

下垂体前葉 Gonadotrophin 分泌機構に 関する実験的研究

Experimental Studies on the Release of Gonadotrophin from the Anterior Pituitary

東北大学医学部産科婦人科学教室 (主任 九嶋勝司教授)

助手 杉山 英夫 Hideo SUGIYAMA

I 緒 言

下垂体前葉ホルモンの分泌が視床下部の支配の下に営まれ、末梢の内分泌腺の機能を維持し調節すると云う考え方に今日疑いの余地はない。前葉が如何なる機構で視床下部に調節されているかを刺激伝達の面からみると、既に1933年 Hinsey & Markee¹⁾ が体液性伝達の可能性を推論し、次いで Taubenhau & Soskin²⁾ がラットの下垂体前葉に acetylcholine を滴下して偽妊娠を起して以来、或る体液性伝達物質即ち mediator が視床下部神経末端から中央隆起に於て下垂体門脈内に放たれ、血流によつて前葉に達し、ホルモン分泌を刺激するのであろうとする見解が広く認められようとしている^{3)~7)}。

前葉ホルモンの mediator に関しては、その運搬に関与すると見做されている下垂体門脈系の解剖学的構造や、視床下部組織に含まれている活性物質の分析・定量によつて、或は実験的に投与(特に前葉内注入、視床下部乃至第3脳室内注入、椎骨動脈内注射等)した物質による分泌促進作用、薬物による分泌遮断等の実験方法で、gonadotrophin (GTHと略す)では家兔排卵、ラット偽妊娠反応等により、ACTHでは流血中好酸球減少、副腎アスコルビン酸減少等を示標として追及され、これまで adrenaline, noradrenaline, acetylcholine, pilocarpine, histamine, serotonin, substance p, 後葉ホルモン或は視床下部神経分泌物などが挙げられて来ている^{6)~9)}。ACTHの分泌は生体防衛に直接参加し、各種の

stress に平等且つ迅速に反応する事が要求される為か、比較的多くのACTH分泌促進物質が認められており、就中、Saffran & Schally等¹⁰⁾¹¹⁾、Guillemin等^{12)~14)}は近年前葉の incubation 実験で、下垂体後葉や視床下部組織よりACTH分泌作用を有する有効因子を抽出し、このものは polypeptide であつて従来報告されて来た物質とは薬理学的に全く異なるものである事が明らかにされ、ACTH分泌の mediator の究明に一段の進展をみるに至つては、GTH分泌の mediator についての業績は少く、且つ報告者によつては実験成績が必ずしも一致せず、未だ定説がないようである。

GTH分泌の mediator 乃至は mediator を下垂体門脈内に放出せしめる如き因子を明らかにする事は単に性機能の本態を解明する生理学的興味に止らず、臨床の面でもこれまでの副生殖器を対象とする性ホルモン療法や、性腺を対象とするGTH療法等の補充的方法より一步進んで前葉や視床下部を目標とする中枢刺激的な治療方法を確立する上に、更には視床下部—下垂体系の機能検査の手段として応用する上に重要な研究課題である。

著者は Saffran & Schally¹⁰⁾ がACTH分泌に関して行つた in vitro の方法に準じ、前葉を incubate して前葉GTH分泌の過程を可視的操作によつて検討する目的で次の如き実験を行い、2, 3の知見を得たので報告する。

II 実験材料並びに方法

1) 実験動物及び試料の処理

実験動物は当教室で飼育繁殖している Wistar シラッテを使用した。

下垂体は体重 150 g 前後の成熟雄ラッテを断頭して摘出し、前葉と後葉を分離し、組織を挫滅しないよう注意深く細切して夫々 1 群に 3 箇乃至 6 箇宛 incubation に用いた。視床下部は同様に成熟雄ラッテ（一部成熟雌ラッテ）より摘出し、中央隆起を中心として頭側は視束交叉、尾側は乳頭体まで、左右は視索及び大脳脚まで、厚さ約 3 mm 位に切りとり（1 箇凡そ 30mg）、細切して 1 群に 3～6 箇分を incubation に用いた。以下本実験中の視床下部とは斯様に主として視床下部を含むように浅く切りとつた間脳組織を意味する。その他対照組織として大脳皮質を切除し、細切したものを 1 群に 100～200mg 宛使用した。

2) Incubation

Incubation の medium には 200mg% glucose 加 Krebs-Ringer phosphate (KRP) 液 pH 7.4 を使用し、容量 30cc の flask に 5 cc 宛入れ、薬物溶液を添加するときも総量で 5 cc になるように調節した。この medium に 3 箇分の前葉の細切片を 1 群として浮遊し、実験の種類によっては以下各項に述べる如き諸種薬物、視床下部、後葉組織等を添加し、Warburg 装置の恒温槽内で 37°C, 3 時間 incubate した。

3) Bioassay

Incubation が終ると flask より medium を分離し、この中に含まれる GTH の bioassay を行つた。即ち生後 3 週の幼若雌ラッテ 3 匹を 1 群とし、1 匹当り 1 日 1 回 0.5cc 宛 medium を分割して 3 日間背部皮下に注射し、最終注射 24 時間後開腹して両側卵巣を摘出し、周囲組織を丁寧に除去してから水分を濾紙で拭い、torsion balance で秤量し、GTH 量を 1 匹当りの平均両側卵巣重量 mg で検定した。Medium は注射期間中氷室内に保存しておいた。

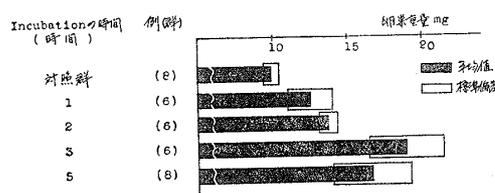
尚本実験を行う前に予め以下述べる如き予備的実験を行つて、実験の方法に若干の検討を加えた。

4) 予備実験

A) Incubation の時間

前葉 3 箇を 1 群として flask に入れ、1, 2, 3, 5 時間の各時間 incubate した後 medium 内の GTH 量を検定すると平均卵巣重量は第 1 圖に示す如くであり、3 時間の incubation で最高値を得た。KRP のみを 1 匹当

第 1 圖 GTH 分泌と incubation の時間との関係

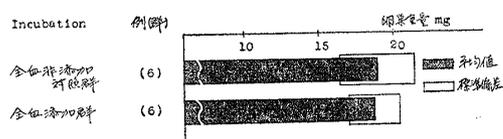


り 0.5cc ずつ 3 日間注射した対照群では 9.9 ± 0.50 mg であつた。

B) 不活性化に関する検討

Maddock & Heller¹⁵⁾ はラッテ前葉の homogenate の suspension を incubation 又は shaking すると GTH が不活性化されるが、この際予め全血の少量を添加しておく事によつて不活性化を阻止出来ると報告し、又 Barrett & Sayers は前葉を incubation して起る ACTH 活性の破壊が或る物質を添加する事によつて防止されるときは、ACTH の medium 内への放出が恰も増加したかの如く誤つて判断される事を注意している。そこで雄ラッテ全血 0.1cc を medium 4.9cc に添加し、前葉 3 箇を 1 群として 3 時間 incubate すると第 2 圖の如く、血液非添加対照群と差がなかつた。従つて GTH-potency が 3 時間の incubation で最高値を示した成績と考え併せると、3 時間の incubation では GTH の破壊は殆んどないものと見做される。

第 2 圖 GTH 不活性化に対する全血の効果



C) 前葉の処理

前葉を細切せず單に左右に半切した形で incubate した場合、1 群に前葉 18 箇まで用いたが、medium 中への GTH 分泌は証明出来なかつた（第 1 表）。

D) 前葉に含まれる GTH 量

前葉 3 箇を 1 群とし、homogenate として KRP 5 cc で suspension にし、その GTH 量を検定すると平均卵巣重量（6 群平均）は 34.6 ± 4.19 mg であつた。従つて第 1 圖にも示した様に、incubation で medium 内に放出される GTH 量は極く一部分であり、有効刺激物質が添加されれば medium 内の GTH 量は更に増加するものと期待される。

III 実験成績

1) 前葉より放出される GTH 量

第1表 GTH分泌に対する前葉処理法の影響

Incubation		Bioassay	
前葉 (箇)	前葉の処理法	例 (群)	平均卵巣重量 mg±標準偏差
3	細切	6	18.9±2.51
3	半切	4	9.8±0.60
9	半切	3	10.0±0.65
18	半切	3	10.4±0.87

前葉のみを単独に incubate した場合の medium 内の GTH量を検定すると平均卵巣重量は18.3±2.24mgであり, KRP注射対照群の 9.9±0.50mgと比較して明らかにGTHの放出が認められた (P<0.001) (第2表).

第2表 GTH分泌に及ぼす視床下部、後葉組織の効果

Incubation		Bioassay	
前葉 (箇)	添加組織 (箇)	例 (群)	平均卵巣重量 mg±標準偏差
3	—	12	18.3±2.24
3	大脳皮質 (100~200mg)	6	18.6±1.80
3	視床下部 3	8	18.3±1.89
3	視床下部 6	6	22.1±2.14
3	後葉 6	6	24.1±2.80
—	視床下部 6	6	9.7±0.41
—	後葉 6	4	9.5±0.86
—	—	8	9.9±0.50

2) 視床下部組織の効果

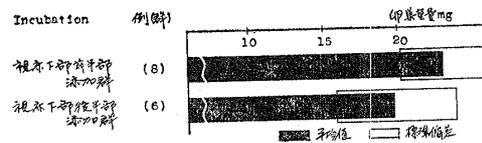
A) 第2表に示す如く, 前葉1群に6箇の視床下部を加えて incubate した場合は22.1±2.14mgで, 対照として大脳皮質を添加した場合に比し有意の増加 (0.01<P<0.05) がみられた. 視床下部3箇の添加では対照群と差がなかった. 視床下部のみを incubate したが, 勿論 medium 中にはGTHを証明出来なかった.

B) 視床下部の中央隆起を中心として頭側と尾側に2等分し(各々1箇約15mg), 夫々を前葉に加えて incubate し, GTH分泌に及ぼす効果を比較した. 1群に12箇宛加えたが, 視床下部前半部添加群は23.0±2.83mg, 後半部添加群は19.7±4.20mgで前者に少々増加の傾向が窺われたが有意差はなかった (第3図).

3) 後葉組織の効果

前葉1群に6箇の後葉の細切組織を添加して incuba-

第3図 視床下部前半部と後半部の効果



te し, 検定すると平均卵巣重量は24.1±2.80mgで, 対照より有意の増加を認めた (0.001<P<0.01). 試みに後葉のみを incubate したが medium 中にGTH分泌は認められなかった (第2表).

4) Adrenergics の効果

Adrenergics として adrenaline, noradrenaline を使用し, 夫々1群につき10γ を添加した.

A) これら adrenergics を medium に加えて前葉を incubate すると, adrenaline 添加群19.3±3.65mg, noradrenaline 添加群18.3±1.84mgで, 何れも非添加対照群と有意差がなかった (第3表).

第3表 GTH分泌に及ぼす Adrenergics, Cholinergics の効果

Incubation		Bioassay	
前葉 (箇)	添加物	例 (群)	平均卵巣重量 mg±標準偏差
3	—	12	18.3±2.24
3	Adrenaline 10γ	6	19.3±3.65
3	Noradrenaline 10γ	6	18.3±1.84
3	Acetylcholine (Eserine) 10γ (1γ)	6	18.9±3.87
3	Pilocarpine 10γ	6	19.7±2.41

B) Adrenergics が視床下部存在の下では GTH分泌に如何なる効果をもたらすか実験を行うと第4表に示す如く, 視床下部3箇に添加して前葉の incubation を行つた場合は, 夫々 adrenaline 添加群18.9±2.34mg, noradrenaline 添加群18.5±1.64mgであり, 他方, 視床下部6箇を加えて行つた incubation でも adrenaline 添加群は 23.1±4.32mg, noradrenaline 添加群は 23.2±2.73mgで, 何れも adrenergics 非添加対照群と差が認められず, GTH分泌の増加はなかった.

5) Cholinergics の効果

Cholinergics として acetylcholine (+eserine), pilocarpine を選んだ.

A) Acetylcholine 10γ (+eserine 1γ), pilocarpine 10γ を夫々前葉に加えて incubate すると, 第3表に示した様に acetylcholine 添加群18.9±3.87mg, pi-

第4表 GTH分泌に及ぼす視床下部+Adrenergics, Cholinergics の効果

Incubation			Bioassay	
前葉 (箇)	視床下 部(箇)	添 加 物	例 (群)	平均卵巣重量 mg±標準偏差
3	3	—	8	18.3±1.89
3	3	Adrenaline 10 γ	6	18.9±2.34
3	3	Noradrenaline 10 μ	6	18.5±1.64
3	3	Acetylcholine 10 μ (Eserine 1 μ)	6	19.3±1.44
3	3	Pilocarpine 10 μ	6	17.6±2.54
3	6	—	6	22.1±2.14
3	6	Adrenaline 10 μ	6	23.1±4.32
3	6	Noradrenaline 10 μ	6	23.2±2.74
3	6	Acetylcholine 10 μ (Eserine 1 μ)	6	22.1±3.98
3	6	Pilocarpine 10 μ	6	22.9±2.63

第5表 GTH分泌に及ぼす後葉ホルモンの効果

Incubation		Bioassay	
前 葉 (箇)	添加後葉ホルモン	例 (群)	平均卵巣重量 mg±標準偏差
3	Oxytocin (Atonin-O) 0.11.U.	6	22.8±2.95
3	Syntocinon 0.1 μ	6	17.4±2.82
3	Vasopressin 0.1 μ	6	17.8±0.77
3	Oxytocin (Atonin-O) 0.1 μ Incubation 後 medium に添加	4	18.6±2.69
3	—	12	18.3±2.24

ilocarpine 添加群 19.7 ± 2.54 mgであり、非添加対照群と有意差がなかった。

B) 前葉に視床下部を加え、更に acetylcholine 10 μ (+eserine 1 μ), pilocarpine 10 μ を夫々添加して incubate し、これら cholinergics が視床下部を介して GTH分泌に及ぼす効果を検討した。1群に視床下部3箇を加えた場合は acetylcholine 添加群 19.3 ± 1.44 mg, pilocarpine 添加群 17.6 ± 2.54 mg, 視床下部6箇との incubation に於ても各々 22.1 ± 3.98 mg, 22.9 ± 2.63 mgで、何れの場合も cholinergics 非添加対照群との間に有意差が認められず、GTH分泌を促す効果の増強は証明出来なかった(第4表)。

6) 後葉ホルモンの効果

後葉ホルモンとして市販の天然 oxytocin (Atonin-O, 1i.u./0.5cc, 帝臓製) 合成 oxytocin (Syntocinon, 5i.u./0.5cc, Sandoz 製), vasopressin (5i.u./1.0cc, 帝臓製) を用い、結果を第5表に示した。

A) 1群につき天然 oxytocin 0.1i.u. を加えて前葉

を incubate すると 22.8 ± 2.95 mgであり対照に比しGTH分泌の増加がみられた ($0.01 < P < 0.05$)。前葉のみを incubate した後に分離した medium にこの oxytocin の同量を加えて検定を行うと 18.6 ± 2.69 mgであり、oxytocin 添加 incubation で得られた卵巣重量の増加が、oxytocin のGTHに対する synergist 又は augmentor として作用したものととは考えられない。

B) 合成 oxytocin 0.1i.u. 添加群は 17.4 ± 2.82 mgであり効果はなかった。

C) Vasopressin 0.1i.u. を加えても 17.8 ± 0.77 mgで、対照と差がなかった。

7) 硫酸銅の効果

A) 1群について硫酸銅 0.1mgを加えて前葉の incubation を行うと、平均卵巣重量は 18.6 ± 4.06 mgであり、非添加群と差がなかった(第6表)。

B) 前葉に視床下部を加え、これに更に硫酸銅を添加した上で incubate し、GTH分泌に及ぼす効果を調べた。1群に視床下部3箇と硫酸銅 0.1mgを加えると 26.5

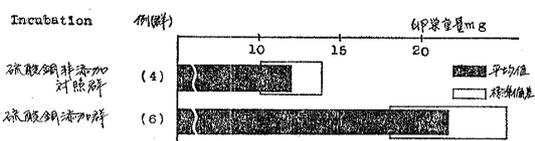
第6表 GTH分泌に及ぼす硫酸銅の効果

Incubation			Bioassay	
前葉 (箇)	視床下部 (箇)	添加物	例 (群)	平均卵巣重量 mg ± 標準偏差
3	—	—	12	18.3 ± 2.24
3	—	硫酸銅 0.1mg	6	18.6 ± 4.06
3	3	—	8	18.3 ± 1.89
3	3	硫酸銅 0.1mg	8	26.5 ± 3.33
3	3	硫酸銅 0.1mg Incubation 後 medium に添加	6	19.1 ± 1.92

±3.33mgと増加を認め、硫酸銅非添加群より有意の差 ($0.001 < P < 0.01$) を認めた。他方、前葉と視床下部を incubate した後の medium に硫酸銅を加えて検定すると $19.1 \pm 1.92 \text{mg}$ であり、硫酸銅の効果は既に medium 内に放出された GTH の augmentor として作用した結果ではないと思われた。同時に視床下部より放出している有効物質即ち mediator の作用を賦活するものでもなく、mediator を視床下部より放出せしめる如き作用によるものと推定された (6表)。

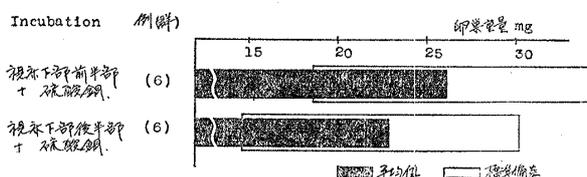
c) 1群として視床下部6箇だけを同様の方法で3時間 incubate した後、この medium を分離して氷室に保存 (24時間前後) しておき、次いでこの medium を再び用いて、新たに前葉を3時間 incubate した後検定を行って、前の incubation によって medium 内に mediator が放出されているかを検討してみた。この場合の値は $12.0 \pm 1.86 \text{mg}$ に過ぎなかつたが、視床下部に硫酸銅 0.1mg を添加して incubate した medium で前葉を再び incubate した場合には $21.7 \pm 3.85 \text{mg}$ と増加を認め ($P < 0.001$)、硫酸銅添加により視床下部から medium 内に明らかに mediator の放出が増加しているものと思われた (第4圖)。

第4圖 Mediator 放出に及ぼす硫酸銅の効果



D) 視床下部を中央隆起を中心として前後に2分し、夫々前葉に6箇を1群として加え、更に硫酸銅 0.1mg を添加して incubate した。測定値は視床下部前半部添加群では $26.1 \pm 8.52 \text{mg}$ 、後半部添加群では $22.9 \pm 7.26 \text{mg}$ であり、硫酸銅によって mediator は主として前視床下部より放出する如く思われたが、推計学上有意ではな

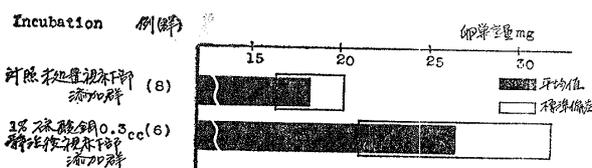
第5圖 GTH分泌に及ぼす視床下部前半部、後半部+硫酸銅の効果



かつた (第5圖)。

E) 成熟雄ラットの尾静脈より1%硫酸銅液 0.3cc を静注し、40分後屠殺して視床下部を摘出し、3箇を1群として正常雄ラット前葉と incubate したが、その測定値は $26.5 \pm 5.40 \text{mg}$ であり、対照の正常未処置視床下部添加群に比して GTH 分泌の増加が認められた ($0.001 < P < 0.01$) (第6圖)。

第6圖 硫酸銅静注ラット視床下部の GTH 分泌に及ぼす効果



8) 去勢の影響

成熟雄ラットを去勢し、6週間後に前葉、視床下部を摘出して incubation に用いた (第7表)。

A) 去勢前葉を incubate すると、平均卵巣重量は $25.9 \pm 4.24 \text{mg}$ と増加をみ、正常前葉に比し GTH 分泌増加が明らかであった ($P < 0.001$)。

B) 去勢ラット視床下部3箇を正常前葉に加えて incubate すると $24.6 \pm 3.78 \text{mg}$ であり、対照の正常ラット視床下部添加群より増加が認められた ($0.001 < P < 0.01$)。

9) 性周期の影響

陰脂膏検査により規則正しい性周期を営んでいる成熟

第7表 GTH分泌に及ぼす去勢の影響

Incubation		Bioassay	
前葉 (箇)	視床下部 (箇)	例 (群)	平均卵巣重量 mg±標準偏差
3 (未処置)	—	12	18.3±2.24
3 (去勢)	—	6	25.9±4.24
3 (未処置)	3 (未処置)	8	18.3±1.89
3 (未処置)	3 (去勢)	6	24.6±3.78

雌ラットより視床下部を摘出して雄前葉と incubate し、性周期の相によつて雌ラット視床下部のGTH分泌に及ぼす効果に差があるかを比較すると、第8表に示した如く、発情前期にある雌ラットより得た視床下部添加群では平均卵巣重量は26.6±5.84mg、発情間期視床下部添加群は18.4±3.44mgであり、両者間に有意差を認めた(0.001<P<0.01)。

第8表 GTH分泌に及ぼす性周期の影響

Incubation		Bioassay	
前葉 (箇)	視床下部 (箇)	例 (群)	平均卵巣重量 mg±標準偏差
3 (雄)	3 (雌, 発情前期)	6	26.6±5.84
3 (雄)	3 (雌, 発情間期)	6	18.4±3.44

IV 総括並びに考按

1) 視床下部組織の意義

前葉機能と視床下部との密接な関係から、視床下部組織内に前葉ホルモン分泌を刺激する mediator が存在するであろう事は当然予想され、Sulsher & Roberts¹⁷⁾ は牛腦の後視床下部の蛋白分割及び非鹼化リポイド分割にACTH分泌を促す所期の因子の存在する事を明かにし、又 Guillemin 等^{12)~14)} は視床下部組織より有効成分D Δ 分割を paperchromatography で分離し得たと報告している。然るにGTH分泌に関しては小林⁷⁾ は Sulsher & Roberts⁷⁾ の抽出分割で家兎排卵を追試したが何れも排卵を証明する事が出来なかつたと云つてゐる。著者の実験では視床下部組織内にGTH分泌を促す因子即ち mediator が存在する事を認めたが、更に視床下部と mediator との関係を調べる爲、去勢ラット、発情前期雌ラットの視床下部を incubation に用いた結果、GTH分泌に及ぼす効果が增加している事が判つた。去勢は常に去勢前葉と云う一定の組織変化とともに

機能の亢進を伴い、この現象は移植下垂体では起らず¹⁸⁾ ~²⁰⁾、下垂体莖の切断によつても認められない事²¹⁾等から、視床下部と連繫を保つてはじめて成立するものと考えられている。一方、発情前期にあつては前葉のGTH含量が最も多いと云われ²²⁾²³⁾、Everett 等²⁴⁾ はGTH分泌を促す視床下部からの刺激傳達は発情前期の午後2時と4時の間に完了する事を下垂体切除及び間腦麻酔の実験から推定しており、視床下部の acetylcholine 含量²⁵⁾¹⁶⁾ や酸素消費量²⁷⁾ もこの時期に最高値を示すと云う報告がある。従つて性ホルモンは視床下部に作用し二次的に前葉機能を調整するものである事を立証するものと考えられるが、第7,8表に示した実験成績も斯る機序の存在を支持するものであろう。

Fevold 等²⁸⁾ は家兎に醋酸銅を静注して排卵の起るのを見出し、Dury & Bradbury²⁹⁾³⁰⁾ もラットで偽妊娠の起り得る事を報告したが、その後銅塩は視床下部を介して前葉よりLHを分泌させる結果であろうとする見解が有力となり^{21)~32)}、山田²⁶⁾ は銅塩の投與により視床下部 acetylcholine 含量の増加を、笹野²⁷⁾ は酸素消費量の増加を認め、銅塩の中樞作用を推定している。著者は予め硫酸銅を静注したラット視床下部は未処置のそれに比してGTH分泌の効果の増強を確かめ、更に in vitro で前葉に直接硫酸銅を加えても効果がなかつたが、視床下部の存在の下では明らかにGTH分泌の増加を認め、又視床下部のみを incubate した medium より視床下部に硫酸銅を加えて incubate した medium に前葉刺激効果が著しかった成績から、銅塩は特異的に視床下部に作用して medium の放出の増加を来たさしめる如き効果がある爲と解され、Sawyer & Markee 等³⁴⁾ の銅塩の前葉直接刺激説と反する結果を得た。

視床下部を前半部と後半部に分けて効果を比較すると僅かに前半部により大きい傾向があつたが有意差はなく、mediator 産生部位乃至は硫酸銅の主なる作用部位を明らかに出来なかつた。

2) 後葉組織及び後葉ホルモンの意義

後葉ホルモンは視床下部の視束上核、室傍核の神経分泌細胞によつて生産され、視床下部下垂体路の神経軸索内を通つて後葉に運ばれ、そこで貯蔵・放出が行われるものであるが、後葉ホルモンの擔体と考えられる³⁵⁾ 神経分泌物即ち Gomori 陽性物質はこの神経分泌系に存在するのみならず、下垂体門脈内に侵入し、前葉にも達している所見を認め、後葉ホルモンが前葉機能を支配すると主張する報告は少くない^{36)~42)}。Saffran 等¹⁰⁾¹¹⁾ はA

CTHの mediator として後葉組織より有効物質 fraction III を分離したと述べているが、著者も後葉にはGTH分泌を促す因子が含まれている事を認め、同時に天然 oxytocin にもGTH分泌作用を認めた。然し合成 oxytocin には効果がなかつたところから、有効因子は oxytocin そのものでなく、混在する或る物質であろうと考えられる。Vasopression には効果がなかつた。これまでACTHの最も有力な mediator 候補と考えられていた vasopressin も⁴³⁾、これに結合し、或は混在する他の物質に活性があるに過ぎないと云われるようになった^{10)11)44)~46)}。之と本実験で得た oxytocin の成績と比較し興味深い。

小林⁷⁾は Hohlweg 効果に際し、下垂体門脈内に Gomori 陽性物質が増加する所見を認めたけれども oxytocin, vasopressin を家兎排卵を目標に静注したが陰性であり、加えて oxytocin は銅塩排卵を抑制するところから、むしろGTHの抑制的な mediator ではないかと述べているが、最近渡沢⁴⁷⁾は oxytocin はLTHの mediator であり、FSH, LHの mediator はそれぞれ視床下部や尿中より抽出される oxytocin 分割に含まれるが、oxytocin 作用を示さぬ polypeptide であろうと報告している。

3) Adrenergics 及び cholinergics の意義

これらの活性物質は夙に mediator と考えられて来た。Taubenhaus & Soskin²⁾ は雌ラッテ前葉を露出して acetylcholine を滴下して偽妊娠を起し、予め atropine を適用する事によつて抑制し得る事から acetylcholine 様物質がGTH分泌の刺激となると論じ、一方 Markee, Sawyer 等⁴⁸⁾⁴⁹⁾は家兎の前葉に adrenaline を注入して排卵を起し、更に交尾直前に atropine を、交尾直後に dibenamine を注射すると有意に排卵が阻止出来る事から^{50)~52)}、adrenaline が mediator であり、acetylcholine はその上位にあつて中央隆起に於て遊離し、これが下垂体門脈内に adrenaline を放出せしめるのであろうと唱えている⁵³⁾。Acetylcholine は局在ホルモンであり容易に cholinesterase で分解される爲、門脈内を運搬される mediator の役割を演じているとは考え難いとする説⁴⁸⁾⁴⁹⁾は妥当なものとする。然し視床下部の acetylcholine 代謝が性機能と密接な関係を有する事は多くの実験が認めるところであり²⁵⁾²⁶⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾、又渡沢等⁵⁶⁾⁵⁷⁾は acetylcholine が vasopressin の分泌を促してACTH分泌を、oxytocin の分泌を促してGTH分泌を刺激すると述べ、数井⁵⁸⁾は家兎に銅塩

を注射して脳に組織化学的に証明される銅顆粒は手綱核に最も著明で、その他第3脳室壁、中心灰白層、視床下部底部にも沈着しているが該部では cholinesterase の活性が組織化学的に最も強い事を報じている。著者は acetylcholine, pilocarpine には前葉を直接刺激する効果を認めず、又前葉に視床下部を加え、更にこれらの cholinergics を加えて incubate したがGTH分泌の促進は証明出来なかつた。Acetylcholine の作用は mediator に直接関係するものでなく、恐らくは神経性因子を介して関与しているものではあるまいか。

Adrenergics が mediator の性質を有するものとしては異論も多く⁷⁾⁵⁹⁾、adrenaline 説の有力な根拠の一つである dibenamine 投與による家兎排卵の抑制も、Nickerson⁶⁰⁾によれば dibenamine には抗ヒスタミン作用もあり、又投與のはじめは中樞亢奮作用を有するものであるから交感神経遮断の効果にしてはあまりにも瞬時であると批判しているし、Timiras⁶¹⁾は dibenamine の stressing な効果であると唱え、又 Erspamer & Sala⁶²⁾は dibenamine は serotonin の強力な拮抗作用がある事を述べている。著者も adrenergics には mediator としての活性は認められなかつた。Saffran 等¹¹⁾¹²⁾は adrenaline, noradrenaline を後葉より抽出したACTH分泌刺激因子に添加して前葉を incubate する事によりACTH分泌の増強されるのを認め、教室の神尾⁶³⁾もこれら catecholamine と共通の化学構造の部を有する chloramphenicol にも同様の作用がある事を報告しており、catecholamine のACTH分泌促進作用は間接的なものであつて、視床下部の mediator の放出乃至はその作用を賦活するものであろうと述べている。著者の実験で第4表に示した如く、前葉と視床下部の combined incubation に於ては adrenaline 或は noradrenaline の添加群、非添加群の間にGTH分泌効果に差はみられず、これらが視床下部より mediator の放出を促すと云う証明は得られず、ACTHの分泌とは異なる結果を得た。

以上を総括すると、前葉GTH分泌の mediator は視床下部及び後葉に存し、生理的には性ホルモンが視床下部を介して mediator の放出を調節し、実験的に投與した銅塩も特異的に視床下部より mediator を放出せしめる如き効果がある事を認めた。mediator の抽出、同定は今後の研究に俟たねばならないが、銅塩の投與、去勢などの処理は、正常未処置の視床下部に比べて効果が増加している事から、有効物質の分離に1つの手段を興え

るものとなりそうである。in vitro system で得られた成績を更に in vivo で再検討する事は、その生理的意義を一層確実にする上に必要であると思われる。

V 結 論

前葉GTH分泌の過程を検討する為、ラッテ前葉の incubation を行い、この際添加した薬物、又は組織成分が mediator としての、或は mediator の放出を促す如き効果があるか、medium 内のGTHの増加を目標に幼若ラッテ卵巢重量法で検定して次の結果を得た。

1) Adrenaline, noradrenaline, acetylcholine, pilocarpine には mediator としての効果はなかつた。

2) 視床下部組織にはGTH分泌効果が認められ、特に去勢、発情前期に於ては効果が著明であつた。視床下部の前半部と後半部を比較しても効果に有意差を証明出来なかつた。

3) 後葉組織及び天然 oxytocin はGTH分泌を促すが、合成 oxytocin, vasopressin は効果がなかつた。

4) 硫酸銅は視床下部より mediator を放出せしめてGTH分泌を促す効果があると推定される。Adrenergics, cholinergics では斯る効果を認める事が出来なかつた。

九嶋教授の御指導御校閲に深謝し、併せて終始御教示を賜つた鈴木助教授に感謝する。

尚本論文の要旨は第32回日本内分泌学会総会に於て発表した。

文 献

- 1) *Hinsey, J.C. and Markee, J.E.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 31 : 270, 1933. —2) *Taubenhaus, M. and Soskin, S.*: Endocrinol., 29 : 958, 1941. —3) *Harris, G.W.*: J. Physiol., 100 : 231, 1941. —4) *Hume, D.M.*: J. Clin. Invest., 28 : 799, 1949. —5) *Greer, M.A.*: Endocrinol., 77 : 755, 1955. —6) *Harris, G.W.*: Neural Control of Pituitary Gland. Edward Arnold., 1955. —7) 小林(隆): 第8回日産婦総会宿題報告要旨, 1956. —8) *Donovan, B.T. and Harris, G.W.*: Brit. Med. Bull., 11 : 93, 1955. —9) 渋沢: 内分泌のつどい, 協立医書出版, IX : 38, 1956. —10) *Saffran, M. and Schally, A.V.*: Can. J. Biochem. Physiol., 33 : 408, 1955. —11) *Saffran, M., Schally, A.V. and Benfey, B.G.*: Endocrinol., 57 : 439, 1955. —12)

- Guillemin, R. and Rosenberg, B.*: Endocrinol., 57 : 599, 1955. —13) *Guillemin, R., Hearn, W.R., Cheek, W.R. and Housholder, D.E.*: Fed. Proc., 15 : 84, 1956. —14) *Guillemin, R., Hearn, W.R., Cheek, W.R. and Housholder, D.E.*: Endocrinol., 68 : 488, 1957. —15) *Maddock, W.O. and Heller C.G.*: Endocrinol., 41 : 177, 1949. —16) *Barrett A.M. and Sayers, G.*: Endocrinol., 62 : 637, 1958. —17) *Sulsher, H.A. and Roberts, S.*: Endocrinol., 55 : 245, 1954. —18) *Hohlweg, W. and Junkmann, K.*: Klin. Wschr., 11 : 8, 1932. —19) *Budenandt, A.*: Wien Klin. Wschr., 47 : 897, 1933. —20) 小林(隆): 日産婦誌, 35 : 687, 1940. —21) *Westman, A. and Jacobssohn, D.*: Acta. Obst. & Gynec. Scand., 18 : 109, 1938. —22) *Smith, P.E. and Engle, E.T.*: Anat. Rec., 42 : 38, 1929. —23) *Schmidt, I.G.*: Endocrinol., 21 : 461, 1937. —24) *Everett, J.W., Sawyer, C.H. and Markee, J.E.*: Endocrinol., 44 : 234, 1949. —25) *Gitsch, E.*: Arch. Gynäk., 182 : 57, 1952. —26) 山田: 日産婦誌, 11 : 229, 1959. —27) 笹野: 日産婦誌, 11 : 835, 1959. —28) *Fevold, H.L., Hisaw, F.L. and Greep, R.O.*: Am. J. Physiol., 117 : 68, 1936. —29) *Dury, A. and Bradbury, J.T.*: J. Physiol., 135 : 587, 1942. —30) *Dury, A. and Bradbury, J. T.*: J. Physiol., 139 : 135, 1943. —31) *Brooks, C. Mc C., Beadenkopf, W.C. and Bojar, S.*: Endocrinol., 27 : 878, 1940. —32) 小林(隆): 日産婦誌, 35 : 376, 1940. —33) 小林(拓): 日産婦誌, 7 : 1087, 1955. —34) *Sawyer, C.H. and Markee, J.E.*: Endocrinol., 46 : 177, 1950. —35) *Barnett, R.J. and Greep, R.O.*: Am. J. Physiol., 167 : 569, 1951. —36) *Benoit, J. and Assenmacder, I.*: Arch. Anat. Micro., 42 : 334, 1953. —37) *Scharrer, E. and Scharrer, B.*: Handbuch der mikroskop. Anat. Mensch. Möllendorf., 6 : 953, 1954. —38) *Okada, M., Ban, T. and Kurotsu, T.*: Med. J. Osaka Univ., 6 : 365, 1954. —39) *Bargmann, W.*: Endokrinologie, 32 : 1, 1954. —40) 野田, 佐野, 中村: 日組録, 8 : 341, 1955. —41) 渋沢: 脳下垂体, 医歯薬出版, 34 : 1955. —42) *Rabl, R.*: Virchow Arch., 326 : 444, 1955. —43) *McCann, S.M. and Brobeck, J.R.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 87 : 318, 1954. —44) *Guillemin, R. and Heorn, W.R.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 89 : 365, 1955. —45) *Sayers, G.*: Fed. Proc., 15 : 162, 1956. —46) *Swingle, W.W., Brannick, L.J., Barrett, W., LeBrie, S.J. and Parlow, A.F.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91 : 223, 1956. —47) 渋沢: 内分泌と代謝, 1 : 28, 1958. —48) *Markee, J.E., Sawyer, C.H. and Hollinshead, W.H.*: Endocrinol., 38 : 345, 1946. —49) *Markee, J.E., Sawyer, C.H. and*

昭和35年2月1日

杉山

297—15

Hollinshead, W.H.: Recent Prog. Horm. Research, II : 117, 1948. —50) *Sawyer, C.H., Markee, J.E. and Everett, J.W.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76 : 670, 1949. —51) *Sawyer, C.H., Markee, J.E. and Townsend, B.F.*: Endocrinol., 44 : 18, 1949. —52) *Sawyer, C.H., Markee, J.E. and Everett, J.W.*: Endocrinol., 46 : 536, 1950. —53) *Markee, J.E., Sawyer, C.H. and Everett, J.W.*: Recent Prog. Horm. Research, VII : 139 : 1952. —54) 長野：日産婦誌，8 : 569, 1955. —55) 桑島：日産婦誌，9 : 135, 1957. —56) 渋沢，斎藤：

最新医学，10 : 2393, 1955. —57) 福田：日内分泌誌，33 : 464, 1957. —58) 数井：日産婦誌，10 : 423, 1958. —59) *Donovan, B.T. and Harris, G.W.*: J. Physiol., 132 : 577, 1956. —60) *Nickerson, M.*: Pharmacol. Rev., 1 : 27, 1949. —61) *Timiras, P.S.*: Ciba Found. Colloq. Endocrinol., IV : 177, 1952. —62) *Erspamer, V. and Sala, G.*: Brit. J. Pharmacol., 9 : 31, 1954. —63) 神尾：日産婦誌，10 : 1543, 1956.

(No. 1128 昭34・9・4 受付)