

Androgen 及び Estrogen の卵巢に及ぼす影響

Effects of Androgen and Estrogen on Ovary

京都府立医科大学産婦人科教室 (主任 沢崎千秋教授)

研究生 土 肥 定 Sadamu DOHI

第1章 いとぐち

Androgen 及び Estrogen の卵巢に及ぼす影響については従来色々な研究がなされて来た。そして動物の性に関係なく、Androgen 又は Estrogen を長期にわたって作用させると、一般に性腺の萎縮退化がおこると言われている。即ち Mazer 及び Mazer¹⁾ は幼若なまたは成熟した雌ラッテに Testosterone propionate (以下 T.P. と略) を 2 ～ 3 箇月連続注射すると、卵巢はいちじるしく萎縮し、卵胞の成熟は抑制されて大卵胞は全くなくなり黄体も出来ないこと、さらにまた、注射期間を通じて発情が抑制されることを報じたが、Noble²⁾ は成熟したラッテの皮下に Stilbestrol の小塊を植えておくと、卵巢はあたかも脳下垂体を除去した後におけるが如き萎縮におちいること、上記のラッテの脳下垂体を幼若ラッテに植えて性腺刺激能力をしらべると、その能力が殆んどなくなっていることなどを見た。長期間 Estrogen の注射を受けた雌ラッテの脳下垂体前葉に性腺刺激能力がなくなることは Meyer, Leonard, Hisaw 及び Martin³⁾ なども報じている。又 Finerty 及び Meyer⁴⁾ は幼若な卵巢除去ラッテに10日間、1日 0.025 μ g ないし 5.0 μ g の種々の量の dieneestrol を注射し、その脳下垂体前葉を組織学的にしらべるとともに、脳下垂体前葉の性腺刺激能力を、脳下垂体を除いた幼若なラッテの卵巢の重さを増加させる能力を目標として比較している。即ち卵巢除去は、このような方法でしらべる限りでは、脳下垂体前葉の性腺刺激能力を大きくするが、dieneestrol 1日 0.1 μ g の注射では、前葉の性腺刺激能力は無注射のものと同様にとゞまる。しかし 1

日量 5.0 μ g では著明に減弱する。卵巢除去によつて増加した脳下垂体前葉の β 細胞は、ほぼ dieneestrol の注射量に比例して減少する。 α 細胞は注射量 0.1 μ g のとき最も多くなり正常値を上廻るが、注射量がそれより多くなると次第に減る。1日 5.0 μ g 注射のさいには正常値以下に下る。注射量 0.1 μ g のとき、 β 細胞は減少するが、 α 細胞は増加し、そのとき脳下垂体前葉の性腺刺激能力の低下が見られなかつたのを説明して、F.S.H. は減少したが L.H. は増加し、究極において無注射の卵巢除去ラッテにおけると同様の、高い性腺刺激ホルモンの含有量が維持されたからだとしている。注射量をもつと大きいと、F.S.H. も L.H. も減少してしまうと考えている。同様の結果と結論は Finerty, Meyer 及び Marvin⁵⁾ の Estradiol を使った実験に関しても述べられている。

そしてこのような性ホルモン物質の性腺に対する抑制作用は、性腺に対する直接的な効果よりはむしろ、性ホルモン物質が脳下垂体前葉の脳下垂体性 Gonadotropin の分泌を抑制する結果に帰すべきであると Moore 及び Price⁶⁾ は主張している。即ち Moore らは性ホルモン物質の注射による性腺の退化、機能停止は、脳下垂体前葉組織の植えこみや抽出物の注射によつて容易に回復させる得ることをもつてこの主張を裏書きするものとした。

然しながら Androgen の唯 1 回或は短期間投与の場合は卵巢を刺激すると言われており、今日 Androgen の卵巢に対する影響は次の様に説明されている。

(1) Androgen が脳下垂体前葉を抑制するの

で本来の Estrogen の分泌が減少する。

(2) Androgen は男性特有の臓器となるべき Wolff 氏体を刺戟するので女性における Wolff 氏体に由来する臓器である Epoothoron が著明に刺戟されることになる。

(3) 女子において卵胞ホルモン 黄体ホルモン とが協力的又は拮抗的に作用するが, Androgen を与えるとその量の如何によりこの関係を変化させる。

(4) Androgen には或る程度黄体ホルモン様作用がある。

(5) 卵巣に対する直接作用がある。

又 Estrogen の卵巣に対する影響については間脳下垂体系を介してその間脳下垂体性 Gonadotropin 分泌を抑制し, その卵巣刺戟を抑制すると言われている。

然しながらこの Androgen 及び Estrogen の卵巣に対する影響に関して, 特に間脳下垂体系がそれにどの様に関係しているかについてはなお研究の余地が残されている。

私は Androgen, Estrogen 及びこれら混合ホルモン剤の家兎排卵に及ぼす影響を観察し, 更に進んでこれらホルモン投与による間脳下垂体別出ラッテの充血反応の変化, Androgen, Estrogen の卵巣に及ぼす組織学的変化を追及し, 下垂体とこれら性ホルモンとの関係について或程度の知見を得たので此処に報告する。

第2章 Androgen, Estrogen 及びその混合剤の卵巣に及ぼす影響

第1節 Androgen の家兎排卵に及ぼす影響

第1項 実験材料及び方法

Androgen 一定量を家兎背部皮下に注射し, 一定日後 Gonadotropin を注射し, これによる 排卵誘発反応を観察した。Gonadotropin としては, 脳下垂体前葉性腺刺戟ホルモンと胎盤性腺刺戟ホルモンが 1 : 9 の割合で混合されている Synahorin を使用し, これを家兎耳静脈より静注して24時間後開腹, 破裂卵胞又は出血卵胞があるものを陽性とし, それが陽性に出る最小家兎単位を決定した。即ち Friedman 反応の最小陽性家兎単位を見た。

第2項 実験成績

第1表の如く Testosterone (以下 T. と略) 結晶浮游液による Friedman 反応の変化は投与後 4 日目では T. 1.25mg では変化ないが, T. 2.5mg では 4 倍, T. 50mg では 8 倍となり, 25mg, 50mg 投与後 15 日目に於ては Synahorin 0.0625 家兎単位で Friedman 反応が陽性となつたので, 鋭敏度が 16 倍に増したことになる, その鋭敏性は注射後 1 箇月持続した。

第2節 Estrogen の家兎排卵に及ぼす影響

第1項 実験材料及び方法

Androgen の場合と同様 Estrogen の一定量を家兎背部皮下に注射し, 標準検定液 Synahorin による Friedman 反応陽性最小家兎単位を決定した。

第2項 実験成績

第2表の如く, Androgen 投与時とは逆に Estrogen 投与により Friedman 反応は鈍感となり, その感度は Estrogen 投与後 4 日目では 2.5mg では変化ないが 5mg で $\frac{1}{3}$, 10mg で $\frac{1}{4}$ に低下する。然しこの感度低下は Androgen 投与の時に比べて短かく 10mg 投与時においても 15 日目に正常に復して来る。

第3節 Androgen, Estrogen 混合剤の家兎排卵に及ぼす影響

第1表 Androgen の Friedman 反応に及ぼす影響

投与後日数 投与量	シナホリンで Friedman 反応陽性となる最小家兎単位					
	4 日 目	10 日 目	15 日 目	20 日 目	25 日 目	30 日 目
T. 1.25mg	1 家兎単位					
T. 2.5 "	0.25 "	0.25 家兎単位	0.25 家兎単位	1 家兎単位		
T. 5 "	0.25 "	0.25 "	0.5 "	0.5 "	1 家兎単位	
T. 10 "	0.25 "	0.125 "	0.125 "	0.125 "	0.5 "	1 家兎単位
T. 25 "	0.125 "	0.125 "	0.0625 "	0.125 "	0.25 "	1 "
T. 50 "	0.125 "	0.0625 "	0.0625 "	0.125 "	0.125 "	0.25 "

昭和33年9月1日

土 肥

1311—13

第2表 Estrogen の Friedman 反応に及ぼす影響

投与量	シナホリンで Friedman 反応が陽性となる最小家兎単位		
	4 日目	10 日目	15 日目
Estradiol benzoate 2.5mg	1 家兎単位		
5.0 "	3 "	1 家兎単位	
10.0 "	4 "	3 "	1 家兎単位

す影響

第1項 実験材料及び方法

Androgen, Estrogen の場合と同様標準検定液には Synahorin を使用し、混合ホルモン剤の投与量及び混合比の変化による Friedman 反応の最小陽性家兎単位を決定した。

第2項 実験成績

第4表の如く、何れも混合ホルモン剤投与により Fr-

第3表 Androgen, Estrogen 混合剤の Friedman 反応に及ぼす影響

投与量	投与後日数 混合比	シナホリンで Friedman 反応が陽性となる最小家兎単位					
		4 日目	10 日目	15 日目	20 日目	25 日目	30 日目
5mg	T.: 単独(対照)	0.25家兎単位	0.25家兎単位	0.5 家兎単位	0.5 家兎単位	1 家兎単位	
	T.: E.=20:1	0.25 "	0.25 "	0.25 "	0.5 "	1 "	
	T.: E.=30:1	0.125 "	0.125 "	0.25 "	0.25 "	1 "	
10 "	T.: 単独(対照)	0.25 "	0.125 "	0.125 "	0.125 "	0.5 "	1 家兎単位
	T.: E.=20:1	0.25 "	0.25 "	0.25 "	0.5 "	1 "	
	T.: E.=30:1	0.125 "	0.125 "	0.0625 "	0.125 "	0.5 "	1 "

iedman反応はその鋭敏性を増すが、T.:E.=30:1の混合比に於ては5mg投与群、10mg投与群何れの場合も Androgen 単独投与の場合よりもその鋭敏度を増すことを認めた。

これはT.とE.の協力作用によるものと思われるが、その混合比との関係は5mg投与群ではT.:E.=20:1の場合が、T.:E.=30:1投与の場合よりもその作用の鋭敏性即ち協力作用の発現が遅れて居り、又T.:E.=20:1, 10mg投与群に於てはその作用の鋭敏性は Androgen 単独投与群よりもかえって低下している。これら混合ホルモン剤の Androgen 作用については別報した(土肥⁷⁾)。

以上の一連の実験成績を更に理論づけるべく以下の実験を行った。即ち Androgen 投与による Friedman 反応のこのような変化は如何なる経路によつて惹起されるのであろうか。これに対して具体的には(1)Androgen が直接に卵巣を刺戟している場合、(2)Androgen が間脳下垂体系を通して卵巣に間接的に影響を与えている場合の2つが考えられる。以下脳下垂体別出ラットの卵巣充血反応を利用してこれを追及した。

第4節 脳下垂体別出ラットの卵巣充血反応に及ぼす Androgen の影響

第1項 実験材料及び方法

第4表 脳下垂体別出ラットの卵巣充血反応に及ぼす Androgen の影響

	陽性となる最小ラット単位
無注射群(対照)	3 R. U.
T. 2.5mg投与群	1.5 "

第5表 脳下垂体別出ラットの卵巣充血反応に及ぼす Estrogen の影響

	陽性となる最小ラット単位
無注射群(対照)	3 R. U.
Estradiol benzoate 0.2mg投与群	3 "

体重30~40gの幼若雌性ラットを一定期間恒温、完全食のもとに飼育観察後使用した。脳下垂体別出には Thompson⁸⁾(口蓋法)、中尾⁹⁾、本間¹⁰⁾(周咽頭法)、小山¹¹⁾、田中¹²⁾(外聴道法)等々色々あるが、私は小山氏外聴道変法である田中氏法によつた。下垂体別出ラットは死亡率が高いから特にその管理に注意し、25°C前後の静かな部屋におき、種々の外界よりの Stress による低血糖による死亡を防ぎ、実験終了後剖検及び組織検索をし、脳下垂体が完全に別出されていたか否かをたしかめ不明確なもの

は実験成績より除外した。脳下垂体別出 5 日目に T. 2.5 mg を皮下注射し、その後 5 日目に Farris 反応¹³⁾を行つた。Farris 反応には同時に 3 匹を使用し、1 匹でも陽性反応を呈した場合を陽性とした。尚 Zondek & Sulman¹⁴⁾の言う誤を防ぐために標準検定液 Synahorin 皮下注射後 6 時間に開腹検査した。而して脳下垂体別出後 10 日目の無注射群を対照とし、何れも卵巣充血反応を起す最小ラット単位を求めた。

第 2 項 実験成績

対照では Synahorin 1 家兎単位で、又 T. 2.5mg 投与群では 0.5 家兎単位で陽性となり、それ以下は陰性であった。これを Abderhalden¹⁵⁾の実験報告によつてラット単位に換算すれば第 4 表の如くなる (Abderhalden の実験によれば、1 I.U. = 3 R.U. とされている)。

これによつて脳下垂体を別出した場合に於ても Androgen により卵巣充血反応は対照に比してその鋭敏度を増すこと、換言すれば、Androgen は脳下垂体を介さずに卵巣に対し直接作用もあることを推論することが出来る。なお対照の陽性となる最小ラット単位が、脳下垂体別出をしない正常群に比しやゝ大となつているのは、脳下垂体別出により正常に分泌されている脳下垂体性 Gonadotropin の影響が無くなつた為と考えられる。

第 5 節 脳下垂体別出ラットの卵巣充血反応に及ぼす Estrogen の影響

第 1 項 実験材料及び方法

Androgen の場合と同様脳下垂体別出 5 日目のラットを使用して Farris 反応を行い、Estradiol benzoate 0.2 mg 投与 5 日目の反応陽性となる最小ラット単位を決定し、対照として脳下垂体別出 10 日目の無注射群の反応陽性最小ラット単位を求めこれと比較した。

第 2 項 実験成績

第 5 表の如く Estrogen 投与群の反応陽性となる最小ラット単位は脳下垂体別出無注射群のそれと全く同じであつた。即ち換言すれば、Estrogen は脳下垂体別出によりその卵巣刺激を抑制する作用を失つたと考えられる。故に Estrogen による Friedman 反応の敏感度の低下は、Estrogen が間脳下垂体系に作用し、脳下垂体性 Gonadotropin の分泌を抑制するために卵巣への刺激抑制が起るためと考えられる。

第 6 節 脳下垂体別出ラットの卵巣に及ぼす Androgen 及び Estrogen の影響

第 1 項 実験材料及び方法

第 4 節、第 5 節の実験によつて 1) Androgen による Friedman 反応の鋭敏化は、Androgen が脳下垂体を介

しないで直接卵巣を刺激するためであろうこと、2) Estrogen による Friedman 反応の敏感度の低下は、Androgen と同様の卵巣に対する直接作用ではなく、間脳下垂体系を介しての間接作用であろうことが推論出来るが、更にこれを追及するべく脳下垂体別出ラットに Androgen 又は Estrogen を投与し、その際の卵巣重量の変化及び組織学的変化を検索した。

前述の田中氏法による脳下垂体別出ラット 4 匹を 1 群とし、その後 5 日目及び 10 日目に開腹し卵巣の秤量及び組織学的検査を行つた。又脳下垂体別出後 5 日目の別の 1 群には Estradiol benzoate 0.2mg を皮下注射し、その後 5 日目に卵巣の秤量及び組織学的検査を行い、同一条件下に脳下垂体別出後 10 日目の無注射ラット群の卵巣と比較した。

第 2 項 実験成績

第 6 表 脳下垂体別出ラットの卵巣重量に及ぼす Androgen 及び Estrogen の影響

投与種類及び投与量	卵巣重量
正常値 (対照)	55.6mg
脳下垂体別出後 10 日目無注射群 (対照)	37.2 "
脳下垂体別出後 Estradiol benzoate 0.2mg 投与後 5 日目	37.9 "
脳下垂体別出後 T. 2.5mg 投与後 5 日目	50.3 "
脳下垂体別出後 T. 2.5mg 投与後 10 日目	42.2 "

第 6 表の如く、脳下垂体別出無注射群に比し、Androgen 投与群は卵巣重量ははるかに増大しているにかかわらず、Estrogen 投与群はこれとほぼ同様であつた。即ち Androgen は卵巣を直接刺激し、Estrogen は直接これを刺激しないと言ひ得る。

又これを組織学的に検討すれば、写真 1, 2, 3, 4 の如くなる。以上の写真の如く、Androgen 投与群は T. 2.5mg 投与後 5 日目に於ては多数の發育卵胞が見られ、又 10 日目に於ては多数の黄体を認めた。これに反し Estrogen 投与群では脳下垂体別出無注射群と同程度の萎縮像が見られ、Androgen 投与群に見られる様な發育卵胞及び多数の黄体を認め得なかつた。

この事も卵巣重量より得られた結果を裏書しているものと言ひうる。

第 7 節 小 括

Androgen, Estrogen の Friedman 反応に及ぼす影響についての文献は見られないが、Estrogen による

Friedman 反応の抑制は Greep & Jones¹⁶⁾, 藤井¹⁷⁾, Hohlweg¹⁸⁾ の言う Estrogen による間脳下垂体を介しての下垂体性 Gonadotropin の分泌抑制によるものと見てよく, 脳下垂体別出ラッテでは Estrogen 投与により対照に比し何等抑制作用を示さなかつたこと, 及び組織学的検査に於て対照との間に著変を示さなかつたこと等より, Friedman 反応が Estrogen 投与により鋭敏度を減ずるのは Estrogen の間脳下垂体を介する卵巣への間接作用と考えられる. 又一方 Androgen による Friedman 反応の鋭敏度上昇は Cullagh, M.C.¹⁹⁾ の報告する如く Androgen の間脳下垂体系への抑制作用は Estrogen に比し非常に弱くそれよりも Korenchevsky 等²⁰⁾, Freed & Greenhill 等²¹⁾, Salmon²²⁾ の言う卵巣に対する刺戟作用によるものと云えよう. 脳下垂体別出ラッテに於ける卵巣充血反応が Friedman 反応同様の鋭敏化を示し, 又組織像に於ても明らかに刺戟効果が見られたことからこの卵巣刺戟作用は Androgen の卵巣への直接刺戟作用であると言ひ得る.

又混合ホルモン剤が Androgen 単独投与に比しその Friedman 反応の鋭敏度を上げていることはその協力作用により Androgen 作用が強くなつた為と解される.

第3章 考 按

性腺の機能が脳下垂体から分泌される下垂体性 Gonadotropin によつて調整されていると言うことは1922年に Evans 及び Long²³⁾ がはじめて脳下垂体前葉に生殖腺刺戟性の存在を認めて以来注目され1933年に Smith が下垂体を別出して起る性器の萎縮が前葉抽出物を注射することにより防ぐことが出来ることを発見するに及んで確実視されその後 Dorfman & Shipley²⁴⁾ はじめ多くの実験報告により明らかにされている^{25)~45)}. この様に脳下垂体と卵巣とが密接な関係にある以上, 性物質の投与による卵巣の変化も亦それが脳下垂体の生殖腺刺戟能力に変化を生ぜしめて起るものであらうと昔から想像されて居り, その実験報告も多い.

即ち先ず Estrogen についての実験報告を見ると Meyer 等⁴⁶⁾ はラッテに Estrogen の連続注射を行い, 後にその脳下垂体を幼若ラッテに植えて卵巣刺戟作用をしらべると, 注射を受けないラッテのそれにはるかに劣ることを認めている, Nelson⁴⁷⁾ はまた, 生殖腺を別出した雌雄のモルモットの脳下垂体は, 生殖腺刺戟作用が正常のモルモットのものよりも高まつているが, 生殖腺別出の後に適当量の Estrogen の注射を受けたものでは, かえつて正常動物のそれよりも小さくなつてゐるのを見た.

又 Greep 及び Jones⁴⁸⁾ の最近の報告では正常ラッ

テ及び性腺を別出された雌雄のラッテに Estradiol benzoate, Testosterone propionate 又は Progesterone を齡30日より45日間にわたつて注射し, 性器の変化を観察すると同時に被注射動物の脳下垂体前葉の性腺刺戟作用を脳下垂体別出幼若雌ラッテについて比較し, 正常雌ラッテに Estradiol benzoate を注射した場合, 1日1 R.U. (= 0.166 μ g) が境界量でこれ以下の量を注射しても, 卵巣に影響がないが, 以上の量を注射した時には卵巣の發育は常に抑えられて居り, 1日量1 R.U. では卵巣に黄体の見られた例もあつたが, より大量では黄体を生ぜず, 卵胞の閉鎖におちいるもの多く, 健全な小卵胞は少数しかなかつたのを見た. このように Estradiol benzoate で処理されたラッテの脳下垂体3個をアセトン乾燥粉末として脳下垂体別出幼雌ラッテについて検定しても, 全く刺戟効果が得られなかつた. このことは Estradiol benzoate の注射量に無関係であつた. たゞし注射を受けない対照雌の前葉もまた, 同様条件で作用させた場合には卵巣を刺戟し得ないので Estradiol benzoate の注射が雌ラッテの前葉機能にどう影響をおよぼしたかはわからない. 次には卵巣別出雌ラッテに Estradiol benzoate を注射した. 非注射卵巣別出雌ラッテの脳下垂体は, 前記同様の検定法によると, 卵巣に著しい黄体形成をひき起す. しかるに1日量1又は5 R.U. の Estradiol benzoate の注射を受けたものゝ前葉では性腺刺戟能力が一般に低下し, 殊に黄体形成能力は全く失われていた, と述べている.

以上は何れも Estrogen の脳下垂体を介しての卵巣刺戟抑制についての文献である. 常に Estrogen は脳下垂体前葉の卵巣刺戟作用を弱めるものではなく, 春期発動期及び妊娠の場合はそれが逆になるといわれている. 即ち Hohlweg 及び Chamorro⁴⁹⁾ は春期発動期に近い幼若なラッテに Estrogen を注射することによつて卵巣にその刺戟發育を認め, またこれに類する実験は Fevold 等⁵⁰⁾⁵¹⁾ も報じている. 又 Sawyer 等⁵²⁾ は妊娠第4日のラッテの皮下に, Estradiol benzoate の50 μ g を注射すると注射後2日目には妊娠はすでに中絶されて, 子宮は空虚になつてゐるが, 卵巣では排卵が起つており, 放出された卵は卵管に達して居り, 卵巣にある黄体には Cholesterol が増量していることが組織化学的に証明され, 妊娠第5日に, Estrogen のかわりに L.H. を大量に含む抽出物を注射したさいにも, 翌日には妊娠が中絶されて排卵がおこり, 黄体には Cholesterol が増量することより, Estrogen が脳下垂体前葉からの L.H. の放出を促し, その L.H. が妊娠, 卵巣などに上記の変化をひきおこ

すのであると述べている。又人に於ても妊娠時Estrogenの注射により尿中 Gonadotropin の増量を見たと言う報告もある(古賀他⁵³⁾).然し乍らこのことは妊娠及び春期発動期に近い時期に限られている様で, Bachman⁵⁴⁾は離乳したばかりの齡24日のラッテに, 2 mgの Estrone を1回注射してもその卵巢刺激を認め得ず, 又絨毛上皮腫患者に Estrogen 療法を行つて尿中 Gonadotropin の減少を見たと言う報告もある⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾.

以上要するに Estrogen は, 特殊な場合を除いては, 間脳下垂体系を介してその脳下垂体性 Gonadotropin の分泌を抑えて, 卵巢刺激を抑制すると考えて良いと思う。以上の意味あいにて Estrogen 投与による Friedman 反応の感度の抑制も, これによる脳下垂体性 Gonadotropin 分泌の抑制によるものと考えられる。又脳下垂体別出ラッテの卵巢充血反応に於て Estrogen による卵巢刺激抑制効果の見られなかつたこと, 及び脳下垂体別出後Estrogen投与ラッテの卵巢が脳下垂体別出後無注射のそれと重量的にも組織学的にも著変を示さなかつたことはEstrogen の脳下垂体を介しての卵巢への 間接作用を理論づけるものといえる。

次に Androgen についての実験報告を見ると大量投与又は連続投与の場合には, 卵巢に対する刺激を Estrogen の場合と同様に抑制するとされて居り, これは間脳下垂体系を介して, その脳下垂体性 Gonadotropin の分泌を抑制する為と言われている。即ち Greep 及び Jones⁴⁸⁾の報告によれば, 正常雌ラッテに1日10 μ g以上を連続注射すると卵巢の重さは無注射対照のそれに比し著しく小さく, 黄体形成が見られなくなり, 発情が停止するが, 1日量1~3 μ g では卵巢に著変を生じなかつたと述べ, Wainman 等⁵⁷⁾は T.P. の連続投与でラッテの脳下垂体肥大, 次いで向性腺ホルモンの産生の低下を認め,

写真1 脳下垂体別出無注射卵巢像(別出後10日目)

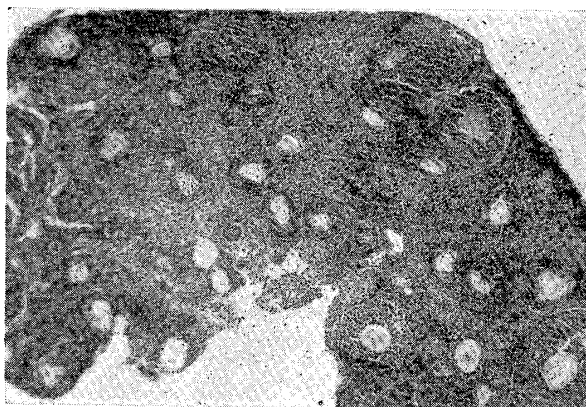
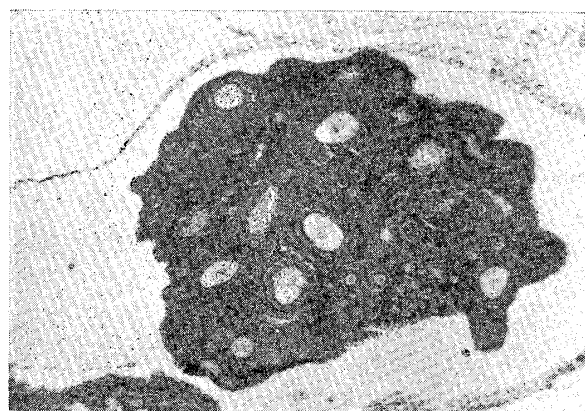


写真2 脳下垂体別出後T. 2.5mg投与後5日目の卵巢像



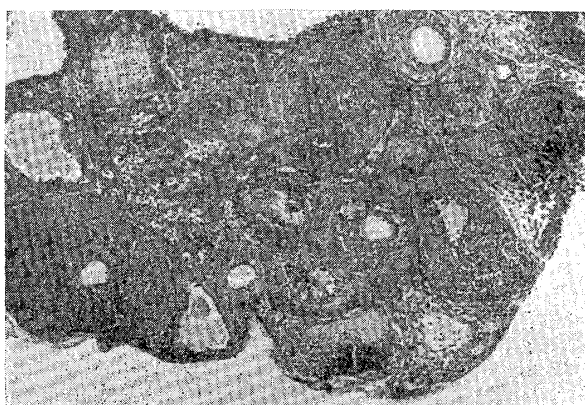
下部に多数の發育卵胞が見られる。

写真3 脳下垂体別出後T. 2.5mg投与後10日目の卵巢像



多数の黄体を認む

写真4 脳下垂体別出後 Estradiol benzoate 0.2mg 投与後5日目の卵巢像



Zondek 等⁵⁸⁾は向性腺ホルモンによる家兎の偽妊娠が T.P. の大量連続投与で防止されると報告している。

然し乍ら唯1回の Androgen 投与では逆に卵巢刺激効果が見られると言う文献が多い。即ち Selye⁵⁹⁾は幼若雌

ラッテにT.又は Δ^4 -Androstenediol-3 (β) 17 (α)(VII)を投与して卵胞発育及び黄体の発生を認め、Starkey 及び Leatham⁶⁰⁾ は幼若雌マウス 148匹に 0.5, 1.0, 1.5, 2.0mgの T.P. を皮下注射して2日, 3日, 4日, 5日後に卵巣, 子宮, 膣等の組織検査を行い, 2日目まで卵胞刺激作用のあることが見られ3日目ですれが最大となり, 卵巣も増大し, 卵胞は数を増し, その一部は増大しているのを認めて居り, Hartman 及び Kirgis⁶¹⁾ は同様のことをモルモットで見ている. 又 Salmon⁶²⁾ は齡17~30日の雌ラッテに唯1回1~5mgの T.P. 又は Androstenediol を注射すると3日以内に膣孔を生じ, 4~8日後には黄体を認めているが, 一方溶媒のゴマ油のみを注射した対照ではこの様な変化は一切起らないと報じている. 同様な結果は Hohlweg⁶³⁾ Nathanson等⁶⁴⁾ によつても報告されている. 又同様の実験で Androgen が特に卵巣の黄体を刺激してその発育を促すことも数人の研究者により報告されている(Korenchevsky⁶⁵⁾, Keown M.C. 及び Zuckerman⁶⁶⁾, Nelson 及び Merckel⁶⁷⁾). 以上多数の報告を総合すると, Androgen の卵巣刺激効果は, 1mg以上の量を或はそれが或程度大量であつても唯1回又は極めて短期間に注射した際にあらわれ, これに反し大量か又は比較的少量であつても連続注射をした場合にはそれが逆に卵巣刺激抑制作用となつて出現するということが判る (少量連続注射が大量1回注射以上の効果を現すことは数人の研究者によつて報告されている.^{68)~71)}). 従つて Androgen 唯1回投与による Friedman 反応の鋭敏化も(第1表)Androgen の卵巣刺激によるものと考えられる. さてこの卵巣刺激作用は卵巣への直接作用か, 或は又間脳下垂体系を介しての間接作用であるかについては, Nathanson 等⁶⁴⁾ は1938年に脳下垂体剔出後3日目に T.P. 2.5mg注射したラッテの卵巣が組織学的に萎縮像を見, Androgen の卵巣への直接作用は無いと報じている. 但し Androgen 注射後何日目に組織検査を行つたかについては判然とししない. 然し乍ら Shapiro⁷²⁾ は in vitro に於てT. 及び Δ^4 -Androstenedione 3, 17によつて排卵が起つたことから Androgen の卵巣への直接作用を認めている.

私の実験では脳下垂体剔出後5日目に T. 2.5mgを注射した場合, 写真2, 3の如く明らかに注射後5日目に多数の発育卵胞を, 又10日目に多数の黄体を認めている. 以上のことは脳下垂体剔出後 Androgen投与により卵巣萎縮を或程度防ぎ得たこと, 又脳下垂体剔出ラッテ卵巣充血反応に於ても Friedman 反応の時と同様に Androgen

投与によりその鋭敏度を高めたのと考え合せて, Androgen を唯1回又は短期間投与した場合には, その卵巣への直接作用により卵巣が刺激されるものと考えらるべきであろう. なお第1表の実験はT. 結晶浮游液によつて行つたが, その Friedman 反応の鋭敏性の強化がT. 結晶浮游液の効力の強さに平行していることは興味深い (T. 結晶浮游液の効力検定については別報した⁷³⁾).

次に混合ホルモン剤のFriedman反応に及ぼす影響は, Androgen 単独投与の場合よりも協力作用により Androgen 作用がました 為にその鋭敏度が増強したためと考えられるが, T.:E.=20:1の10mg投与群に於てはその協力作用が充分でなかつたのは, 未発表ではあるが私の混合ホルモン剤についての協力作用の検討において, その中に含まれている Estrogen の絶対量があまり多くなるとその協力作用が充分發揮出来なくなることが判つてゐるが, それを裏書きするものといえる.

第4章 結 論

(1) Androgen, Estrogen 及びそれら混合ホルモン剤の家兎排卵に及ぼす影響を検討し, それによつて Androgen 及び混合ホルモン剤の卵巣刺激作用, Estrogen の卵巣刺激抑制作用を認めた.

(2) 脳下垂体剔出ラッテの卵巣充血反応の Androgen, Estrogen 投与による変化, 及び Androgen, Estrogen 投与による卵巣の重量, 及び組織像への影響を検索することによつて, Androgen の卵巣に対する直接刺激作用, Estrogenの間脳下垂体系を介しての間接卵巣刺激抑制作用を実証し得た.

稿を終るにあたり御懇篤なる御指導御校閲をたまわつた沢崎教授に深謝し, 種々の御助言をたまわつた徳田助教授に感謝致します.

文 献

- 1) Mazer, M. & Mazer, C.: Endocrinology, 24: 175 (1939).
- 2) Noble, R.K.: Lancet, II, 192 (1938).
- 3) Meyer, R.K., Leonard, S.L., Hisaw, F. L. & Martin, S.J.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 27: 702 (1930).
- 4) Finerty, J.C. & Meyer, R. K.: Endocrinology, 46:494 (1950).
- 5) Finerty, J.C., Meyer, R.K. & Marvin, H.C.: Anat. Rec., 90: 179 (1944).
- 6) Moore, C.R. & Price, D.: Endocrinology, 21: 313 (1937).
- 7) 土肥: 未発表.
- 8) Thompson: Endocrinology, 16: 259

(1932). — 9) 中尾健一: 日本内分泌学会東部々会第2回総会 (1954). — 10) 本間運隆: 日本内分泌学会東部々会第2回総会 (1954). — 11) 小山良修: Jap. Journ. Med. Sc. IV Pharmacology, V. No. 2. (1931). — 12) 田中明: 塩野義研究所年報第5号 (1955). — 13) Farris, E.J.: Am. J. Obst. & Gynec., 56: 347 (1948). — 14) Zondek, B., Sulman, F.: J.A.M.A., 128: 939 (1945). — 15) Abderhalden: Zondek, B. 第2章3. — 16) Greep & Jones: Rec. Progr. in Hormone. Res. V., 197 (1950). — 17) 藤井: 日婦会誌, 35: 2, 95 (昭15). — 18) Hohlweg, W.: Klin. Wschr., 1: 92 (1934). — 19) Cullgh, M.C., E.P.: Rec. Progr. in Hormone. Res. II: 295 (1945). — 20) Korenchevsky, U., Denisson, M. & Hall, K.: Biochem. J., 31: 780 (1937). — 21) Freed, S.C., Greenhill, J.P. and Soskin, S.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 39: 440 (1938). — 22) Salmon, U.J.: J. Clin. Endocrinol., 1: 162 (1941). — 23) Evans, H.M. & J.A. Long: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 8: 38 (1922). — 24) Dorfman Shipley: Androgens John Wiley & Sons, New York (1956). — 25) Engle, E.T.: Am. J. Physiol., 88: 101 (1929). — 26) Evans, H.M.: Harvey Lectures, 19 (1924). — 27) Evans H.M. and M.E. Simpson: Am. J. Physiol., 89: 371 (1929). — 28) Evans, H.M. and M.E. Simpson: Anat. Rec., 45: 215 (1930). — 29) Evans, H.M., M.E. Simpson and P.R. Austin: J. Exp. Med., 58: 561 (1933). — 30) Evans, H.M., K. Meyer, M.E. Simpson, A.J. Szarko, R.I. Pencharz R.E. Karnish & F.I. Reichert: Mem. Univ. Calif., 2: 83 (1932). — 31) Feru'd, H.L. and V.M. Fiske: Endocrinol., 24: 823 (1939). — 32) Fevold, H.L. and F.L. Hisaw: Am. J. Physiol., 109: 655 (1934). — 33) Greep, R.O.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 34: 754 (1936). — 34) Greep, R.O., H.B. van Dyke & B.F. Chow: Endocrinol., 30: 635 (1942). — 35) Shedlowsky, T.A. Rothen, R.O. Greep, H.B. van Dyke & B.F. Chow: Science, 92: 178 (1940). — 36) Simpson, M.E., C.H. Li & H. M. Evans: Endocrinol., 30: 969 (1942). — 37) Simpson, M.E.H.M. Evans, H.L. Fraenkel-Conrat & C.H. Li: Endocrinol., 28: 37 (1941). — 38) Wiesner, B.P. & F.A.E. Crew: Proc. Roy. Soc. Edinb., 50: 79 (1930). — 39) Zondek, B.: Z. Geburtsh. u. Gynak., 90: 378 (1926). — 40) Zondek, B.: Klin. Wschr., 9: 245 及び 393 (1930). — 41) Zondek, B.: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvordellappens. J. Springer, Berlin. — 42) Zondek, B. and S. Aschheim: Arch. f. Gynäk., 130: 1 (1927). — 43)

Fevold, H.L., F.L. Hisaw and R. Greep: Arch. f. Gynäk., 114: 508 (1936). — 44) Fevold, H.L., F.L. Hisaw and R. Greep: Arch. f. Gynäk., 117: 68 (1936). — 45) Anderson, D.H. & H.S. Kennedy: J. Physiol., 79: 1 (1933). — 46) Meyer, R. K., C. Biddulph & J.C. Finerty: Endocrinol., 39: 23 (1946). — 47) Nelson, W.O. & C.G. Merckel: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 36: 823 (1937). — 48) Greep, R.O. & I.C. Jones: Rec. Progr. in Hormone. Res. V., 197 (1940). — 49) Hohlweg, W. & A. Chamorro: Rec. Progr. in Hormone. Res. V., 16: 196 (1937). — 50) Fevold, H.L., F.L. Hisaw and R. Greep: Rec. Progr. in Hormone. Res. V., 114: 508 (1936). — 51) Fevold, H.L., F.L. Hisaw & R. Greep: Rec. Progr. in Hormone. Res. V., 117: 68 (1936). — 52) Sawyer, C.H., J.W. Everett & J.E. Markee: Rec. Progr. in Hormone. Res. V., 41: 395 (1947). — 53) 古賀他: 日産婦誌, 7: 2, 196 (昭30). — 54) W. Hohlweg, H. Hahn & G. Braun: Arch. Gyn. (Bd.), 181: 139 (1952). — 55) 加來道隆他: 日産婦誌, 5, 1: 95 (昭28). — 56) 安井修平他: 産婦世界, 6: 2, 192 (昭29). — 57) Wainman, P., Roecem, J.D. & Konneff, A.A.: J. Urol., 40: 154 (1938). — 58) Zondek, B. and Show, J.: Endocrinol., 28: 923 (1941). — 59) Selye, H.J.: Endocrinol., 1: 208 (1939). — 60) Starkey, W.F. and Leatham, J. H.: Roc. Soc. Expt. Biol. Med., 39: 218 (1938). — 61) Hartman, Kirgis: Am. J. Anat., 63: 79 (1938). — 62) Salmon, U.J.: Proc. Roy. Soc. Lond. B., 126: 76 (1938). — 63) Hohlweg, W. and A. Chamorro: Proc. Roy. Soc. Lond. B., 16: 196 (1937). — 64) Nathanson, I.T., C.C. Franseen & A. Sweeney: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 39: 385 (1938). — 65) Korenchevsky, V., M. Dennison and K. Hall: Biochem. J., 31: 780 (1937). — 66) Keown, M.C., T. and S. Zuckerman: Proc. Roy. Soc. Lond., B., 124: 382 (1937). — 67) Nelson, W.O. and C.G. Merckel: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 36: 823 (1937). — 68) Evans, H.M. and G.O. Burr: Am. J. Physiol., 77: 518 (1926). — 69) Laquer, E. and S.E. de Jongh: J. Pharmacol. and Exp. Therap., 36: 1 (1929). — 70) Marrian, G.E. and A.S. Parkes: J. Physiol., 77: 389 (1929). — 71) Deanesly, R. and A. S. Parkes: Proc. Roy. Soc., B., 124: 279 (1937). — 72) Shapiro, H.A. and Zwanrenstein, H.: J. Physiol. Chem., 237: 75 (1935). — 73) 土肥: 未発表.

(No. 810 昭33・3・7 受付)