
	標準誤差 (mg)	± 8.8	±11.0	±17.0	±12.9	± 3.2
	体重 100g 当り比重量 (mg)	37.5	41.4	36.6	47.9	58.9
	重量増加率 (%) [*]	209.7	210.2	149.0	348.8	374.3
B 群 (DHA + ACTH)	平均重量 (mg)	124.8	157.0	144.3	221.4	244.7
	標準誤差 (mg)	± 9.0	±11.1	± 7.2	±23.4	± 8.1
	体重 100g 当り比重量 (mg)	43.2	54.4	50.0	76.7	84.8
	重量増加率 (%)	220.0	265.1	205.1	543.6	511.8
C 群 (ACTH)	平均重量 (mg)	38.3	50.2	48.0	72.2	78.0
	標準誤差 (mg)	± 1.4	± 2.9	± 4.3	±12.1	±12.3
	体重 100g 当り比重量 (mg)	12.3	16.1	15.4	23.2	25.0
	重量増加率 (%)	- 1.8	16.7	1.5	109.9	95.0
D 群 (HMG)	平均重量 (mg)	37.0	48.8	40.3	33.2	41.3
	標準誤差 (mg)	± 2.6	± 2.6	± 2.0	± 3.7	± 4.9
	体重 100g 当り比重量 (mg)	11.3	14.9	12.3	10.1	12.6
	重量増加率 (%)	- 5.1	13.5	-14.8	- 3.5	3.3
E 群 (対照)	平均重量 (mg)	39.0	43.0	47.3	34.4	40.0
	標準誤差 (mg)	± 0.9	± 1.4	± 4.4	± 4.6	± 4.2
	体重 100g 当り比重量 (mg)	11.8	13.0	14.3	10.4	12.1
	重量増加率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注: () 内の数字は検体数を示す.

* 重量増加率: $\left(\frac{\text{各群臓器重量}}{\text{対照群臓器重量}} - 1\right) \times 100(\%)$

図3 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット子宮重量におよぼす影響



DHA の子宮に対する直接的作用のあらわれであろうとみなされた。

Ⅲ. 包皮腺におよぼす影響

去勢雌ラットに DHA, DHA+ACTH, ACTH, HMG を投与した場合の包皮腺重量におよぼす影響については、表 2 および図 4 に示した如くであった。すなわち、DHA 単独投与群の包皮腺平均重量は、右側 154.4±12.9 mg, 左側 189.7±3.2 mg であり、対照群の各重量に対する増加率は、右側 348.8%, 左側 374.3%であった。以下同様に、DHA+ACTH 投与群では、221.4±23.4 および 244.7±8.1 mg, 543.6 および 511.8% であり、ACTH 単独投与群は 72.2±12.1 および 78.0±12.3 mg, 109.9 および 95.0% であり、HMG 投与群は 33.2±3.7 および 41.3±4.9 mg, -3.5 および 3.3% であり、対照群は 34.4±4.6 および 40.0±4.2 mg であった。すなわち、DHA 単独投与により包皮腺は対照群に比し、350% 前後の著明な重量増加を示し、DHA に ACTH を混合投与すると約 510~550% におよぶさらに著明な重量増加を示した。これに反して、ACTH 単独投与群では、その重量増加率は 100%前後であり、このことから、DHA は雌ラット包皮腺、ひいては外性器に対し強い作用を有し、この際、ACTH は包皮腺に対して DHA と相乗的効果を有するよう思われた。HMG 投与群の包皮腺重量は、対照のそれとほとんど差異を認めなかった。

Ⅳ. 副腎におよぼす影響

去勢ラットに、DHA, DHA+ACTH, ACTH,

HMG を投与した場合の副腎重量におよぼす影響については、表 3 および図 5 に示した通りであった。すなわち、DHA 単独投与群の副腎平均重量は、右側 27.8±1.9 mg, 左側 26.0±0.6 mg であり、対照群の各重量に対する増加率は、右側 -17.3%, 左側 -33.8%であった。以下同様に、DHA+ACTH 投与群では、それぞれ 55.8±5.8 および 60.7±5.8mg, 66.1 および 54.5% であり、ACTH 単独投与群は、65.2±6.8 および 73.0±7.6 mg, 94.0 および 85.8% であり、HMG 投与群は、38.4±1.3 および 39.3±0.3 mg, 14.3 および 0.0% であり、対照群は、33.6±2.9 mg および 39.3±3.4 mg であった。すなわち、DHA 投与により副腎は対照群に比し、約 17~34% 重量が減少し、DHA+ACTH 投与群では約 55~66% の増加、ACTH 単独投与群では約 86~94% の増加を示し、このことは、DHA が副腎に対して強く抑制的に作用したことを示し、ACTH の副腎刺激ないし肥大作用に対しても干渉し、これに抑制的に作用した結果と解された。HMG 投与により副腎重量はとくに変化をうけなかった。

Ⅴ. 腎におよぼす影響

去勢雌ラットに、DHA, DHA+ACTH, ACTH, HMG を投与した場合の腎重量におよぼす影響については、表 3 および図 6 に示した如くであった。すなわち、DHA 単独投与群の平均腎重量は、右側 1.34±0.06g, 左側 1.20±0.11 g であり、対照群の各重量に対する増加率は、右側 25.2%, 左側 16.5%であった。以下同様に、DHA+ACTH 投与群では、1.33

図 4 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット包皮腺重量におよぼす影響

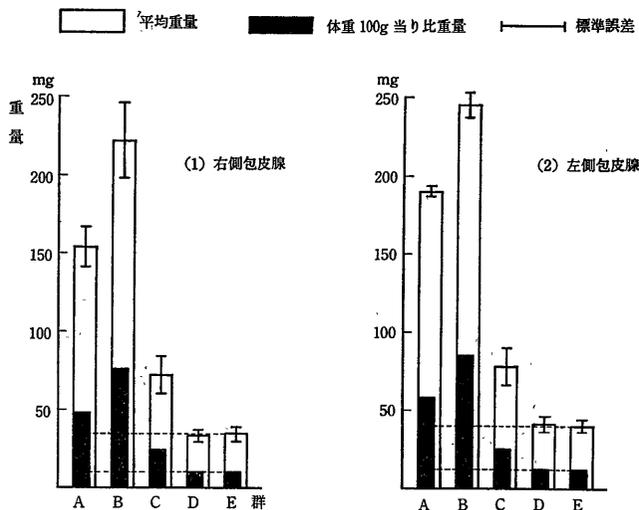


表3 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット副腎, 腎, 肝, 胸腺, 甲状腺および下垂体重量におよぼす影響

		副腎 (mg)		腎 (g)		肝 (g) (5)	胸腺 (mg) (5)	甲状腺 (mg) (5)	下垂体 (mg) (4)
		右側 (5)	左側 (3)	右側 (5)	左側 (5)				
A 群 (DHA)	平均重量 (mg または g)	27.8	26.0	1.34	1.20	14.57	131.6	20.8	17.3
	標準誤差 (")	± 1.9	± 0.6	± 0.06	± 0.11	± 0.52	± 16.1	± 1.2	± 0.5
	体重 100 g 当り比重量 (")	8.6	8.1	0.42	0.37	4.52	40.8	6.5	5.4
	重量増加率 (%) *	-17.3	-33.8	25.2	16.5	35.5	-77.4	- 8.0	- 8.9
B 群 (DHA + ACTH)	平均重量 (mg または g)	55.8	60.7	1.33	1.24	14.49	39.2	18.0	17.8
	標準誤差 (")	± 5.8	± 5.8	± 0.03	± 0.03	± 0.32	± 4.7	± 1.1	± 0.3
	体重 100 g 当り比重量 (")	19.3	21.0	0.46	0.43	5.02	13.6	6.2	6.2
	重量増加率 (%)	66.1	54.5	24.3	20.4	34.8	-93.3	-20.4	- 6.3
C 群 (ACTH)	平均重量 (mg または g)	65.2	73.0	1.25	1.19	12.86	85.6	18.0	18.5
	標準誤差 (")	± 6.8	± 7.6	± 0.06	± 0.03	± 0.51	± 10.5	± 1.5	± 0.7
	体重 100 g 当り比重量 (")	20.9	23.4	0.40	0.38	4.13	27.5	5.8	5.9
	重量増加率 (%)	94.0	85.8	16.8	15.5	19.6	-85.3	-20.4	- 2.6
D 群 (HMG)	平均重量 (mg または g)	38.4	39.3	1.11	1.03	11.15	454.8	17.2	18.8
	標準誤差 (")	± 1.3	± 0.3	± 0.08	± 0.04	± 0.93	± 49.8	± 0.6	± 0.3
	体重 100 g 当り比重量 (")	11.7	12.0	0.34	0.31	3.40	138.5	5.2	5.7
	重量増加率 (%)	14.3	0.0	3.7	0.0	3.7	-22.0	-23.9	- 1.1
E 群 (対照)	平均重量 (mg または g)	33.6	39.3	1.07	1.03	10.75	582.8	22.6	19.0
	標準誤差 (")	± 2.9	± 3.4	± 0.05	± 0.08	± 0.65	± 69.5	± 1.6	± 0.9
	体重 100 g 当り比重量 (")	10.2	11.9	0.32	0.31	3.26	176.5	6.8	5.6
	重量増加率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注: () 内の数字は検体数を示す.

* 重量増加率: $(\frac{\text{各群臓器重量}}{\text{対照群臓器重量}} - 1) \times 100(\%)$

図5 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット副腎重量におよぼす影響

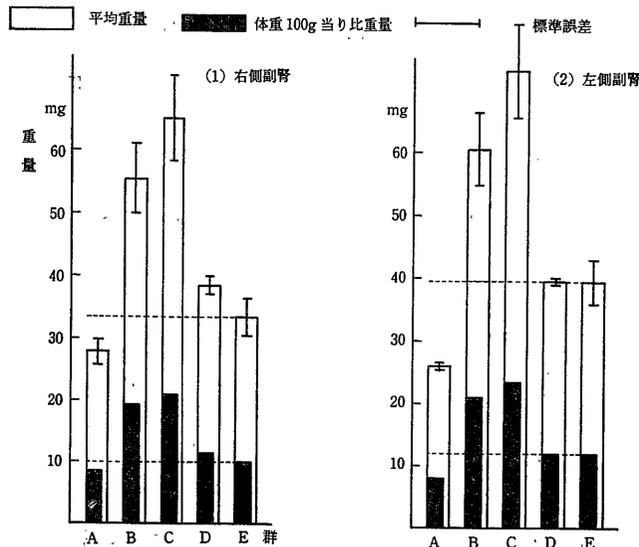
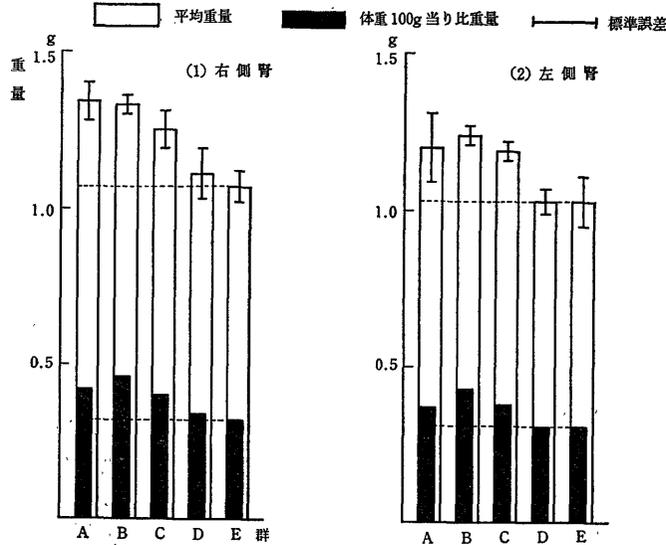


図6 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット腎重量におよぼす影響



± 0.03 および 1.24 ± 0.03 g, 24.3 および 20.4% であり, ACTH 単独投与群は 1.25 ± 0.06 および 1.19 ± 0.03 g, 16.8 および 15.5% であり, HMG 投与群は 1.11 ± 0.08 および 1.03 ± 0.04 g, 3.7 および 0.0% であり, 対照群は 1.07 ± 0.05 および 1.03 ± 0.08 g であった. また, 各群の体重 100 g 当り比重量も, 実重量とほぼ同様の傾向を示した. すなわち, DHA 単独投与群と DHA+ACTH 投与群とは, ほぼ同程度の腎肥大を示し, ACTH 投与群もかなり肥大した. このことは, おそらく DHA のもつ anabolic 作用, すなわち, 腎肥大作用 renotropic action のあらわれであるとみなされ, また, ACTH が副腎皮質を刺激した結果, 副腎由来 androgen 分泌の亢進が惹起されたためと推定された.

VI. 肝, 胸腺, 甲状腺および下垂体におよぼす影響
去勢雌ラットに, DHA, DHA+ACTH, ACTH, HMG を投与した場合の肝, 胸腺, 甲状腺および下垂体の重量におよぼす影響については, 表 3, 図 7 および図 8 に示した如くであった.

まず肝重量についてみると, DHA 単独投与群では, 平均重量は 14.57 ± 0.52 g で, 体重 100 g 当りの比重量は 4.52 g であり, 以下同様に, DHA+ACTH 投与群は 14.49 ± 0.32 g, 5.02 g であり, ACTH 単独投与群は 12.86 ± 0.51 g, 4.13 g であり, HMG 投与群は 11.15 ± 0.93 , 3.40 g であり, 対照群は 10.75 ± 0.65 g, 3.26 g であった. すなわち, DHA 単独投与群および DHA+ACTH 投与群においてともに著明な肝重量の増加をみ, ACTH 投

与群でもかなりの肝肥大が認められたが, このことは DHA が肝における protein anabolism に密接に関与していることを示す所見と思われ, また, ACTH により副腎から DHA ないし DHA 類似物質が分泌されることを示唆するものと思われた. とくに DHA+ACTH 投与群では前述のように, 体重は減少を来したにも拘らず, 肝重量は腎重量とともにかなりの肥大をきたことは注目されよう.

次に胸腺重量についてみると, DHA 単独投与群 131.6 ± 16.1 mg, DHA+ACTH 投与群 39.2 ± 4.7 mg, ACTH 単独投与群 85.6 ± 10.5 mg, HMG 投与群 454.8 ± 49.8 mg; 対照群 582.8 ± 69.5 mg であり, 体重 100 g 当りの比重量では, 各群それぞれ, 40.8, 13.6, 27.5, 138.5 および 176.5 mg であった. すなわち, DHA 投与により, 胸腺重量は対照群の約 1/5 に減少し, これに ACTH を併用投与するとさらに対照群の 1/5 に減少した. また, ACTH 単独投与では, 両者のほぼ中間位の重量減少を来した. 胸腺が各種の steroid, ことに glucocorticosteroid 投与により著明な退縮を示すことは周知の事実であるが, その本体については, 多数の研究があるが統一見解は得られていない. 今回の著者の実験で, ACTH 投与により強い胸腺の萎縮を示し, DHA にこれを併用投与することによりさらに強い胸腺の退縮をみた. この作用は, ACTH 自身の作用ではなく, ACTH による cortisol 分泌亢進の結果であると解される. HMG 投与により, 胸腺重量は対照群に比しやや減少したが著明ではなかった.

図7 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット肝および胸腺重量におよぼす影響

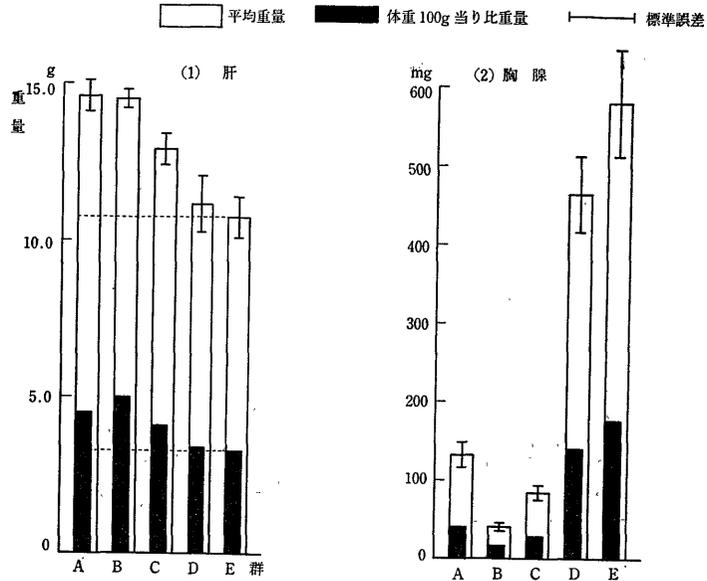
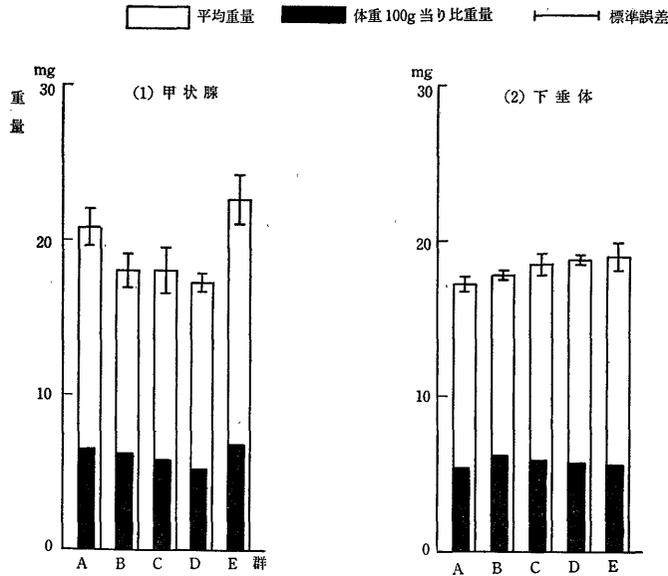


図8 DHA, ACTH および HMG 投与の去勢雌ラット甲状腺および下垂体重量におよぼす影響



次に甲状腺の重量については、DHA 単独投与群 20.8 ± 1.2 mg, DHA+ACTH 投与群 18.0 ± 1.1 mg, ACTH 単独投与群 18.0 ± 1.5 mg, HMG 投与群 17.2 ± 0.6 mg, 対照群 22.6 ± 1.6 mg で各群の間にとくに有意の差は認められなかった。また、下垂体の重量も、DHA 単独投与群 17.3 ± 0.5 mg, DHA+ACTH 投与群 17.8 ± 0.3 mg, ACTH 単独投与群 18.5 ± 0.7 mg, HMG 投与群 18.8 ± 0.3 mg, 対照群

19.0 ± 0.9 mg であり、各群の間にほとんど差を見出すことができなかった。

考 察

DHA をラットに投与した場合の体重におよぼす影響については、今日必ずしも定説がないようであり、軽度増加する⁸⁾というもの、対照に比し著変が認められない⁹⁾とするものなどがある。既報⁷⁾における

著者の両側副腎卵巣摘除ラットを使用した実験では、DHA 1日 2.5 mg 宛2週間の連続投与により、対照に比しかなりの体重増加を見たが、もちろん、この種の実験では、steroidの投与量、投与期間、被検動物の副腎、卵巣の有無などによって、その結果にかなりの相違がでることは当然であろう。今回著者は、副腎を有する雌ラットにDHAの投与量、投与期間をかなり増して実験を行なった。すなわち、DHA 1日 12.5 mg を20日間連続投与すると体重は、投与開始10日目ごろまでは対照よりある程度増加するが、以後かえって漸減し、18日目より再び回復の傾向を示したが、10日目における体重の値には達しなかった。このことから、DHAにはanabolic作用があるが、その投与が大量長期となると逆に体重減少を来す。すなわち、DHAのもつanabolic作用に対するいわゆる‘wearing off’ effectのあらわれであろうと思われた。また、大量長期投与のDHAが、下垂体を介して、または、副腎に直接作用し、その結果、副腎の正常の機能が障害されたということも考慮する必要がある。さらに、DHAを同様に投与しつつ、11日目よりACTHを併用投与した場合、10日目ごろまでの体重は、DHA単独投与の場合とほぼ同様、対照を上廻る増加を示しているが、12日目、すなわち、ACTH併用開始2日目ごろから、体重は減少傾向をみせ、以後ACTH単独投与群の体重減少よりもさらに著明な減少を示した。この極めて急激な体重減少の発現は、DHAのanabolic作用がwearing off effectにより徐々にその効果を減弱されつつある時期に、ACTHがあらたに投与され、glucocorticosteroidの過量分泌によるcatabolicの作用がおこったためとみなされるが、むしろ、その他副腎皮質における何らかの変化も考慮しなければならないであろう。

DHAが子宮におよぼす影響については、いくつかの報告^{10)~12)}があり、Howard¹³⁾によれば、DHAは子宮頸部および子宮角部の発育を促進するが、これは卵巣を介する作用であり、卵巣を切除するとこの作用は消失すると述べている。しかし、著者の前回⁹⁾および今回の実験とともに子宮は著明に肥大し、しかも両実験とも、卵巣摘除ラットを使用しており、これら子宮肥大はDHAの直接作用とみなしてよいと考えられた。

包皮腺がtestosteroneなどのandrogen投与により肥大を示すことは、古くから知られており、また、ACTH投与により肥大することもかなり以前に報告され、この点から、包皮腺が内分泌支配下にあることは疑いのないところであるが、その機能、意義に

ついては今日必ずしも明らかではない。すなわち、1935年、Korenchevskyら^{14)~17)}が、正常成熟雌および雄ラットにtestosterone propionate (TP), androsterone (Ast)を投与して、包皮腺の著明な肥大をみたとの報告にはじまり、1938年、Salmon¹⁸⁾は未成熟雌ラットにTPを投与し、同様に包皮腺の肥大を認め、包皮腺は前立腺の類似器官であると述べ、1941年、Nobleら¹⁹⁾²⁰⁾は、下垂体抽出物に包皮腺肥大作用のあることを述べ、また、副腎や卵巣の有無は包皮腺の重量に無関係であるが、下垂体を摘出するとその重量は正常の場合の1/2以下となり、組織学的検査でも退行変性が認められたと報じ、ACTHの包皮腺に対する直接作用を示唆した。さらに、Burdickら²¹⁾は、雌ラットの包皮腺がandrogenに容易に反応しestrogenには反応しないことから、この臓器はandrogenのbioassayに有用であるとの見解を示した。その後、Jacotら²²⁾²³⁾が、ACTHの包皮腺に対するnon adrenal-mediated actionに関する研究成果を発表し、1955年、Hugginsら²⁴⁾は、垂摘雌ラットでは包皮腺の大きさが投与steroidのandrogenic activityのbioassayに価値ありとの見解を示したが、正確な下垂体摘除が必ずしも容易ではないためでもあろうか、その後の研究業績に乏しく、この方法は一般化されるに至っていない。

DHAのandrogenic activityは雄ラット精嚢腺および前立腺をその対象臓器とした場合極めて弱いことは、教室の研究成果²⁵⁾でも示されているが、一方、DHAの包皮腺肥大作用は、著者の前回および今回の実験結果を総合すると、TPやAstには匹敵ないしそれ以上の作用を有している。すなわち、雄ラット副性器に対するTPおよびDHAの作用と雌ラット包皮腺に対するTPおよびDHAの作用は平行的ではなくその間にかなりの相違がある。TPは雄ラット副性器には極めて強く作用するが、雌ラット包皮腺に対してはそれほど強力ではなく、一方DHAは雌包皮腺に対する作用はかなり強く、雄副性器におよぼす作用は極めて弱い。したがって単純に包皮腺をandrogenic activityのindicatorとみなすには疑問があると思われる。包皮腺は内容物として脂肪とともに蛋白顆粒を含んでいるので、われわれはこの腺の肥大を単にandrogenic activityのindicatorとしてではなく、雌動物におけるanabolic activityのindicatorとして利用できる可能性もあると考え、DHAその他種々steroid投与により変化する包皮腺内容物についてさらに詳細な検討を行なっている。いずれにしろ、DHAは雌動物においては子宮肥大、包皮腺

肥大と、いわば、bisexual な作用を有し、全身とともに性器にも anabolic に作用する極めて特徴ある steroid といえよう。また、ACTH 投与によっても、DHA 投与によっても、同様に包皮腺肥大の起るの、ACTH の直接作用を否定し得ないとしても、ACTH 投与によりラット副腎からも DHA あるいはその類似 steroid が分泌されたためであることは充分考えられる。今日、ラット副腎から分泌される steroid としては、corticosterone は明らかとされているが、他の steroid、とくに androgen 関係の steroid については、なお明らかな実証はない。これらの証明の方法としては化学的な抽出固定などとともに、上記のような種々生物学的作用の有無を指標とした研究もその推定に極めて有用な方法であろう。

HMG については、本実験条件下では HMG 投与により副腎重量はほとんど全く変動せず、また、各臓器重量も対照群とほとんど差異を認めることができなかった。副腎皮質と性腺刺激ホルモン gonadotropin (G) との関係については、わが産科婦人科学領域においては赤須¹⁾²⁾および赤須ら²⁶⁾⁻²⁸⁾の研究があるが、G の多様性および純粋抽出物の得られていない今日、実験条件の問題もあり、同一成果は得られないが、今後追究すべき重要問題であると思われる。

本実験では、HMG 投与により子宮重量には著差が認められなかったが、同時に行なわれた放射性 uridine 投与実験²⁹⁾においては、HMG 投与群のラット子宮への uridine の uptake 量が対照群のそれより著しく増大しており、HMG 投与が副腎を介して子宮における核酸代謝を活発にしたとみなすべき所見が加えられている。すなわち、HMG 投与により副腎からごく微量の estrogen あるいはその他の子宮を刺激すると思われる物質(ホルモン?)が分泌されたものと推定され、著者はさらに HMG 投与の実験条件を種々変えて組織学的、組織化学的の追求を行ないたいと考えている。

周知の通り、HMG (卵巣成熟刺激ホルモンと考えられている)は卵巣機能が閉止してからなお10年以上にわたって高い血中濃度を保つといわれ、このことは、HMG が単に性腺を刺激するためとは解し難く、副腎と何らかの関係を有するかも知れないという推測は容易に可能であろうし、さらに一歩進んで、副腎を介して、estrogen や DHA と何らかの関連性を有するかも知れないという憶測もなりたつであろう。

結 論

ACTH および human menopausal gonadotro-

pin (HMG) を両側卵巣摘除ラットに投与した場合、それらが性器(とくに子宮、包皮腺)および性器外におよぼす影響と、副腎由来 androgen の主要成分をなす dehydroepiandrosterone (DHA) を投与した場合のそれらの変化とを比較検討し、各々の類似点相違点について考究し、ひいては、副腎皮質の性 steroid 分泌と下垂体機能との関連性をうかがい知る目的で、DHA, ACTH, HMG を両側卵巣摘除雌ラットに投与し、これらがその体重、各種臓器重量におよぼす影響を比較検討した。また、DHA の大量長期投与と ACTH の同時投与が副腎その他にどのような変化を起すかについても検討した。すなわち、体重 300g 前後(生後約半年)の同腹 Wistar 系雌ラットを使用し、両側卵巣摘除を行ない、これらを5群に分け、去勢3週間後より各群を次の如く処置した。

DHA 単独投与群 (A群): DHA 1日 12.5mg 宛20日間の大量連続投与。

DHA+ACTH 投与群 (B群): DHA 1日 12.5 mg 宛10日間連続投与し、ひきつづき DHA 1日 12.5 mg および ACTH 1日 4 i.u. 宛10日間連続投与。

ACTH 単独投与群 (C群): 生理的食塩水1日 0.5 ml 宛10日間連続皮下注射し、ひきつづき ACTH 1日 4 i.u. 宛10日間連続投与。

HMG 投与群 (D群): 生理的食塩水1日 0.5 ml 宛10日間連続皮下注射し、ひきつづき HMG 1日 100 i.u. 宛10日間連続投与。

対照群 (E群): 生理的食塩水1日 0.5 ml 宛20日間連続皮下注射。

得られた結果は次の通りであった。

1. 体重増加量は、DHA 単独投与群 19.2g, DHA+ACTH 投与群 -13.4g, ACTH 単独投与群 16.2g, HMG 投与群 29.2g, 対照群 32.2g であり、体重増加量はそれぞれ、6.3, -4.4, 5.5, 9.8 および 10.8g であった。各群の体重の逐日的変動についてみると、各処置開始10日目頃までは、DHA 単独投与群および DHA+ACTH 投与群の両群が他群をやや上廻る体重増加曲線を示し、その後は、DHA 単独投与群は一時的に体重減少し、再び増加の傾向を示した。DHA+ACTH 投与群は直線的に著明な減少を示し、回復の傾向は全くみられなかった。ACTH 投与群は一時的に減少したが、その後は横ばい状態であった。HMG 投与群および対照群はその後もほぼ直線的な体重増加を示した。

2. 子宮各部の実重量は、DHA 単独投与群では、頸部 120.8±8.8 mg (37.5 mg), 右側子宮角 133.4 ±11.0 mg (41.4 mg), 左側子宮角 117.8±17.0 mg

(36.6 mg) であり、以下同様に、DHA+ACTH 投与群は、124.8±9.0 mg (43.2 mg), 157.0±11.1 mg (54.4 mg), 144.3±7.2 mg (50.0 mg) で、ACTH 単独投与群は、38.3±1.4 mg (12.3 mg), 50.2±2.9 mg (16.1 mg), 48.0±4.3 mg (15.4 mg) であり、HMG 投与群は、37.0±2.6 mg (11.3 mg), 48.8±2.6 mg (14.9 mg), 40.3±2.0 mg (12.3 mg) であり、対照群は、39.0±0.9 mg (11.8 mg), 43.0±1.4 mg (13.0 mg), 47.3±4.4 mg (14.3 mg) であった。(括弧内の数値は、体重 100 g 当りの比重量を示す。以下同様。) すなわち、DHA 投与により子宮は著しく肥大した。

3. 包皮腺の重量は、DHA 単独投与群では右側 154.4±12.9 mg (47.9 mg), 左側 189.7±3.2 mg (58.9 mg) であり、以下同様に、DHA+ACTH 投与群は 221.4±23.4 mg (76.7 mg), 224.7±8.1 mg (84.8 mg) であり、ACTH 単独投与群では、72.2±12.1 mg (23.2 mg), 78.0±12.3 mg (25.0 mg) であり、HMG 投与群では、33.2±3.7 mg (10.1 mg), 41.3±4.9 mg (12.6 mg) であり、対照群は、34.4±4.6 mg (10.4 mg), 40.0±4.2 mg (12.1 mg) であった。

4. 副腎重量は、DHA 単独投与群では、右側 27.8±1.9 mg (8.6 mg), 左側 26.0±0.6 mg (8.1 mg) で、以下同様に、DHA+ACTH 投与群は 55.8±5.8 mg (19.3 mg), 60.7±5.8 mg (21.0 mg) であり、ACTH 単独投与群は、65.2±6.8 mg (20.9 mg), 73.0±7.6 mg (23.4 mg) で、HMG 投与群は、38.4±1.3 mg (11.7 mg), 39.3±0.3 mg (12.0 mg) であり、対照群は、33.6±2.9 mg (10.2 mg), 39.3±3.4 mg (11.9 mg) であった。すなわち、大量の DHA 長期投与では副腎重量は明らかに減少し、これに ACTH を投与すると肥大はするが、ACTH 単独投与群に比してその増大量は小さかった。また、HMG 投与により軽微ではあるが副腎の肥大傾向がうかがわれた。

5. 腎重量は、DHA 単独投与群では、右側 1.34±0.06 g (0.42 g), 左側 1.20±0.11 g (0.37 g) であり、以下同様に、DHA+ACTH 投与群では、1.33±0.03 g (0.46 g), 1.24±0.03 g (0.43 g) であり、ACTH 単独投与群では、1.25±0.06 g (0.40 g), 1.19±0.03 g (0.38 g) であり、HMG 投与群では、1.11±0.08 g (0.34 g), 1.03±0.04 g (0.31 g) であり、対照群は 1.07±0.05 g (0.32 g), 1.03±0.08 g (0.31 g) であった。すなわち、DHA 単独投与群、DHA+ACTH 投与群、ACTH 単独投与群におい

てかなりの腎肥大が認められた。

6. 肝重量は、DHA 単独投与群 14.57±0.52 g (4.52 g), DHA+ACTH 投与群 14.49±0.32 g (5.02 g), ACTH 単独投与群 12.86±0.51 g (4.13 g), HMG 投与群 11.15±0.93 g (3.40 g), 対照群 10.75±0.65 g (3.26 g) であった。すなわち、DHA 投与によりかなりの肝重量の増大が認められた。

7. 胸腺重量は、DHA 単独投与群 131.6±16.1 mg (40.8 mg), DHA+ACTH 投与群 39.2±4.7 mg (13.6 mg), ACTH 単独投与群 85.6±10.5 mg (27.5 mg), HMG 投与群 454.8±49.8 mg (138.5 mg), 対照群 582.8±69.5 mg (176.5 mg) であった。

8. 甲状腺重量は、DHA 単独投与群 20.8±1.2 mg (6.5 mg), DHA+ACTH 投与群 18.0±1.1 mg (6.2 mg), ACTH 単独投与群 18.0±1.5 mg (5.8 mg), HMG 投与群 17.2±0.6 mg (5.2 mg), 対照群 22.6±1.6 mg (6.8 mg) であった。

9. 下垂体重量は、DHA 単独投与群 17.3±0.5 mg (5.4 mg), DHA+ACTH 投与群 17.8±0.3 mg (6.2 mg), ACTH 単独投与群 18.5±0.7 mg (5.9 mg), HMG 投与群 18.8±0.3 mg (5.7 mg), 対照群 19.0±0.9 mg (5.6 mg) であった。

10. 以上の結果から、副腎性 androgen の主要成分をなす DHA は、女子性器に対して極めて特異的な作用、すなわち、いわば bisexual な作用を有しており、また、ACTH 投与により副腎から DHA またはその類似物質が放出されることを思わせる結果を得た。

なお、HMG 投与の各種臓器におよぼす作用は重量の面では認めることができなかったが、さらに組織化学的に、また、他の方面から種々検討することが重要と思われた。

執筆するに当り、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師 赤須教授に深甚の謝意を表すると共に、貴重な御助言、御支援を賜った西田助教ならびに教員各位に感謝します。また、教室の中川清治技官に対し感謝します。

文 献

- 1) 赤須文男：内分泌のつとどい、第11集、1頁より引用、東京、協同医書出版社、1959。
- 2) 赤須文男：日産婦会誌、7, 655 (1955)。
- 3) Forsham, P. H.: The Adrenals, in William, R. T.: Textbook of Endocrinology, 3rd ed., p. 296, Phil. London, W. B. Saunders Co., 1962。
- 4) Van der Wiele, R. L. & Lieberman, S.: Biological Activities of

Steroids in Relation to Cancer, p. 93, edited by Pincus G. et al., N.Y. Acad. Press, 1960.

- 5) 赤須文男 : 産婦治療, 9, 45 (1964).
 6) 赤須文男 : 産婦治療, 9, 622 (1964).
 7) 紺谷昭哉 : 十全医会誌投稿済, 8)
Varon, H. H. & Christian, J. J. : Endocrinology, 72, 210 (1963). 9) **Korenchevsky, V. & Dennison, M.** : Biochem. J., 30, 1514 (1936). 10) **Evans, J. S., Varney, R. F. & Koch, F. C.** : Endocrinology, 28, 747 (1941). 11) **Howard, E.** : Endocrinology, 65, 785 (1959). 12) 西田悦郎 : 日産婦会誌, 15, 1151 (1963). 13) **Howard, E.** : Endocrinology, 72, 19 (1963). 14) **Korenchevsky, V., Dennison, M. & Simpson, S. L.** : Biochem. J., 29, 2534 (1935).
 15) **Korenchevsky, V., Dennison, M. & Eldridge, M.** : Biochem. J., 31, 467 (1937).
 16) **Korenchevsky, V., Dennison, M. & Eldridge, M.** : Biochem. J., 31, 475 (1937).
 17) **Korenchevsky, V., Dennison, M. & Hall, K.** : Biochem. J., 31, 780 (1937).
 18) **Salmon, U. J.** : Endocrinology, 23, 779 (1938). 19) **Noble, R. L. & Collip, J. B.** : Endocrinology, 29, 934 (1941).
 20) **Noble, R. L. & Collip, J. B.** : Endocrinology, 29, 943 (1941). 21) **Burdick, H. O. & Gamon, E.** : Endocrinology, 28, 677 (1941). 22) **Jacot, B. & Selye, H.** : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 78, 46 (1951).
 23) **Jacot, B. & Selye, H.** : Endocrinology, 50, 254 (1952). 24) **Huggins, C., Parsons, F. M. & Jensen, E. V.** : Endocrinology, 57, 25 (1955). 25) 西田悦郎 : 日内分泌会誌, 43, 758 (1967). 26) 赤須文男・西田悦郎 : 治療, 47, 257 (1965). 27) 赤須文男・西田悦郎 : 産婦治療, 12, 701 (1966). 28) 赤須文男・西田悦郎 : 綜臨, 16, 946 (1967).
 29) 赤須文男・西田悦郎・柳沢和孝・川田肇 : 未発表,

Abstract

This paper describes the effects of the single or combined administration of dehydroepiandrosterone (DHA), corticotropin (ACTH) and human menopausal gonadotropin (HMG) on the body weight, the weights of the uterus, the preputial gland, the adrenal gland, the thymus and other organs of the bi-ovariectomized rats.

The experiment was performed on 5 groups of 25 female Wistar strain rats belonging to 5 litters weighing about 300 g (half a year after birth), and they were divided in such a way that litter mates were present in each of the groups. All rats were bilaterally ovariectomized under ether anesthesia, and 3 weeks after the operation, four groups were treated with either DHA 12.5 mg per day for 20 days, DHA with ACTH 4 I.U. per day for 10 days, ACTH 4 I.U. or HMG 100 I.U. per day for 10 days. The remaining one group was served as control given injection of physiological saline solution of 0.5 ml daily for 20 days. Body weight was measured on alternate days, and after autopsy, the sexual and other organs were removed and weighed.

The results obtained were as follows :

1) The administration of DHA to spayed rats induced greater increase in the body weights than those of the control up to the tenth day after the beginning of the treatment, but thereafter the body weights were not increased. DHA+ACTH group, however, induced the loss of body weights.

2) DHA induced the pronounced hypertrophies of the uterus and preputial gland, and stronger ones in DHA+ACTH group.

3) The weights of the adrenal glands were decreased by the administration of DHA, whereas increased in ACTH group.

4) The weights of the kidney and liver in DHA or DHA+ACTH group were considerably increased and ACTH produced a slight increase of them in weights.

5) DHA+ACTH produced the remarkable involution of the thymus and less

strong one in DHA group.

6) DHA had a powerful stimulating effect on the uterus and preputial gland, by which the bisexual property of DHA was confirmed, and the administration of ACTH seemed to release DHA or the homologues from the adrenal glands.
