

研 究 速 報

正常人胎盤より得た ACTH 様物質に就て

東邦大學醫學部産婦人科教室(主任 赤須教授)

宮 川 和 幸

第1章 緒 言

妊娠現象は、母体内で胎兒發育という大きな細胞分裂機序が行われている状態であり、従つて各代謝は盛んとなり、爲に副腎の機能は必然的に亢進状態にあるべき筈である。現に當教室に於ける協同研究者の白鼠副腎 Lipid の組織所見は妊娠時殊に前半に亢進像を呈し(河原他¹⁾) Cholesterol 量も減量を示している(赤須他²⁾)。然るに衆知の如く、副腎は下垂體より分泌される ACTH に依り支配されている。而して ACTH を分泌するとされている下垂體前葉細胞の機能は、妊娠時にはむしろ休止状態にあるものとされているから、妊娠時殊にその前半期の ACTH の分泌源を下垂體の他に求めねばならない事になる。この點に就て私は赤須教授の指示により胎盤に着目した。更に、産褥血清や胎盤エキスが關節ロイマチスを緩和するという事が報告されている上に³⁾⁴⁾⁵⁾、猶亦、既知の如く妊娠中に Addison 氏病や慢性關節ロイマチス等が輕快する事などは、Cortisone 及び ACTH が、關節ロイマチスの治療劑として著效のあるという近來の治療成績との関連に於て、胎盤中の ACTH 様物質の存在は理論的にも推測する事が出来ると思う。

第2章 自家實驗

第1節 實驗材料及び抽出法

材料として正常分娩時の人胎盤を用いた。胎盤は無菌状態にて取扱い、且つ冷所に置き、更に抽出操作にかゝる迄の時間を可及的に短くして變性を避けた。抽出法としては、先ず ACTH の存在の有無を知る程度の意味で Fevold 氏法⁶⁾ を用い

た。之は下垂體から分泌される諸種のホルモンを等電點の相違により、分離する方法であるが、之をその儘胎盤に適用してみた。概略を述べると、前記した胎盤を可及的細片とした後、胎盤 1 kg に對して約 2 l の水を加え、同時に NH_4OH を用いて pH を 8.0 とし、一夜放置した。その後それを遠心沈澱して上澄をとり、更に濾紙を用いて清澄な液體を得た。之に $\frac{1}{4} \text{M}$ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ を加え、更に $\frac{\text{N}}{10}$ H_2SO_4 を以つて pH 5.4 とした。その状態 overnight 放置すると軽い濁濁を生ずる。之を遠心沈澱して沈渣を滅菌シャーレにとり、37°C の孵卵器内に 2, 3 日放置乾燥後、得た固形物を乳鉢で微細均等の粉末とした。尙この場合の收得量は 500 g の胎盤に對して約 270 mg の乾燥粉末であり、水に可溶性である。

第2節 抽出物に依る下垂體剔除白鼠の副腎重量維持試験

上述の如くにして得た抽出物が ACTH 様作用があるかどうかを、私は從來一般に認められている ACTH の生物學的檢定中、下垂體剔除白鼠の副腎重量維持試験法⁷⁾に依り實驗した。成熟 Wistar 系處女白鼠を用いて、その下垂體を剔除し、それに 14 日間前記抽出乾燥物質 1.0 mg を下垂體剔除直後から生理食鹽水に溶解して頸部皮下に注射した。かくして注射完了後、屠殺解剖し、副腎を肉眼的並に組織學的に檢した結果は第 1 表の如くである。即ち本物質により副腎重量は維持され、且つ、皮質に著明な Lipids の蓄積を認めることが出来た。一方對照群として下垂體剔除後無處置のものは、明らかな副腎重量の減少を見、且つ、皮

第1表 下垂體剔除成熟 Wistar 系處女白鼠の副腎重量維持試験

動物群	手術時 体重(g)	副腎 重量(mg)	副腎重量維持試験結果
主群	1	140	25
	2	179	29
	3	131	25
対照群	1	145	16
	2	153	14

質の萎縮及び Lipids の消失を認めた。この際下垂體剔除は何れも完全であつた事を剖見確認し得た。

第3節 抽出物に依る 流血中好酸球數變動實驗

Thorn 等⁹⁾は ACTH を皮下注射して皮質ホルモンの遊出を惹起させ、結果として現れる好酸球數の減少を見て、副腎機能を検査することを提唱し、又 Long 等は ACTH に代るに Adrenalin を以つてし、Adrenalin が前葉に働いて ACTH の分泌を來すものとなした。私の抽出物が ACTH 様作用を有するなら、之を動物に投與した際に好酸球數の減少を來す理である。依つて私は成熟 Wistar 系處女白鼠を用いて抽出乾燥物 1.0mg を生理食鹽水に溶解して皮下に注射した。その結果は第2表に示す如く全例に於て 50% 以上の減少を示し、何れも陽性の結果を認めた。

第2表 成熟 Wistar 系處女白鼠による Thorn テスト

番号	注射前 好酸球數	注射4時間後 好酸球數	減少率	成績
1	350	88	- 75%	陽性
2	219	50	- 77%	陽性
3	444	119	- 75%	陽性
4	469	169	- 64%	陽性
5	175	56	- 68%	陽性

即ちこの事は胎盤よりの抽出物が ACTH 様作用のある事を示唆するものである。猶後に知り得た事だが Opsahl, Long⁹⁾¹⁰⁾等が胎盤抽出物に ACTH

様作用のある事並に絨毛性 Gonadotropin も同様の作用ある事を報告している。

第4節 抽出物の マウス過敏症抗體產生抑制實驗

ACTH が抗體產生に重要な役割をなしているとの説は、抗體產生をかえつて抑制するとの研究成績もあつて未だ一般に確認されていない。又 ACTH の検定を抗體產生の面から行うという試みは未だ爲されていないが、私は胎盤からの抽出物を検定する一方法として既に、Dworetzky¹¹⁾や Nelson¹²⁾の行つている Maus の過敏症抑制實驗を基礎として、豫備實驗として Maus 50 數匹を用いて過敏症を人工的に起させる際の馬血清再注射量、或は胎盤からの ACTH 様抽出物の投與量の検討を行い、その結果次の如き方法で過敏症抗體產生抑制實驗を行つた。

實驗方法：

處女成熟マウスを用い豫め馬血清 1.2cc を 0.5cc 及び 0.7cc の 2 回、2 日に分けて腹腔内に注射した。21 日間無處置の所謂潜伏期をおき、ACTH 及び胎盤からの抽出物の筋注を行い 3 時間後に 兩側副腎を剔除し、その直後馬血清 0.4cc を尾靜脈内に注射し過敏症々状をおこさせ、その轉歸即ちショック死を起させ得るや否やを觀察した。更に別に投與法は同様で而も副腎剔除を行わない群、及び何も投與しない對照群の成績が第3表の如く得

第3表 胎盤 ACTH. ACTH (Armour) DOCA. Cortisone のマウス Andphylaxie 抑制實驗

	副腎剔除群				副腎非剔除群			
	操作前 平均体重 (動物數)	注射時 平均体重 (動物數)	注射 量 (mg)	生存 率 (%)	操作前 平均体重 (動物數)	注射時 平均体重 (動物數)	注射 量 (mg)	生存 率 (%)
胎盤 ACTH	18.6 (10)	20.8 (10)	0.4 mg	生存……6 ショック死……4 (40%)	19.2 (10)	19.8 (10)	0.4 mg	全例生存
ACTH	19.6 (3)	20.8 (3)	0.4 mg	生存……2 ショック死……1 (30%)	20.0 (3)	22.0 (3)	0.4 mg	全例生存
DOCA	22.5 (4)	23.5 (4)	0.5 mg	生存……1 ショック死……3 (75%)	19.0 (4)	21.0 (4)	0.5 mg	生存……1 ショック死……3 (75%)
Cortisone	19.7 (4)	20.8 (4)	1.0 mg	全例生存	17.2 (4)	22.5 (4)	1.0 mg	全例生存
対照 非注射群	19.5 (10)	19.6 (10)	/	生存……2 ショック死……8 (80%)	18.0 (10)	18.3 (10)	/	生存……8 ショック死……2 (20%)

られた。(尚 DOCA Cortisone 投與の成績も表示する)

結果として、ACTH 及び胎盤からの抽出物質はマウスの過敏症ショック死を抑制することが確認された。之は前記 Dworetzky 等の実験と同様の結果である。又胎盤からの抽出物と、ACTH とが同一の成績を示していることは、抽出物が ACTH 様作用を有する事を示唆すると考えられる。

第3章 結論並に考察

結論に述べた如き理由から、胎盤に ACTH 様物質の存在を想像しその探究を行つた所、乾燥粉末抽出物を得、且つ生物學的検定によつて、略々 ACTH 様物質である事を確認し得た。たゞ最近の Long の研究によると ACTH は等電點が 4.6~4.7 というが、Fevold 氏法によると最終過程の pH 5.4 である。然しながら複雑な蛋白體を抽出するのであるから、操作上の諸問題があるにしても、私が Fevold 氏法に依つて得た物質は成績の示す如く明らかに ACTH 様物質である。私は勿論之が純粹

の物質であるとは考えていない。更に私は一層純粹の ACTH を得る目的で Collips¹³⁾ 法に依つても抽出物質を得る事が出来た。この方法に依る收得量は 500 g の胎盤から約 3.2 g であつた。目下之を用いて実験を續行中である。

稿を終るに臨み恩師赤須教授、河原助教授の御懇篤なる御指導を謝し研究實施に種々御協力を賜つた伊藤、青木學士に衷心より感謝す。

文 獻

- 1) 河原, 小林, 青木: 日産婦誌, 5:5:1953. — 2) 赤須, 河原, 手島: 第5回産婦人科學會講演, 昭和28年5月. — 3) Ganifer: J.A.M.A. 146, 995, 1951. — 4) Dillon et al: Northwestern. Med. 50:667, 1951. — 5) Aronson et al: Am. J. Med. Soc. 2:223, 1952. — 6) Fevold et al: Endocrinol. 26:999, 1940. — 7) Li a. Evans: Vitamins a. Hormones 5:197, 1947. — 8) Thorn et al: J.A.M.A. 137:1005, 1948. — 9) Opsahl a. Long: Yale. J. Biol. a. Med. 23:399, 1951. — 10) Opsahl a. L. ong: ibid 24:399, 1951. — 11) Dworetzky: Proc. soc. Exp. Biol. Med. 75:201, 1950. — 12) Nelson: ibid 75, 181, 1950. — 13) Collips et al: Biochem. J. 46:173, 1950.

(No. 123 昭28・5・18受付)

子宮癌診断に對する T.P.T. 反應追試成績

岡山大學醫學部産婦人科教室(主任 八木教授)

醫學士 中 村 一 郎 醫學士 池 上 誼 郎

緒 言

吾々が外來で手軽に腔内分泌物を採取し塗抹、固定、染色して子宮癌を早期に診断する試みはパニコラウ氏腔脂膏検査法として1941年以來斯界に大いなる聲價を擧げて來たのであるが、此の方法が惡性腫瘍細胞の形態學的變化を追求する事が目的であり、從つて相當な熟練が要求され、尙且つ主觀が介在する事は否めない。澤山の正常細胞の間に散在する腫瘍細胞を探し出す爲に標本の限々迄綿密丁寧に探索する事は、それのみで檢者に非常な勞力を要求する事は誰しも御承知の事である。一枚の標本だけでなく時には幾枚もの標本

に同じ勞力を費す時はその事が許される施設に於ては未だしも、時間と勞力の限られたところではその普及は困難である。若しこの時間と勞力が省かれその上判定法が簡單に而も確實になるとすれば之は吾々の最も期待するところである。この目的に近付く方法として御園生氏は T.P.T. 反應を發表した。(産科と婦人科第2巻, 19號, 産婦人科の實際, 第1巻, 4號)その後岡田氏が子宮癌患者腔分泌液について本法を追試し優秀なる成績を發表している。(産婦の世界, 第5巻, 3號)此の方法は細胞生化學的立場から、惡性腫瘍細胞が正常細胞に比べて新陳代謝即ち酸化還元力が大であ