

恥骨結合離開ホルモン Relaxin の本体と 生産臓器とに関する研究

金沢大学医学部産科婦人科学教室(主任 笠森教授)

高 沢 次 也

(昭和32年9月5日受付)

Entity of Relaxin and the Organ Producing Relaxin

TSUGUYA TAKAZAWA

*Department of Obstetrics, School of Medicine
Kanazawa University*

(Director : Prof. Dr. Shugo Kasamori)

ABSTRACT

Studies were made for the purpose of elucidating the entity of the relaxin and the organ in which the relaxin is produced.

Several hormones, e. g. FSH, LH, estrogen, progesterone, androgen and urine of pregnant women were injected intramuscularly into castrated mature female guinea pigs, and the degree of the relaxation of symphysis were measured by means of X-ray photography. For the purpose of deciding the relaxin producing organ, the ovaries were removed from pregnant guinea pigs and the mechanic stimuli were given to the uteri of both castrated and non-castrated guinea pigs.

The findings are as follows :

1) The symphysis is remarkably relaxed by the injection progesterone and the urine of pregnant women, but it is not by the treatment with pure estradiol benzoate, testosterone propionate and gonadotrophins.

2) The relaxin is produced in the corpora lutea and the placenta.

3) As a result of the mechanic stimulation to the uterus of normal guinea pigs, so-called decidualoma in the endometrium and corpora lutea developing in the ovaries were found, and the symphysis relaxed distinctly. And, in the pregnant guinea pigs the relaxation remains continuously and does not vanish even if both ovaries are removed, so long as the pregnancy is not interrupted.

4) It is suggested that the progesterone may be changed into relaxin in the degenerated endometrium.

I. 緒 論

恥骨結合離開ホルモン Relaxin の本体とその生産臓器に関する古今の文献を通覧すると、本体に関しては、妊娠海猿恥骨結合の自然離開に暗示された本研究は、まず♀去勢海猿について行われ、Fevold-Hisaw (1932)⁸⁾ は豚黄体から有効物質を分離抽出してこれを Relaxin と命名して以来、Relaxin と Progesterone

並びに Oestrogen との異同に関して研究が進められた。かくて Relaxin, Progesterone または Oestrogen の単独作用に基く恥骨離開の存否、Oestrogen 前処置に後続する Relaxin または Progesterone の離開作用、或いはその他のホルモンにおける該作用の存否などに関して追究が進められた。而して恥骨結合離開反

応は海狸以外にマウスにおいても証明されるに至つて、問題は愈々紛糾するに至つた。

次に Relaxin の生産臓器の追究としては、妊娠生体を去勢してその血清、尿中の該「ホ」含有単位を検し、或いは妊娠動物各臓器の該「ホ」含有量を測定し、或いは Oestrogen と Relaxin の併用などの方法による恥骨離開と、卵巣、子宮、膈の存否との関係について研究が行われた。

如上の観点から古今の重要文献を分類して、その趨勢を概括すると、次の如くである。

I. 海狸試験

(1) Relaxin 理化学性状 (海狸に対する)

Fevold-Hisaw (1932)⁸⁾ は創めて豚黄体から海狸恥骨結合離開ホルモン Relaxin を分離抽出し、子宮内膜作用黄体「ホ」Corporin 並びに腔上皮粘液化「ホ」Mucifying-Hormone とは理化学的性質を異にすることを挙げた。駒井 (1935)¹⁰⁾ は妊婦尿から子宮腔作用黄体「ホ」と海狸骨盤作用「ホ」とを分離抽出し、Relaxin は Corporin~Mucifying-H とは理化学的性状並びに作用を異にする別個の「ホ」であると結論した。

(2) Estrogen 離開作用の肯定並びに Estrogen, Progesterone の共同作用

然るに Estrogen に海狸恥骨結合離開作用を認めたとの報告も少なくない〔Fremery u. Kaber (1931), Courier (1931, 1941, 1945, 1951)¹⁾, Möhle (1932)²⁾, Tapfer u. Haslhofer (1935)³⁾, Talmage et. al. (1950, 1951)³²⁾〕、即ち Courier R. (1931) は結晶性卵胞「ホ」によつて海狸恥骨結合離開を認め、その後 (1941, 1945, 1951) Oestrogen と Progesterone の同時併用によつて該反応の増強と迅速な発現を証して、両「ホ」の共同作用を認めたが、このとき主役は Oestrogen によつて演ぜられるものと考えた。Hisaw-Zarrow-Money-Talmage-Abrañowitz (1944)¹⁵⁾, Zarrow (1948)³⁷⁾, Marois (1953)²⁵⁾ もまた海狸恥骨結合における両「ホ」の共同作用を確認した。而して Courier, Marois は両「ホ」の離開反応における共同作用は両「ホ」の配量比に負う所が大であると説いた。Möhle (1932)²⁾ は Progynon または水溶性卵胞「ホ」を使用して去勢処女海狸に恥骨離開反応を証したが、黄体「ホ」としての Luteogan, Pregnandiol の単独使用では該反応の陰性を認めた。Tapfer u. Haslhofer (1935)³⁾ は Follikulin による該反応の陽性を証し、Talmage and Garrett (1951)³³⁾ は α-

Oestradiol によつて幼若去勢♀海狸恥骨結合は離開して第11日に極期に達することを認めた。Talmage R. V. (1950)³²⁾ は Oestradiol で離開した恥骨結合の含有水分は74%, 含有 Ca は 100%に達し、アルカリ Phosphate の増大することを認めた。望月 (1943)²⁷⁾ は Stilboestrol (Euvestin 武田) の大量を長期間去勢♀海狸に投与して弱度の離開を認めた。

(3) Estrogen 離開作用の否定

笠森, 藤本, 竹田, 駒井 (1932, 1934)^{10), 17), 18)} は妊婦尿中の卵胞「ホ」と Relaxin との理化学的性状の差異を発表し、妊婦尿より抽出した卵胞「ホ」には海狸恥骨離開作用を認めないと述べた。駒井 (1935)²⁰⁾ は Ovahormon (武田), Pelanin (塩野義) に海狸恥骨離開作用を否定し、望月 (1943)²⁷⁾ は Ovahormon B (武田), Umarmon-B (鳥居) に該作用を否定した。

(4) Progesterone の作用

Marois M. et. al. (1950)²⁴⁾ によれば Progesterone は Oestrogen の前処置なければ単独には海狸恥骨離開作用を現しえないと報じたが、望月 (1943) は既に Oohormin-luteum (武田), Luteinol (塩野義) に該作用を認めている。

Talmage et. al. (1951)³³⁾ は α-Oestradiol の単独作用を認めると同時に Oestrogen 前処置に後続して投与された Progesterone は緩徐に、同一用法における Relaxin は急速に著明な離開作用を発揮し、このとき Oestrogen は主役を演じ、後続して投与された Progesterone から生体内で Relaxin が生産されるものと解した。

II. マウス試験

Maus における離開ホルモン

Hall, K. (1950)⁹⁾ は Oestron によるマウス恥骨骨膜面の吸収と、骨髓腔への化骨促進作用を認めたが、Progesterone にはこの作用なく、Oestrone の作用に対し却つて拮抗的に働くと言き、Kliman, B. et. al. (1952)²¹⁾ は発情期マウスにおける顕著な離開を認めた。Hall, K. (1949, 1950, 1955)^{10), 12)} 並びに Hall & Newton (1946, 1947)¹³⁾ の実験では、去勢マウス恥骨結合は Oestradiol の大量投与によつて弱度の離開を示したが、これに後続して種々の配量において投与された Progesterone によつて離開度の増大は現われなかつた、よつてマウスでは Progesterone は Oestrogen の作用を強化することはないと結論された。Crelin, E. S. (1954)²⁾ は Oestrogen による恥骨

並びに靱帯の吸収を証し、Oestrogen と Relaxin の併用による吸収と、Oestrogen 単独作用による吸収との間に差異を認めなかつた。また♀は♂よりも強度の反応を示すことを証した。Crelin, E. S. and Haines, A. L. (1955)²⁸⁾ は Oestrogen 粉末植入を恥骨背面に行い、30日後に種々の程度における恥骨結合の離開を証した。Kliman, B. et. al. (1953)²⁹⁾ の実験では、妊娠豚卵巢エキスの恥骨結合離開に関する有効成分は、マウスと海猿とにおいて、エキスの分割を異にし、一方に有効なエキスは他方に極めて微力であり、マウス有効分割は溶解度の低い分子に結合する Relaxin であると考えられた。Trentin, J. J. (1951)³⁵⁾ は Oestrogen または Oestrogen と Relaxin で起るマウスの結合離開は、Progesterone によつて却つて抑制されるを認めた。

III. 人における離開ホルモン

Duong-Ba-Banth (1952)⁴⁾ は妊婦に Progesterone 5~10mg×12日注射し、7:8例に結合離開を証し、Oestradiol よりも離開に対する信頼性は大であり、且つ乳汁分泌を害しないことを推奨した。Perkoff et. al. (1954)³⁰⁾ は関節炎、Cushing 病患者に大量の Relaxin を適用したが効果なく、乳腺、子宮頸部、恥骨にも変化を認めなかつた。

IV. 他の「ホ」による離開試験

Möhle (1932)²⁸⁾ は去勢海猿結合に対する Prolan の無力を証し、Emery F. E. (1952)⁵⁾ は正常処女海猿に白鼠または海猿前葉を移植して結合離開を認めたが、去勢海猿における該反応の陰性を証した。Marois, M. (1953)²⁵⁾ は♀海猿を Oestradiol で前処置し、次に DOCA の皮下注射を続行したが、恥骨結合離開を起しえなかつた。然るに DOCA を子宮内へ適用して該反応を発現させえた。よつて DOCA の離開作用は Progesterone のそれと同様に、子宮の中介を要するものと解した。駒井 (1935)²⁰⁾ は Puberogen (友田)、Antuitorin (Park Devis) に去勢♀海猿に対する該作用を否定し、望月 (1943)²⁷⁾ も Praehormon (塩野義)、Gonadotropin (武田)、Atonin (武田)、Testosterone-A (Amolisin 武田) の海猿に対する離開作用を否定した。

V. Relaxin の生産臓器

Hisaw (1927)¹⁴⁾ は処女海猿に妊娠動物血清、胎盤エキス或いは豚黄体エキスを注射して結合離開を認めたが、去勢海猿ではこの反応を証明しえなかつた。その後 Fevold-Hisaw (1932)⁸⁾ は豚黄体から海猿結合

離開「ホ」を分離してこれを Relaxin と唱えた。Fels (1931)⁶⁾ は豚黄体エキス中に該「ホ」を認めたが、胎盤中には証明しえなかつた。笠森、藤本、竹田、駒井 (1932~1934)^{16), 17), 18)} は人胎盤、妊婦血液、妊婦尿中に該「ホ」を確証し、妊婦の卵巢を剔除しても、妊娠の持続する限り、妊婦尿の該「ホ」含量には変化はないので、胎盤をその主要生産臓器と考えた。佐伯 (1935) は人羊水、人乳汁中に該「ホ」を証明した。Roche, J. et. al. (1950)³¹⁾ によれば、Oestrogen, Progesterone の併用による海猿結合離開現象は、子宮剔除によつて迅速に消失すると。Talmage et. al. (1951)³²⁾ もまた海猿において上記と同一事項を証明し、而して Oestrogen に後続適用された豚黄体エキスまたは妊娠家兔血清、或いは Progesterone から生体内において生産された Relaxin が作用し、このとき Oestrogen は主役を演ずるものと考えた。Marois, M. (1953)²⁵⁾ は前記の如く、Oestrogen に後続して DOCA を海猿子宮内に適用して、恥骨結合離開作用を証し、Relaxin の生産には子宮の中介を要するものと考えた。Zarrow, M. X. et. al. (1953)³⁷⁾ によると、妊娠家兔血清中の Relaxin 量と、妊娠家兔を去勢し Progesterone 投与によつて妊娠を持続させた動物血清中の含量との間には差異はなく、妊娠家兔臓器の Relaxin 含量 (海猿単位) は母体胎盤、卵巢、子宮、胎児胎盤の順に低下し、偽妊娠に際しては、子宮は卵巢の10倍量を含有し、卵巢子宮剔除家兔に Progesterone を長期間投与すると、腔の含量は血清の約20倍となるので、家兔では胎盤、卵巢、子宮、腔に Relaxin 分泌機能があると結論した。また同氏等 (1955)³⁸⁾ は妊娠 38~42W における妊婦血清 Relaxin 最大量は 2 GPU/ml であつて、分娩後 24 h で消失し、胎盤含量は 0.5~4 GPU/gr であつたと報じた。

笠森、藤本、竹田、駒井 (1933~1934) は前記の如く完全去勢妊婦尿において Relaxin を著明に証明し、その生産臓器は黄体以外に胎盤であると説いた。

然るに Hall, K. (1951)¹¹⁾ はマウスにおいて、Oestrone の恥骨離開作用は子宮角、子宮頸、腔を剔除しても影響を蒙ることはないと言き、Kliman et. al. (1952)²¹⁾ は発情期マウス子宮刺戟によつて発生した偽妊娠に際しては、離開は見られなかつたと報じた。

VI. Relaxin に関するその他の研究課題

妊娠またはホルモン投与によつて離開した恥骨結合組織を実験材料として、組織解剖学検査、組織化学検

査、生体染色法、組織呼吸測定法など多方面からの研究業績は夥しく発表されているが、本問題は余の研究とは間接の関係にあるが故に、ここに摘録することを省略する。

Ⅶ. 文献の総括観察と本研究の目的

1. 黄体または妊婦尿から分離抽出されて恥骨結合離開作用を有するホルモンはRelaxinと命名されているが、その構造式などは未だ不明である。

2. Progesteroneの単独作用による海猿恥骨結合の離開は、或いは肯定され或いは否定されているが、Oestrogen前処置に併用されたProgesteroneの離開作用は、常に肯定されている。然るにマウス恥骨結合に対しては、Progesteroneの単独作用もOestrogenとの共同作用も、共に否定されている。

3. Oestrogenの単独作用によるマウス恥骨結合の離開は肯定されているが、海猿恥骨結合に対するOestrogenの単独作用に関しては、賛否両論がある。

4. かくてOestrogenまたはProgesteroneは特定の臓器組織内でRelaxinに変化するものとの学説が現われ、動物種族の異なるに従つてRelaxinの資源と生産臓器とは相違するものと考えられるに至つた。

5. その他のホルモンとしてはGonadotropinの離開作用は否定され、DOCAは海猿において子宮を介して離開作用を発揮するとされている。

6. Relaxinの生産臓器としては、家兎、海猿では、卵巣(黄体)、胎盤(母体胎盤)、子宮、膣が挙げられ、マウスでは、子宮の存在を必要としないとされている。而してこの生産は妊娠時に最も亢進し、妊娠生体の血液、尿、乳汁などに高単位に含有され、妊娠時の

主要生産臓器は胎盤であると考えられている。

茲において余は次記の理由に基いて、次記の諸項を研究課題とすることに決定した。

1. 海猿試験においてProgesterone単独の離開作用に関する学説の一致を欠くのは、従来使用された製剤の力価と純度による所が少なくないと思惟される。よつて現時信用あるProluton (Schering)をそのまま使用して、単独作用の存否を決定しようと考えた。

2. Oestrogen単独の海猿恥骨結合離開作用に関して賛否両論のあるのも、前項の理由によることが疑われる。よつてOestradiol-Benzoateとして信頼されるProgynon-B (Schering)を使用して、単独作用の存否を検定することとした。

3. 未だ文献に稀であるAndrogenの海猿恥骨結合に対する単独作用を検定する目的で、Testosterone-propionateであるTestoviron (Schering)を使用した。

その他文献追試の意味で、妊婦尿、Gonadotropin (FSH, LH)などの単独作用を検査した。

4. 生産臓器の追究として、家兎では偽妊娠に際し、子宮のRelaxin含有量は卵巣含有量の10倍にも達するが、偽妊娠マウスでは、恥骨結合の離開は現われないとされている。よつて余は偽妊娠海猿における結合離開の存否と消長とを検討することによつて、DeciduomaとRelaxinとの関係を生体反応上から追究すると共に、他方においては、妊娠海猿を去勢して結合離開の消長を検することによつて、妊娠時における胎盤とRelaxinとの関係を再確認しようと考えた。

Ⅱ. 実験方法

第1節 実験動物と実験資料

I. 実験動物

1. 正常成熟雌性海猿

体重300~800gの成熟雌性海猿を使用した。

2. 去勢成熟雌性海猿

成熟雌性海猿を完全に去勢し、去勢後2週間を経ると、卵巣ホルモン作用が消滅することは、その子宮及び膣の組織像によつて証明される。かかる動物を実験に供した。

3. 妊娠海猿

Ⅱ. 注射材料並びに注射方法

1. 注射材料

天然材料としては正常妊婦尿(妊娠Ⅷ~Ⅹカ月原尿)、ホルモン製剤としては、FSHにはアンテロン(妊馬血清性腺刺戟ホルモン, Schering), LHにはプリモゴニール(絨毛性性腺刺戟ホルモン, Schering), Estrogen (E)には天然卵胞「ホ」のエストラゲン・ベンツォアート(三全製薬), プロギノン B (エストラジオール・ベンツォアート, Schering), Progestogen (P)には天然黄体「ホ」のオオホルミンルテウム(帝国臓器), プロルトン(プロゲステロン, Schering), 合成オオホルミンルテウム(帝国臓器), Androgen (A)にはテストピロン(テストステロン・プロピオナート, Schering)を使用した。

2. 注射方法

原尿は1日4~6cc 宛皮下注射, アンテロンは50~1000/3 I. U. (1 I. U. =0.25mg), プリモゴニールは50~300 I. U. =0.1mg), エストラデン・ベンツォアートは0.2~1.0mg (1 I. U. =1/60000mg=1/60γ), プロギノンBは0.01~0.2mg (1 I. U. =0.02γ), 天然オオホルミンルテウムは1.0mg (1 I. U. =1mg), 合成オオホルミンルテウムは1.0mg (1 I. U. =1mg), プロルトンは1.0mg (1 I. U. =1mg), テストピロンは0.1~0.5mg (1 I. U. =0.1mg) 宛を連日~隔日皮下または筋内に注射した。

Ⅲ. 内性器末梢神経に機械的刺戟を与える方法

1. 正常成熟海猿の一側子宮角上端と附属卵管及び卵巣を切除して, これを対照所見に当てた。
2. 同上海猿の子宮角壁内に, その縦軸に平行して絹糸を貫通留置した。
3. 同上海猿の子宮頸腔または子宮角腔へ硝子玉を挿入し, これを絹糸で固定留置した。

第2節 検査方法

Ⅲ. 実験成績

第1節 Relaxin の本体に関する実験

第1項 正常並びに去勢海猿恥骨

結合に及ぼす妊婦尿の作用

A. 正常成熟♀海猿に妊婦尿注射例

1. 恥骨結合「レ」線撮影法

恥骨結合離開の判定には「レ」線像による判定方法を行つた。

撮影条件は Sielex 10 KW, 焦点フィルム間距離70cm, 60mA, 75 KVP, 撮影時間 1/2sec.

動物を腹位に固定し, 「エーテル」麻酔の下に撮影した。このとき焦点フィルム間距離は70cmで, フィルムは恥骨に密接するので, 影像是実物大となり, 計測値を補正する必要を認めない。

恥骨結合離開の陽性と陰性とを判定するには, 結合最短横径の延長度により, 陰性(一)(0.5mm以下), 陽性(±)(0.5~1.0mm), (+)(1.1~2.0mm), (++) (2.1~3.0mm), (++)(3.1~4.0mm), (+++) (4.1mm以上)と判定した。

2. 組織学的検査法

剔出した子宮及び卵巣を, 10%ホルマリン液に固定し, パラフィン包埋, 連続切片を作製し, 酸性ヘムアラウン・エオザン重複染色を施して鏡検した。

妊婦尿(妊娠Ⅷ~Ⅸカ月原尿)を, 1日4~5cc 宛11~16日連日皮下注射した正常成熟♀海猿の恥骨結合並びに卵巣, 子宮の所見は, 次の通りである。

1. 恥骨結合

表1 去勢成熟雌性海猿に妊婦尿注射実験

動物No	実験開始時体重(g)	去勢後注射開始迄の回数	注射材料	1日1回注射量(cc)	実験日次と処置										注射総量(cc)	実験開始日	実験終了日	恥骨結合最短横径(mm)		附図					
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				開始時	終了時		離開度				
2	528	14	妊娠Ⅸ月尿	5	P × × × × × P × × × × ×	(532)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	120	24	5.5	9.0	(++)	R1
					×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						
					×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						
					×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						
					×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						
6	550	14	妊娠Ⅹ月尿	5~6	P × × × × × P × × × × ×	(555)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	136	24	2.5	5.5	(++)	
					×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						
					×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						
					×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						

〔註〕 P ……………恥骨結合「レ」線撮影
 ×……………注射
 () 内数字…体重 g
 附図 R…………「レ」線写真

注射開始前後の恥骨結合最短横径は, No. 1 : 2.0→9.0mm (注射総量, 実験期間…56cc, 14日), No. 5 : 4.0→14.0mm (64cc, 16日), No. 7 : 7.0→13.0mm (55cc, 12日).

2. 卵巣及び子宮所見

卵巣には黄体構成, 子宮内膜には脱落膜化が顕著に現われた.

B. 去勢成熟♀海猿に妊婦尿注射例 (表1)

妊婦尿 (妊娠 IX~X カ月原尿) を, 1日 5~6cc 宛 24日連日皮下注射した去勢成熟♀海猿の恥骨結合並びに子宮の所見は次の通りである.

1. 恥骨結合 (写真 R. 1)

注射開始前後の恥骨結合最短横径は, No. 2 : 5.5→9.0mm (注射総量, 実験期間…120cc, 24日). No. 6 : 2.5→5.5mm (136cc, 24日).

2. 子宮所見

内膜の脱落膜化が顕著に現われた.

本項実験成績の示すように, 妊婦尿の Relaxin (R) 作用は去勢海猿においても陽性である.

第2項 去勢海猿恥骨結合に及ぼす

Progesterone の作用 (表2)

去勢成熟♀海猿にオオホルミンルテウム 1.0mg 宛,

表2 去勢成熟雌性海猿に Progesterone 注射実験

動物 No	実験 開始 時 重 (g)	去勢 後注 射開 始の 日 数	注射 材料	1日 1回 注射量 (mg)	実験日次と処置										注射 総量 (mg)	実験 開始 ↓ 終了 日数	恥骨結合最短 横径 (mm)		附 図			
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			実験 開始 時	実験 終了 時		離 開 度		
49	450	14	オ ル テ ウ ム (天 然)	1.0	P	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	P	8.0	8	1.0	5.0	(H)	R. 2
51	420	14	オ ル テ ウ ム (合 成)	1.0	P	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	P	14.0	15	1.0	4.0	(+)	
130	332	14	プ ロ ル ト ン	1.0	P	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	P	10.0	11	1.0	5.0	(H)	
133	373	14	プ ロ ル ト ン	1.0	P	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	P	15.0	15	1.5	7.0	(H)	R. 3 H. 1
134	362	14	プ ロ ル ト ン	1.0	P	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	P	8.0	8	0.5	2.5	(+)	

〔註〕 第1表に等し.

或いはプロルトン 1.0mg 宛, 1日1回連日皮下または筋内に注射した際の恥骨結合並びに子宮の所見は, 次の通りである.

A. オオホルミンルテウム注射例

1. 恥骨結合 (写真 R. 2)

注射開始前後の恥骨結合最短横径は, No. 49 : 1.0

→5.0mm (注射総量, 実験期間…8.0mg, 8日). No. 51 : 1.0→4.0mm (14.0mg, 15日).

2. 子宮所見

(a) 肉眼所見

子宮は平等に肥大するが, 充血は軽度である.

(b) 組織所見

表6 去勢成熟雌性海獺に Progynon B 注射実験

動物 No			137	138	140	139	135	136
実験開始後剖検迄の日数			8	11	11	11	11	11
子宮内膜組織所見	上皮細胞	増殖 肥大 分泌	(+) (-) (-)	(+) (±) (-)	(±) (-) (-)	(+) (±) (-)	(+) (±) (-)	(+) (±) (-)
	間質細胞	増殖 肥大	(+) (-)	(+) (±)	(±) (-)	(+) (-)	(+) (±)	(+) (±)
写真 No				R. 5 H. 2				

表7 去勢成熟雌性海獺に Testoviron 注射実験

動物 No	実験開始時体重 (g)	去勢後注射の日数	1日1回注射量 (mg)	実験日次と処置											注射総量 (mg)	実験開始 終了日数	恥骨結合 実験開始時 実験終了時	最短 離開度 (mm)	附図		
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11							
166	410	7	0.1	P (415) ×	×	×	P	×	×	×	P	×	×	P	×	0.9	18	0.5	0.5	(-)	
162	434	7	0.1	P (450) ×	×	×	P	×	×	P	×	×	×	×	×	1.1	21	1.0	1.0	(-)	
155	426	7	0.5	P (430) ×	×	×	P	×	×	P	×	×	×	P	×	4.5	18	0	0	(-)	
170	490	7	0.5	P (498) ×	×	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	4.5	18	1.0	1.0	(-)	
151	480	7	1.0	P (492) ×	×	×	P	×	×	P	×	×	×	P	×	9.0	18	0.5	0.5	(-)	
164	452	7	1.0	P (457) ×	×	×	P	×	×	P	×	×	×	P	×	9.0	18	2.0	2.0	(-)	
154	440	7	5.0	P (446) ×	×	×	P	×	×	P	×	×	×	P	×	45.0	18	1.0	1.0	(-)	
165	510	7	5.0	P (522) ×	×	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	45.0	18	1.5	1.5	(-)	R. 6

〔註〕 第1図に等し。

1. 恥骨結合 (写真 R. 6)

注射開始前後の恥骨結合最短横径は, No. 166 : 0.5 → 0.5mm (注射総量, 実験期間...0.9mg, 18日), No. 162 : 1.0 → 1.0mm (1.1mg, 21日), No. 155 : 0 → 0mm (4.5mg, 18日), No. 170 : 1.0 → 1.0mm (4.5mg, 18日), No. 151 : 0.5 → 0.5mm (9.0mg, 18日), No. 164 : 2.0 → 2.0mm (9.0mg, 18日), No. 154 : 1.0 → 1.0mm (45mg, 18日), No. 165 : 1.5 → 1.5mm (45mg, 18日).

2. 子宮所見

(a) 肉眼所見

少量注射例では充血肥大を示さなかつたが, 大量注射例では軽度の充血肥大を認めた.

(b) 組織所見

子宮腔は軽度に拡張し, 粘膜皺襞はやや増してい

る. 覆盖上皮細胞は円柱~高円柱状をなし, 淡染円形核~橢円形核を蔽し, 核列は増加している. 内膜腺は増し, 腺腔は軽度に拡張しているが, 分泌像を示さない. 粘膜固有層細胞は淡染腫脹円形核と濃染紡錘形核とが混在し, 血管は拡張しているが, 筋層には著変を認めない.

本項実験によつて, Androgen は海猿恥骨結合に対しては R. 作用を示さないことが証明された.

第5項 去勢海猿恥骨結合に及ぼす Gonadotropin FSH 並びに

LH の作用

A. 去勢海猿における FSH 製剤注射実験 (表 8)

去勢成熟♀海猿に妊馬血清性腺刺戟「ホ」であるアンテロンを, 1000/3~100~50 I. U. (1 I. U.=0.25 mg) 宛, 1日1回連日筋内注射して, 恥骨結合と子

表 8 去勢成熟雌性海猿に Anteron 注射実験

動物 No	実験開始時体重 (g)	去勢後注射の回数	1日1回注射量 (I. U.)	実験日次と処置										注射総量 (I. U.)	実験開始 ↓ 終了日数	恥骨結合最短横径 (mm)			附図						
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			実験開始時	実験終了時	離開度							
73	430	14	1000/3	P (433)	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	9000	28	1.0	1.0	(-)	
163	455	7	100	P (460)	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	2200	23	1.0	1.0	(-)	R. 7
152	440	7	50	P (446)	×	×	×	×	P	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	750	15	0	0	(-)	

〔註〕 第1表に等し.

宮とを検査した所見は, 次の通りである.

1. 恥骨結合 (写真 R. 7)

注射開始前後の恥骨結合最短横径は, No. 73 : 1.0 → 1.0mm (注射総量, 実験期間...9000 I. U. 28日), No. 163 : 1.0 → 1.0mm (2200 I. U., 23日), No. 152 : 0 → 0mm (750 I. U. 15日).

2. 子宮所見

内膜には分泌像は全く認められなかつた.

B. 去勢海猿における LH 製剤注射実験 (表 9)

去勢成熟♀海猿に絨毛性性腺刺戟「ホ」であるプリモゴニールを, 300~100~50 I. U. (1 I. U.=0.1mg) 宛, 1日1回連日筋内に注射して, その恥骨結合と子宮とを検査した所見は, 次の通りである.

1. 恥骨結合 (写真 R. 8)

注射開始前後の恥骨結合最短横径は, No. 78 : 2.0 → 2.0mm (注射総量, 実験期間...8400 I. U., 29日), No. 159 : 0.5 → 0.5mm (2200 I. U., 23日), No. 157 : 0.5 → 0.5mm (750 I. U., 15日).

正常成熟海猿の一側子宮角の一部と付属卵管及び卵巣とを切除して対照所見に当て、その後一定日数を経て恥骨結合と残存卵巣及び子宮を検査して、切除刺戟の及ぼす影響を検討した。

1. 恥骨結合

手術前後の恥骨結合最短横径は、No. 53 : 2.5→2.5 mm (実験期間…21日), No. 54 : 1.0→1.0mm (7

日)。

2. 卵巣所見

卵胞は發育し、閉鎖黄体の構成が認められるが、出血卵胞及び排卵黄体の構成はない。

3 子宮所見

卵胞「ホ」の作用に基く変化を弱度に示している。

B. 子宮角壁通糸実験 (表11)

表11 1側卵巣を保有する海猿の子宮角壁へ絹糸を貫通留置した実験

動物 No	実験 開始時 体重 (g)	実験日次と処置										実験 終了迄 の日数	恥骨結合最短横径 (mm)			備 考	附図				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		実験前	実験 終了時	離開度						
25	720	P	O	—	—	—	—	P	—	—	—	P	—	24	4.0	6.0	(+)	左子宮角 へ2個の 絹糸貫通 留置			
		—	—	P	—	—	—	—	—	—	—	—	P								
		—	—	—	P	—	—	—	—	—	—	—	—	P							
26	525	P	O	—	—	—	—	P	—	—	—	P	—	27	2.0	6.0	(H)	左子宮角 へ3個の 絹糸貫通 留置	R. 9 H. 3 H. 4 H. 5		
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P							
		—	—	—	—	P	—	—	—	—	—	—	—	P							
27	560	P	O	—	—	—	—	P	—	—	—	P	—	24	2.0	4.0	(+)	左子宮角 へ2個の 絹糸貫通 留置			
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P							
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P						

〔註〕 表10に等し。

表12 1側卵巣保存成熟海猿の子宮体腔及び子宮頸腔へ硝子玉挿入留置実験

動物 No	実験 開始時 体重 (g)	実験日次と処置										実験 終了迄 の日数	恥骨結合最短横径 (mm)			備 考	附図				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		実験前	実験 終了時	離開度						
34	470	P	O	—	—	—	—	P	—	—	—	P	—	16	2.0	6.0	(H)	右子宮角 及び子宮 頸腔へ硝 子玉を挿 入留置	R. 10		
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P							
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P						
37	600	P	O	—	—	—	—	P	—	—	—	P	—	21	2.5	5.0	(+)	左子宮角 へ2個の 硝子玉、 子宮頸腔 へは1個 を挿入留 置			
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P							
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P						
38	500	P	O	—	—	—	—	P	—	—	—	P	—	21	1.0	3.5	(+)	左子宮角 及び子宮 頸腔へ硝 子玉を挿 入留置			
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P							
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P						

〔註〕 表10に等し。

正常成熟海猿の一側子宮角の一部と附属卵巣とを切除して対照組織に当て、他側子宮角壁の数個所に、その縦軸に平行して絹糸を貫通留置し、その後の恥骨結合「レ」線像によつて結合離開の存否を検し、同時に子宮及び卵巣を観察して、次の成績を得た。

1. 恥骨結合 (写真 R. 9)

通糸前後の恥骨結合最短横径は、No. 25 : 4.0→6.0 mm (実験期間…24日), No. 26 : 2.0→6.0mm (27日), No. 27 : 2.0→4.0mm (24日)

2. 卵巣及び子宮所見 (写真 H. 3, 4, 5)

(a) 卵巣所見

卵胞は発育し、黄体構成が顕著である。

(b) 子宮所見

通糸部は腫瘤状に肥厚し、非通糸部にも瀰漫性の肥大きく充血が認められた。内膜の脱落膜化は著明である。

c. 子宮腔内異物留置実験 (表12)

正常成熟海猿を開腹して妊娠を否定した後、一側子宮角上端及びその附属卵巣を切除してこれを対照組織に当て、子宮体腔並びに子宮頸腔へ硝子玉を挿入して絹糸で固定し、その後恥骨結合の「レ」線撮影を反復して離開の有無を検査し、開離時における卵巣及び子宮の所見を検討した。

1. 恥骨結合 (写真 R. 10)

手術前後の恥骨結合最短横径は、No. 34 : 2.0→6.0 mm (実験期間…16日), No. 37 : 2.5→5.0mm (21日), No. 38 : 1.0→3.5mm (21日)。

2. 卵巣及び子宮所見

卵巣には黄体構成が顕著に認められ、子宮内膜の脱落膜化は高度に達した。

第2項 去勢海猿における子宮刺戟

と恥骨結合離開との関係 (表13)

去勢成熟海猿の子宮角壁の数カ所或いは子宮頸壁に

表13 去勢成熟海猿の子宮角壁及び頸部へ絹糸を貫通留置した実験

動物 No	実験 開始 時重 (g)	去勢 通糸 迄の 日数	実験日次と処置										実験 終了 迄の 日数	恥骨結合最短横径 (mm)			備 考	附図
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		通糸前	実験 終了時	離開度		
65	650	14	PO ————— P ————— P P ————— P ————— P ————— P ————— P (652) (660)										26	2.0	2.0	(—)	両側子宮角へ夫々1個の絹糸を貫通留置	
66	580	14	PO ————— P ————— P ————— P ————— P ————— P ————— P (585) (592)										26	1.0	1.0	(—)	両側子宮角及び子宮頸部へ夫々1個の絹糸を貫通留置	
67	610	14	PO ————— P ————— P (610) (605)										10	1.5	1.5	(—)	両側子宮角へ夫々2個、子宮頸部へ1個の絹糸を貫通留置	

〔註〕 第10表に等し。

絹糸を貫通留置し、術後25日間において恥骨結合離開の有無を検し、同時に子宮を検査して、次の所見を認めた。

1. 恥骨結合

通糸前後の恥骨結合最短横径は、No. 65 : 2.0→2.0 mm (実験期間…26日), No. 66 : 1.0→1.0mm (26日), No. 67 : 1.5→1.5mm (10日)。

2. 子宮所見

肉眼所見として、子宮の絹糸貫通部及びその附近には、腫瘤形成或いは肥大きく充血を示すことなく、内膜の鏡検所見は萎縮像を示した。

第3項 妊娠海猿における恥骨結合

離開の去勢による影響に関する実験 (表14) (写真 R. 11)

表14 妊娠海猿去勢実験

動物 No	実験 開始 時 重 (g)	妊娠 時期	実験日次と処置										卵巣剔除 の影響	実験 開始 ↓ 終了 日数	恥骨結合最短横径 (mm)			附図	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			実験 開始時	実験 終了時	離開度		
83	435	前半期	P	O	O	—	—	—	—	P	—	—	—	術後第12 日目に死亡	8	1.0	5.5	(卅)	
			P ————— S (435)																
85	535	中期	P	O	O	→	A	P						術後第1 日目に流産	1	8.0	10.0	(+)	
			P ————— S (515)																
96	425	初期	P	O								O	—	術後第9 日目に死亡	6	1.5	4.0	(++)	
			P ————— S (420)																
100	727	後半期	P		O				O	→	A		P	術後第1 日目に流産		10.0	5.0	(-)	
			P ————— S (694)																
102	704	後期	P		O				O	—	—	—	—	術後第14 日目に流産	14	5.0	12.0	(卅)	R. 11
			P ————— A P (680)																
112	765	前半期	P	O					O	—	P	—	→	術後第6 日目に流産	4	5.5	6.0	(±)	
			P ————— A (760)																
122	625	後期	P	O	O	—	—	—	—	—	—	—	—	術後第16 日目に流産	14	6.5	18.0	(卅)	
			P ————— A (650)																
124	540	末期	P		O	O	—	—	—	P	—	—	—	術後第10 日目に生 児2匹正 期分娩	9	14.5	20.5	(卅)	
			P ————— G P (550) (438)																

〔註〕 P…→恥骨結合「レ」線撮影 S…→死亡 G…→分娩
O…→手術 ()内数字…→体重 g A…→流産 附図R…→「レ」線写真

妊娠海猿を開腹して、刺戟を最少限に止めながら、その両側卵巣を剔除し、その後の妊娠継続の可否及び恥骨結合離開の有無を検討し、次の結果をえた。

術後 No. 83, No. 96 は正期分娩前に死亡, No. 102, No. 112, No. 122 は流産し, No. 124 だけが正期分娩を営んだ。

手術前後の恥骨結合最短横径は, No. 83 : 1.0→5.5 mm (実験期間…8日), No. 96 : 1.5→4.0mm (6日), No. 102 : 5.0→12.0mm (14日), No. 112 : 5.5→6.0mm (4日), No. 122 : 6.5→18.0mm (14日)

), No. 124 : 14.5→20.5mm (9日).

第4項 小 括

1. 子宮刺戟に基く偽妊娠海猿の恥骨結合は著明に離開する、このとき卵巣には黄体、子宮には脱落膜腫の構成が顕著である。然るに去勢海猿子宮に刺戟を与えても、脱落膜腫の構成も、恥骨結合の離開も共に欠如する。

2. 妊娠海猿を去勢しても、妊娠の持続する限り、恥骨結合の離開度は増加する。よつて去勢後の Relaxin 生産臓器は妊娠子宮に求められる。

IV. 総括並びに考案

実験成績を総括してその意義を考察すると、次記の要項が挙げられる。

1. 去勢成績♀海猿の恥骨結合は、Estradiolbenzoate (Schering) 0.2mg, ×14回皮下注射に対しても、離開

反応を示さない。その他の **Estrogen** (**Estradin-B**) に対しても同様である。而してこれらの **Estrogen** は、当該動物子宮に対し強力且つ純粋な **Estrogen** 作用を発揮することが、証明された。よつて **Estrogen** 単独作用による海猿恥骨結合離開反応を認める学説は、少くとも我々の使用する海猿では、これを認めることは不可能である。

2. 然るに **Pregestorone** (**Schering**) 1mg × 14回皮下注射、或いはその他の製剤 (**Oohormin luteum**) によつて、去勢成熟♀海猿恥骨結合は全例において、著明な離開を示した。而してこれらの製剤は当該動物子宮に対しては、純粋な **Progesterone** 作用を強力に発揮したのである。即ち **Progesterone** は単独で海猿恥骨結合離開作用を発揮することが確認された。

3. **Testosterone-propionate** (**Schering**) は 0.1~0.5~1.0~5.0mg × 7回筋内注射に際しても、海猿における離開作用を示さない。**Gonadotropin FSH**,

LH (**Schering**) にもまた離開作用は否定された。

4. 妊婦尿は去勢海猿の恥骨結合を著明に離開する。而して上記各項の示すように、この作用は尿中の **Gonadotropin**, **Estrogen**, **Androgen** などに基くものではないから、尿中の **Progesterone** 誘導体 (**Relaxin**) の作用に起因するものと考えられる。

5. 子宮刺戟に基く偽妊娠海猿の恥骨結合は著明に離開する。このとき卵巣には黄体、子宮には脱落膜腫の構成が顕著に行われる。

6. 妊娠海猿を去勢しても、妊娠が継続する限り、恥骨結合の離開度は増進する。よつて去勢後の **Relaxin** 生産臓器としては、胎盤を包蔵する妊娠子宮がこれに該当する。

7. 前2項に基けば、脱落膜腫ないし母体胎盤は、黄体と共に **Relaxin** の生産臓器であることが識られる。

V. 結

1. 純粋な **Estradiol-benzoate**, **Testosterone-propionate**, 並びに **Gonadotropin** は単独には、去勢成熟♀海猿の恥骨結合離開作用を発揮することはない。

2. 然るに純粋な **Progesterone** は単独に、同上作用を強度に発揮する。

3. 妊婦尿の示す強力な同上作用は、含有される **Progesterone** 誘導体 (**Relaxin**) の作用と考えられる。

4. 偽妊娠並びに妊娠去勢海猿恥骨結合の自然離開

論

に基いて、**Relaxin** の生産臓器は、黄体以外に脱落膜腫ないし母体胎盤に求められる。

5. これを要するに、海猿では投与された **Progesterone** は子宮内膜を脱落膜変性に導くと同時に、変性内膜において **Relaxin** に移行して、その作用を発揮するものと思される。

執筆するに当り終始御懇篤なる御指導を賜り、且つ御校閲の勞を執られし、恩師笠森教授に深甚なる感謝の意を表します。

文

- 1) **Courrier, R.** : Ann. Endocr., Paris. 2, (1941) 124. Bull. Acad. Méd., Paris. 125, (1941) 230. Vitam. & Horm., 7, (1951) 179. L'Endocrinologie de la gestation, Paris. Masson (1945). 2) **Crelin, E. S.** : Anat. Rec. 120, (1954) 1. Ex. Med. End. 9, (1955) 394. 3) **Crelin, E. S. and Haines, A. F.** : Endocrinol. 56, (1955) 461. Exc. Med. End. 9, (1955) 397. 4) **Duong-Ba-Bath** : Exc. Med. End. 6, (1952). 5) **Emery, F. E.** : J. Endocrin. 8, (1952) 254. Exc. Med. End. 7, (1953) 142. 6) **Fels, E.** : Zbl. Gynä. (1931) 514. 7) **Fevold, H. L.,**

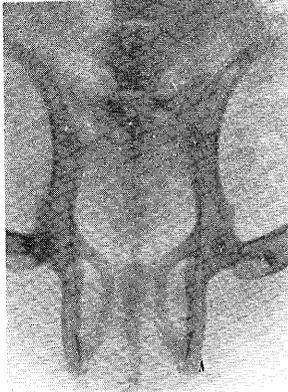
献

- Hisaw, F. L. & Meyer, R. K.** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 27, (1930) 606. 8) **Fevold, H. L., Hisaw, F. L. & Leonald, S. L.** : J. Am. chem. Soc. 54, (1932) 254. 9) **Hall, K.** : J. Endocrinol. 7, (1950) 54. Exc. Med. End. 5, (1951) 239. 10) **Hall, K.** : Quart. J. exp. Physiol. 35, (1949) 65. J. Endocrin. 7, (1950) 54. 11) **Hall, K.** : J. Endoc. 7, (1951) 299. Exc. Med. End. 6, (1952) 180. 12) **Hall, K.** : J. Endoc. 12, (1955) 247. Exc. Med. End. 10, (1956) 77. 13) **Hall, K. & Newton, W. H.** : J. Physiol. 104. (1946)

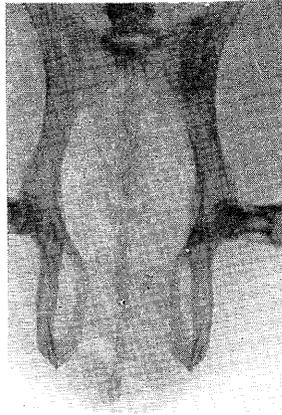
高 沢 論 文 附 図 (1)

写 真 R 1

去勢動物. 妊婦尿注射 5cc×24日 動物 No. 2



実験開始時 (5.5mm)



実験終了時 (9.0mm)

写 真 R 2

去勢動物. Oohormin luteum 注射 1.0mg×8 動物 No. 49



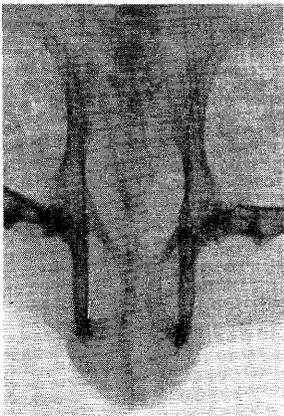
実験開始時 (1.0mm)



実験終了時 (5.0mm)

写 真 R 3

去勢動物. Proluton 注射 1.0mg×15 動物 No. 133



実験開始時 (1.5mm)



実験終了時 (7.0mm)

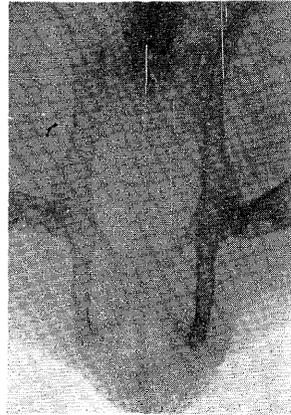
高 沢 論 文 附 図 (2)

写 真 R 4

去勢動物. Estradin B 注射 1.0mg×19 動物 No. 55



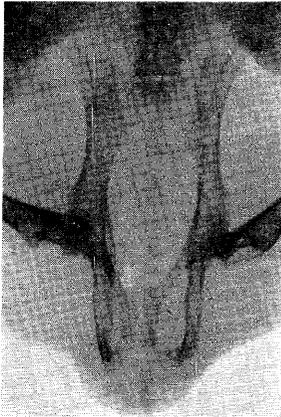
実験開始時 (3.0mm)



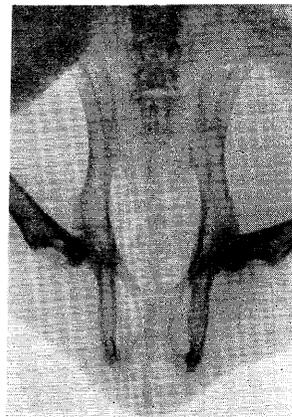
実験終了時 (3.0mm)

写 真 R 5

去勢動物. Progynon B 注射 0.01mg×10 動物 No. 138



実験開始時 (0.5mm)



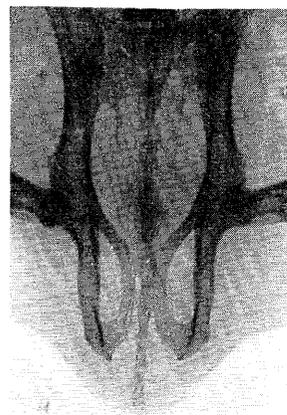
実験終了時 (0.5mm)

写 真 R 6

去勢動物. Testoviron 注射 5.0mg×9 動物 No. 165



実験開始時 (1.5mm)

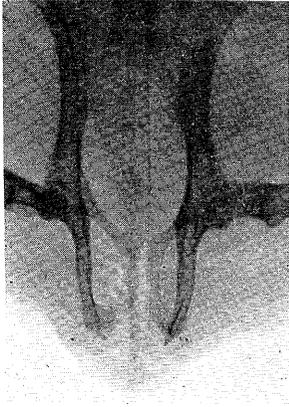


実験終了時 (1.5mm)

高 沢 論 文 附 図 (3)

写 真 R 7

去勢動物, Anteron 注射 100 I.U. × 22 動物 No. 163



実験開始時 (1.0mm)



実験終了時 (1.0mm)

写 真 R 8

去勢動物, Primogonyl 注射 100 I.U. × 22 動物 No. 159



実験開始時 (0.5mm)



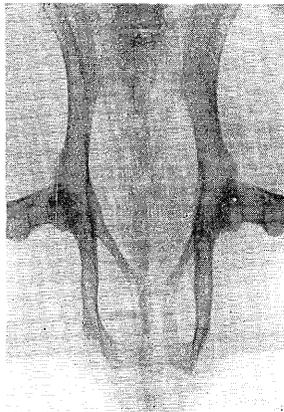
実験終了時 (0.5mm)

写 真 R 9

一側卵巢保存同側子宮壁通糸 (偽妊娠) 動物 No. 26



実験開始時 (2.0mm)



実験終了時 (6.0mm)

高 沢 論 文 附 図 (4)

写 真 R 10

一側卵巢保存子宮体腔及び子宮頸腔硝子玉挿入留置 (偽妊娠) 動物 No. 43



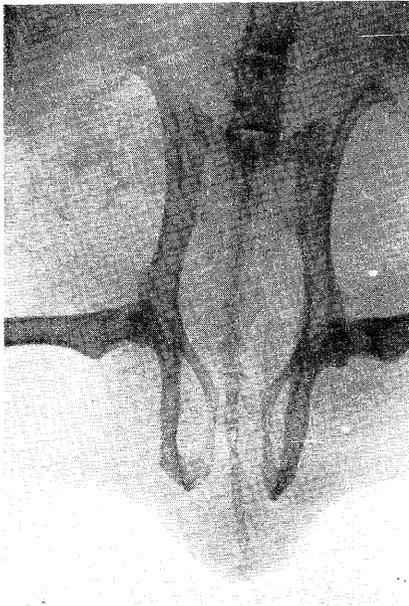
実験開始時 (2.0mm)



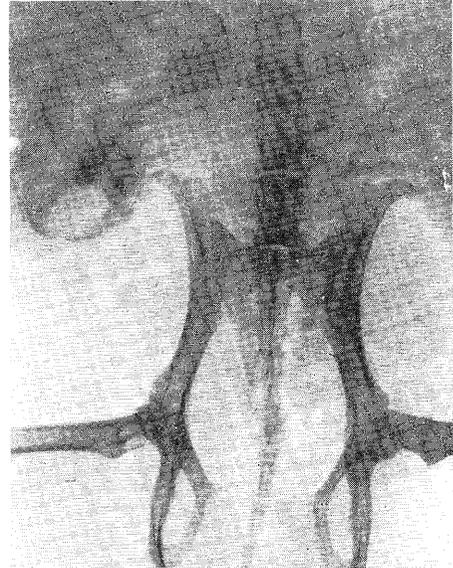
実験終了時 (6.0mm)

写 真 R 11

妊娠去勢動物 No. 102



実験開始前 (5.0mm)



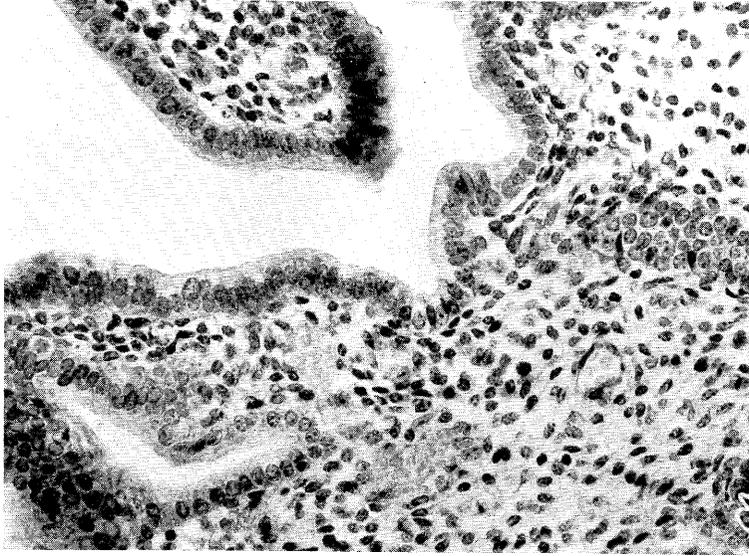
実験開始後 11日目 (12.0mm)

〔註〕 実験開始日とは両側卵巢剔除終了の日

高 沢 論 文 附 図 (5)

写 真 H 1

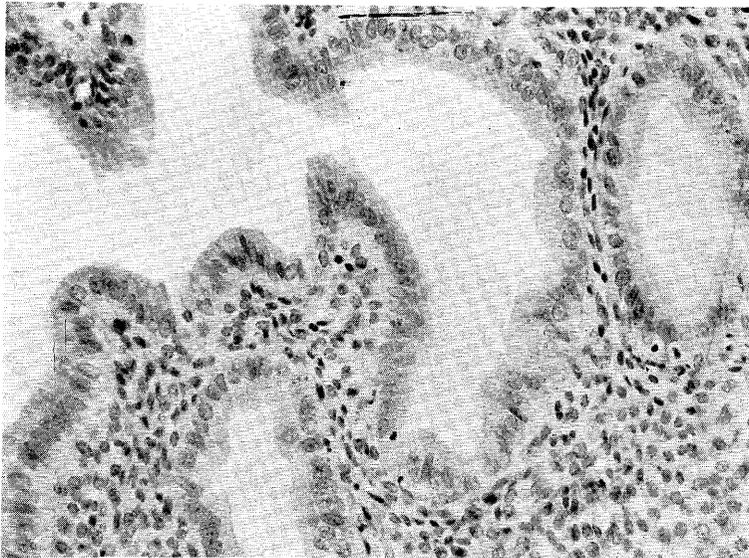
Proluton 15mg 注射. 去勢海猿子宮内膜像



(× 300)

写 真 H 2

Progynon B 0.1mg 注射. 去勢海猿子宮内膜像

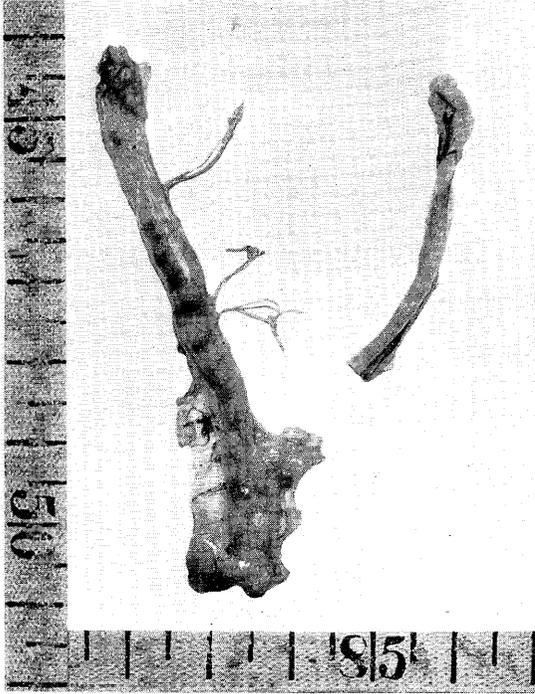


(× 350)

高 沢 論 文 附 図 (6)

写 真 H 3

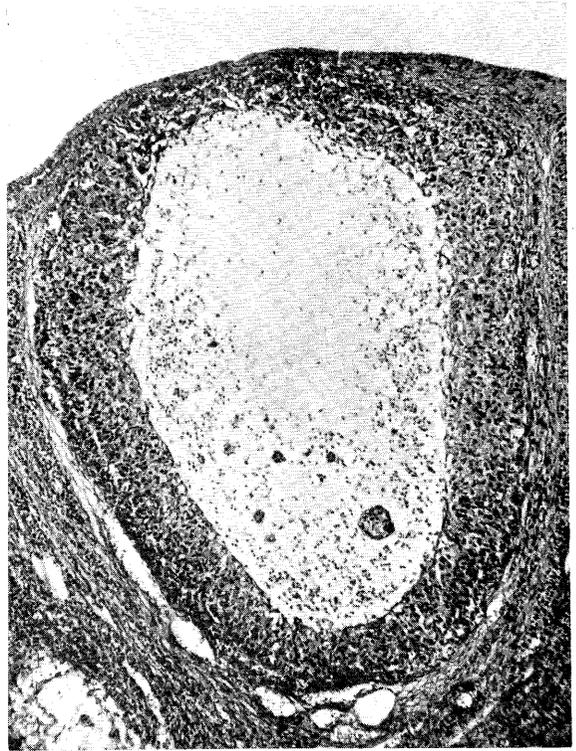
子宮角通糸による腫瘤形成と平等肥大を示す一側去勢成熟海猿子宮 (右図は対照用に切除した一側子宮角卵管, 卵巢)



(実物大)

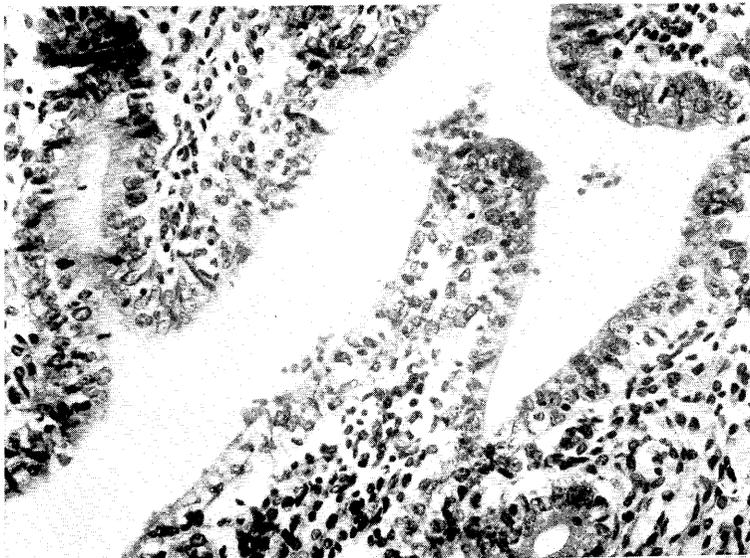
写 真 H 4

通糸によつて発生した黄体



(× 80)

写 真 H 5
通 糸 子 宮 内 膜 像



(× 300)

- 346-106, (1947) 18. 14) **Hisaw, F. L.** : Anat. Rec. 37, (1927) 126. 15) **Hisaw, F. L., Zarrow, M. X., Money, W. L., Talmage, R. V. N. & Abramowitz, A. A.** : Endocrinology. 34, (1944) 122.
- 16) 笠森 : 日婦会宿題報告, (昭和8年, 1933).
 17) 笠森・藤本・竹田 : 日婦雑, 第27巻, 10号, (昭和7年, 1932). 18) 笠森・藤本・竹田・駒井 : 日婦雑, 第29巻, 4号, (昭和9年, 1934). 19) 駒井 : 十全会雑誌, 第40巻, 第2号, (昭和10年, 1935). 20) 駒井 : 十全会雑誌, 第40巻, 第6号, (昭和10年, 1935).
- 21) **Kliman, B. and Salhanick, H. A.** : Proc. Soc. exp. Biol. (NY) 81, (1952) 201. Exc. Med. End. 7, (1953) 280. 22) **Kliman, B., Salhanick, H. A. and Zarrow, M. X.** : Endocrinology. 53, (1953) 391. Exc. Med. End. 8, (1954) 293. 23) **Kliman, B., Salhanick, H. A., Frieden, E. H. and Hisaw, F. L.** : Endocrinology. 53, (1953) 403. Exc. Med. End. 8, (1954) 294. 24) **Marois, M., Nataf, B. and Marois, P.** : Exc. Med. End. 5, (1951) 238. 25) **Marois, M.** : Contrôle hormonal de la ceinture pelvienne et endocrinologie sexuelle. Paris: Masson (1953). 26) **Marois, M.** : The opening of the pubic symphysis of the guinea-pig under the influence of intrauterine administered Doca. 27) 望月 : 日婦雑, 第46巻, 第1号, (昭和18年, 1943). 28) **Möhle, R.** : Zbl. Gyn. Jg. 57, (1932). 29) **Möhle, R.** : Zbl. Gyn. Jg. 57, (1933). 30) **Perkoff, G. T., Salhanick, H. A., Zarrow, M. X., Nelson, D. H. and Tyler, F. H.** : J. Clin. Endocr. a. Methabol. 14, (1954) 531. Exc. Med. End. 9, (1955) 38. 31) **Roche, J., Natof, B. and Marois, M.** : Ann. Endocrinol. Paris. 11, (1950) 491. Exc. Med. End. 5, (1951) 238. 32) **Talmage, R. V.** : Endocrinology. 47, (1950) 75. Exc. Med. End. 5, (1951) 154. 33) **Talmage, R. V. and Garrete, F. A.** : Endocrinology. 48, (1951) 162. Exc. Med. End. 5, (1951) 376. 34) **Tapfer, u. Haslhofer** : Arch. Gyn. 157, (1935) 313. 35) **Trentin, J. J.** : Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y) 78, (1951) 9. Exc. Med. End. 6, (1952) 454. 36) **Zarrow, M. X.** : Endocrinology. 42, (1948) 129. 37) **Zarrow, M. X. and Rosenberg, B.** : Endocrinology. 53, (1953) 593. Exc. Med. End. 8, (1954) 245. 38) **Zarrow, M. X., Halmstrom, E. G. and Salhanick, H. A.** : J. Clin. End. a. Meth. 15, (1955) 22. Exc. Med. End. 9, (1955) 364.