Effects of Dehydroepiandrosterone and Cortisol on Carcass and Organ Weight in Adrenalectomized Female Rats

Eturo NISHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, The University of Kanazawa,
Kanazawa, Japan (Director : Professor F. Akasu, M.D.)

Studies were made on the effects of administration of dehydroepiandrosterone (DHA) and cortisol (COL) on the weight of body, bone and muscle, and several organs in normal and adrenalectomized female rats. As a preliminary experiment DHA was given to several groups of normal and ovariectomized female albino rats for about 2 weeks, and the body weight gain and weight of organs were determined. An Occasional and relatively slight increase of body weight gain was observed as the result of DHA treatment in these groups.

In the second series of experiments, female Wistar strain rats (litter-sisters) were divided into six groups. Bilaterally total adrenalectomy was performed in 5 groups under ether anesthesia, and one per cent saline and food were supplied ad libitum. Of these adrenalectomized groups, three groups were given daily injections of desoxycorticosterone acetate (DOC) and treated with either DHA, or COL, or the combination of DHA and COL. The remaining two groups served as controls, i.e. adrenalectomized control groups treated with or without DOC, and a non-adrenalectomized normal control group.

Body weight was daily measured. Animals were killed by exsanguination under ether anesthesia, and autopsy was performed. The liver, kidney, heart, brain preputial gland and other organs were removed and weighed. After the removal of the intestinal organs, the skin and fat were removed from the muscles. The skeleton with muscles and the skin with fat were weighed, respectively, and then dried at 100°C for 48 hrs, and weighed again. Results obtained were as follows;

(1) The body weight gain was found on the average to be 41.4, 67.2, 51.6, 53.6, 18.2, and 44.8g for the groups treated with (1) DOC alone, (2) DOC+DHA, (4) DOC+DHA+COL, (5) with no steroid, and (6) for non-adrenalectomized rats, respectively. Wet and dried weights of the skeleton with muscles were 89.6 (27.0), 98.8 (30.2), 90.6 (27.8), 94.4 (29.3), 65.2 (20.1), and 91.8 (28.6)g for the groups, respectively (Figure in parentheses means dried weight of the tissue.). Administration of DHA to adrenalectomized female rats did induce an increase in body weight and in weight of both wet and dried carcasses.

(2) Absolute weight of the liver and the weight ratio of the liver to body were found to be 8.64 (5.47), 11.06 (6.37), 8.84 (5.50), 11.25 (6.65), 5.30 (4.16), and 9.56 g (5.89g%) for the groups described, respectively (The weight ratio is in parentheses.). Hypertrophy of the liver is greatest in DHA- and DHA—COL-treated groups.

(3) The weight of the kidney was higher in the DHA-treated group than in controls. No significant weight gain of the heart and brain was observed.

(4) The weights of preputial glands with or without contents were 80 (59), 135 (88), 92 (64), 169 (107), 62 (43), and 108 (78) mg for the groups, respectively (Figure in parentheses means the weight without contents.). DHA induced a remarkable hypertrophy of the preputial gland and an increase of the contents. It would seem that COL acts on the hypertrophy of the tissue synergistically with DHA in adrenalectomized animal.

(5) The myotrophic activity of DHA on the m. levator ani of castrated male rat was observed to be about 37.4% of that of testosterone propionate (TP), and DHA has about 1.7% of the activity of TP on the rat accessory sex organ.

(6) Effects of DHA on growth, on protein metabolism in the liver, and on sexual behavior in the female were discussed. (pp. 758~769)

Dehydroepiandrosterone 投与の両側副腎摘除

雌ラットの成長発育に及ぼす影響

金沢大学医学部産科婦人科学教室 (主任 赤須文男教授)

西 田 悦 郎

(昭和42年 1月27日受付)

I 緒 言

女子における全身のおよび臓器の成長発育 および 老化 については, 内分泌学的には growth hormone, thyroxin, corticosteroids, 副腎性 androgen, estrogen その他のホルモンが密接に関与していることは周知の所であるが, 副腎由来の androgen の主要分画とみなされる dehydroepiandrosterone (DHA) の女子の成長および老化に関する作用および意義についての詳細な研究は比較的乏しく, 未解明の点もかなり多い. すなわち, androgen に蛋白同化作用の存在することよりその他から副腎由来の androgen が女子の蛋白同化作用とくに思春期前期の急速な成長に重要な役割を果しており, また, 閉経後の老化と副腎性 androgen の減少とが関連性を有しているであろうことは推測はされるが, その各種副腎性 androgen についての詳細な実験, 作用機序, その分泌調節因子などについては, 今後の研究にまたれている面がすくなくない.

われわれは女子における副腎性 androgen とくに DHA の作用および意義についていくつかの検討を行なつてきているが²⁾⁻⁸⁾, DHA を雌ラットに投与した場合の体重その他臓器重量に及ぼす影響について, 副腎の有無との関連性を検討し, さらに DHA と cortisol 併用投与の影響についても考察を加えたので報告する.

II Dehydroepiandrosterone 投与の非副腎摘除雌ラット体重増加に及ぼす影響, および Dehydroepiandrosterone のいわゆる蛋白同化能について

DHA を投与した場合の雌動物の体重についてはいくつかの報告がみられるが⁸⁾⁹⁾, その結果は必ずしも一致しておらず, 軽度増加するというもの, 対照に比し著変が認められないとするものなどがある. また DHA の男化作用は testosterone などに比して極めて小さいとされている. 著者はまずこれらについて再検討する目的で正常雌ラットに DHA を投与し, その体重変化の有無を測定し, また雄ラットを使用していわゆる蛋白同化能を testosterone のそれと比較してみた.

A. DHA 投与の正常ラット体重に及ぼす影響

まず体重平均130g前後の Wistar 系成熟雌ラット10匹を2群にわけ, 実験群には DHA 水性懸濁液 2mg を毎日背部皮下に連続注射し, 毎日午前のはば一定時間に体重測定を行なつた.

なお, 飼料はラット繁殖用固型飼料 (オリエンタル NMF) と水とを自由に摂取させた.

結果は Fig. 1-1 および Table 1 に示す如くで12日間の成績では著明な変化は認められなかつた.

次で体重平均約90gの雌ラットで同様の実験を行なつたが, Fig. 1-II に示す如く15日後では DHA 投与群の体重増加やや大きい傾向がみられたが, 有意の差ではなかつた. さらに, 体重90g前後で両側卵巣を摘除し, 3週間放置し, 体重平均約170gの去勢雌ラットに2週間 DHA 1日2mg 連続投与した場合にも体重増加は認めることができなかった.

すなわち2mg程度のDHAを投与した場合は, 軽度の体重増加傾向を示す場合もあるが, 必ずしも常に一定の増加傾向を示すとは限らず, 対照と殆んど全く同様のこともしばしばであり, また卵巣の有無はこの場合とくに関係がないように思われた.

臓器重量については, 肝, 腎は体重の変化とはほぼ平行し, DHA 投与群と対照群との間に著変は認められなかつたが, 副腎重量は Table 2 に示す如く DHA 投与群では対照群に比し減少し, 胸腺重量も減少傾向を

Fig. 1. Effects of administration of DHA on the body weight gain in female rats

Table 1. Effects of administration of DHA on the body weight in female rats

Series	Group	No.	Admin. of DHA	Average Body wt. (g)		
				Initial	Finat	Gain
I. Normal Rat	DHA	5	2mg/d $\times$ 12 d	126.2	160.1	33.9
	Control	5	—	131.7	163.3	31.6
II. Normal Rat	DHA	5	2mg/d $\times$ 15 d	89.1	124.6	35.5
	Control	5	—	86.3	116.5	30.2
III. Spayed Rat	DHA	5	2mg/d $\times$ 14 d	167.2	207.2	40.0
	Control	5	—	172.8	211.6	38.8

Table 2. Effects of administration of DHA on the weight of adrenal and of thymus in female rats

Group (No.)	Body wt. (Finat)		Adrenals	Thymus
DHA (5) DHA 2mg/d $\times$ 15d	124.6 g	Absolute wt. (mg)	37.2 $\pm$ 2.2*	335.9 $\pm$ 41.7
		wt./100g of B. wt.(mg)	29.8	269.6
		Difference**	-15.1%	-19.3%
Control (5)	116.5 g	Absolute wt. (mg)	43.8 $\pm$ 1.9	416.1 $\pm$ 27.5
		wt./100g of B. wt. (mg)	37.6	357.1

* Standard error

** Difference from controls in absolute weight

示した。

これらの実験結果から DHA 投与により場合によつては体重増加傾向を認めうるが、その効果は生体の状態によつて恒常的ではなく、とくに DHA の副腎に及ぼす影響などからも、その非恒常性は副腎機能に密接に関連しているように思われた。すなわち副腎由来の steroid である DHA を副腎を有する動物に投与すれば、副腎は、直接的にまた中枢を介して影響をうけ内因性 DHA 分泌も変動し、実験条件はかなり複雑となるであろうから、DHA の真の作用を知るためには副腎を摘除した動物——理想的には DHA のみ欠除した動物——に DHA を投与してその影響を検討することが大切とみなされた。

B. Dehydroepiandrosterone のいわゆる蛋白同化能について

androgen を投与すると nitrogen balance が負となり、窒素蓄積ひいては体内蛋白量が増加するが、このいわゆる蛋白同化能 protein anabolic action の大小を知る目安としてはいくつかの方法があるが今日有効な steroid の screening を目的として頻用されているものに雄ラットのいわゆる肛門挙筋肥大作用の大小を比較する方法がある¹⁰⁾¹¹⁾。この方法は現在最もよく用いられているが、一方、肛門挙筋は androgen の protein anabolic action のみならず androgenic action にも影響され、ある steroid を投与した場合の肛門挙筋の肥大は、他の全身の骨骼筋肥大やその他の蛋白量増加とは必ずしも平行せず、また男化作用の強い steroid では骨骼筋に比し、肛門挙筋の肥大率は大きい。これらについては種々検討されているが^{12)~16)}、いわゆる肛門挙筋 *M. levator ani*¹⁷⁾ の肥大を直ちに蛋白同化能の指標とみなすのは疑義があるともされ¹⁴⁾、更には雄ラットのいわゆる '*M. levator ani*' は雌にみられぬことなどから、この名称は不適当ともいわれている¹⁵⁾。

著者もいくつかの anabolic steroids の検討において肛門挙筋肥大率が他の骨骼筋の肥大率をかなり上廻ることが多いため、蛋白同化能の指標の選定に困惑を感じることがすくなくなかつた、しかし、この肛門挙筋法は手軽であり、また現在の所、他により確立された方法もないようなので、今日頻用されており、著者もまたこの方法に基いて、DHA の蛋白同化能および蛋白同化能と男化能との比を testosterone のそれと比較してみた。なお、これらの比較に際しては、階段的に種々の量の steroid を投与し、増加曲線を求めて比較する方がより正確であると推奨されており¹⁸⁾、また、対照の steroid としては methyltestosterone が用いられることが多いが、いずれにしろ、肛門挙筋法自体必ずしも完全に蛋白同化能を表現するものではないので、本法は一応の目安をうるのによい方法とみなし、その範囲で大略の比較を行なつた。また testosterone としては testosterone propionate (TP) を使用して DHA と比較したが、TP と DHA との分子量はやや異なるから厳密な比較には同一 mol 濃度とするなど分子量と同一比の量について比較すべきであろうが、この点についても上記同様の考え方から両者同一 mg 数について比較した。

実験方法：体重平均約110gの Wistar 系同腹雄ラット25匹を去勢し、4週間放置した後、5群にわけ、うち2群を DHA 投与群とし、DHA を毎日 1 mg および 2 mg を背部皮下に7日間連続注射し、他の2群を testosterone 投与群とし、testosterone propionate (TP) を毎日 1 mg および 2 mg を同様投与し、残余の1群を対照群とし毎日ゴマ油0.1mlを投与した。steroid 投与終了後、全ラットを屠殺し、肛門挙筋、前立腺、精嚢を摘出し、それぞれ重量を測定し、各群の重量増加量を比較検討し、また肛門挙筋重量増加量と前立腺および精嚢重量増加量との比をとり、これを蛋白同化男化比 anabolic androgenic ratio として各群の値について比較し、前立腺または精嚢個々に対する比についても検討した。なお、精嚢重量については内容は排泄の程度により変動するが、内容を除去した精嚢壁は菲薄であり、その重量を比較するよりは内容を含んだまま重量を測定した方が、男化能の指標としては、より適当とみなされたので、内容を含んだままの重量を測定し比較した。

実験成績：得られた結果は Table 3 に示す如くであつた。なお DHA 1mg 投与群では副性器および肛門筋重量が対照群に比し著変がみられなかつたので省略し、DHA および TP 投与群のうち 2 mg 投与群について比較した。

その結果 DHA 投与により精嚢重量は平均3.2mgの増加で1.11倍に肥大、前立腺は 2.0mg の増加で同様

Table 3. Effects of DHA and testosterone propionate on levator ani and accessory sexual organs in castrated male rats

Group (No.)	Absolute Weight (mg)				Ratio to Controls			
	Levator ani	Vesicula seminal.	Prostata	Ves.sem. + Prost.	Lev. ani.	Vesic. sem.	Prost.	Ves.sem. + Prost.
DHA(5) 2mg/d × 7d	43.8 ±2.0*	32.5 ±4.4	12.8 ±2.0	45.3 ±3.4	1.84	1.11	1.19	1.13
T.P.(5) 2mg/d × 7d	77.3 ±3.3	296.3 ±39.6	44.3 ±3.8	340.6 ±42.6	3.25	10.11	4.10	8.49
Control (5)	23.8 ±0.9	29.3 ±6.4	10.8 ±1.3	40.1 ±6.4	1.00	1.00	1.00	1.00

	Gain of Weight (mg)				DHA/TP(%)		Anab.-Androg.-Ratio		
	Lev. ani	Vesic. sem.	Prost.	Ves.sem. + Prost.	Lev. ani	Ves.sem. + Prost.	L. ani / V. sem.	L. ani / Prost.	L. ani / V.S. + P.
DHA	20.0	3.2	2.0	5.2	37.4	1.7	6.25	10.00	3.85
TP	53.5	267.0	33.5	300.0	100.0	100.0	0.20	1.60	0.18

* Standard error

1.19倍とごくわずかししか増大しないのに比し、肛門挙筋重量は平均 20.0mg 増加し、1.84倍とかなりの増大を示した。これを TP 投与群において、精囊および前立腺がそれぞれ10.11および4.10倍と著しく肥大し、それに比し肛門挙筋重量増加が3.25倍に止つたのと比較すると、DHA は男化能が極めて小さく、蛋白同化能は比較的大きいといえる。TP 投与による重量増加量を100%として DHA のそれと比較してみると、DHA の肛門挙筋肥大能いわば蛋白同化能は TP の平均 37.4% であり、その副性器肥大能いわば男化能は TP のわずか1.7%にすぎない。また本実験条件における anab.-androg.-ratio を比較してみると DHA のそれは3.85であり TP の0.18に比し、約21倍の強さとなり、DHA は男化能が極めて小さく、蛋白同化能のかなり強い natural steroid といえることができる。

C. 考察および小括

蛋白同化能の検討として肛門挙筋法から得られた詳細な数値自体が、全身的蛋白同化能の指標として有する意義については、厳密な意味では種々問題点もあると思われるが、その定性的または大略の目安としての蛋白同化能の指標という点では意義のあるものとみなされる。上記実験からも DHA がその男化能に比してかなりの蛋白同化能を有していることが確認された。なお、この様に蛋白同化能がかなり強く、男化能の極めて小さい steroid が女子においてかなり多量分泌されることは、とくに女子の蛋白同化や成長の面からみても極めて好都合のことといえよう。

また、この様な steroid を投与した際には被検動物の体重が増加するのが妥当と思われるが、実際の実験成績では必ずしも恒常的に増加を示すとは限らず、著変の認められないこともしばしばあつた。

副腎皮質からは、いわば catabolic steroid として corticosteroids が分泌されているが、これは anabolic steroid としての DHA その他副腎性 androgen とは時には拮抗的に作用するとみなされ、また一般にある内分泌腺より分泌されるホルモンを体外より投与した場合は必ずその内分泌臓器の機能は影響をうけるから、DHA を投与した場合も副腎からの内因性 DHA や corticosteroids の分泌は何らかの影響をうけるものとみなされる。従つて副腎を有する動物に DHA を投与した場合には、その時の副腎の状態により種々の反応が起り、その実験条件はかなり複雑になり、現れた結果は必ずしも常に DHA の直接的作用を表現

しているとは限らないといえよう。

著者は実験条件をより簡明にする目的で両側副腎を摘除した後 DHA を投与し、その体重および各種臓器重量の変化について検討した。

またその場合の corticosteroids との相互的作用を検討する目的で cortisol を併用投与してその影響を比較検討した。

III Dehydroepiandrosterone および Cortisol 投与の両側副腎摘除雌ラット体重、肝、腎その他臓器の重量に及ぼす影響

上記の如く、DHA および cortisol が雌ラットの成長に及ぼす影響を検討する目的で、実験条件の複雑化を防ぐため両側副腎摘除ラットに DHA および cortisol を投与して検討を加えた。

A. 実験方法

体重平均110g前後の1腹6～7匹ずつの5群より成る同腹雌ラットを使用して実験を行なった。この同腹ラットを6群(1群5匹)に分け、そのうち5群を ether 麻酔下に腹臥位に固定し側腹部より両側副腎を摘除し、感染予防の目的で penicillin 10⁴単位1回注射し、飼育には 1% NaCl 水溶液および固型飼料(ラット繁殖用オリエンタル NMF)を自由に摂取せしめた。

第1群は desoxycorticosterone acetate (DOC) を1日0.25mgを背部皮下に注射し、DOC 単独投与群とし、第2群は1日 DOC 0.25mg および DHA 2.0mg を投与し DHA 投与群とし、第3群は1日 DOC 0.25mg および cortisol (COL) 0.25mg 投与し COL 投与群とし、第4群は1日 DOC 0.25mg, DHA 2.0mg および COL 0.25mg を投与し、DHA+COL 混合投与群とし、第5群は steroid を投与せず steroid 非投与副腎摘除対照群(なおこの群のみは3匹追加し8匹)とした。なお、副腎を摘除しなかつた群を非副腎摘除対照群とした。

体重は毎日午前10時頃のほぼ一定時間に測定し第14日目までの体重曲線について各群比較検討し、その後 ether 麻酔下に心穿刺により脱血死せしめて屠殺した。屠殺後、肝・腎その他臓器を摘出し、周囲の脂肪組織などを除去した後、重量測定までの間、生理的食塩水に浸した濾紙間にはさみ水分の蒸発を防ぎ、できるだけ早い時期に重量測定を行なった。また、内臓および脳を除去した身体の重量、および更にそれらから皮

Table 4. Effects of administration of DHA and cortisol on the body weight in the adrenalectomized female rats

Group		Average Body Weight (g)			Ratio in Gain
		Initial	Final**	Gain	
1	DOC	112.8±3.7*	154.2±3.1	41.4±2.4	1.00
2	DOC+DHA	106.8±4.7	174.0±6.6	67.2±3.4	1.62
3	DOC+COL	105.4±4.4	157.0±6.1	51.6±2.6	1.24
4	DOC+DHA+COL	112.2±4.4	165.8±1.9	53.6±3.7	1.30
5	1% NaCl alone	104.2±2.5	122.4±6.5	18.2±2.1	0.44
6	Non-adrenalect. Rat	110.6±6.1	159.4±6.2	48.8±2.3	1.18

DOC 0.25mg/d

DHA 2mg/d

COL 0.25mg/d

No. of rats : 5 in each group

* Standard error

** 14th day after the start of the injection

*** Ratio of the gain in each group to that in DOC-group

膚・脂肪を除去し、骨・筋肉のみとしたものの湿一および乾燥一重量について検討を加えた。

なお乾燥は100℃で48時間行なつた。また、100℃48時間の骨・筋乾燥重量の平均 (mg まで測定) を100.00%とすると24時間の値は102.61%, 72時間の値は99.62%であつた。

B. 実験成績

1. 体重に及ぼす影響

DHA および COL 投与の両側副腎摘除雌ラットの体重に及ぼす影響として前記各群の14日目までの体重増加を示すと Table 4 および Fig. 2 の如くであつた。

すなわち、副腎摘除ラットを 1% NaCl のみで飼育すると延命はするが体重の増加は極めて悪く、10日ないし2週間目に8匹の中2匹死亡し、この群の体重増加量は平均18.2gにすぎなかつたが、これに DOC を単独投与すると、かなり重量増加率は

Fig. 2. Effects of administration of DHA and cortisol on the body weight gain in the adrenalectomized female rats

Table 5. Effects of DHA and cortisol on the wet and dry weight of tissues in the adrenalectomized female rats

Group			Body Wt. at the Sacrifice	Wet Weight			Dry Weight	
				Bone & Muscle	Skin & Fat	Intestine & Brain	Bone & Muscle	Skin & Fat
1. DOC	a	Absolute wt. (g)	157.8	89.6	26.8	41.4	27.0	9.8
	b	Standard Error (g)	3.3	2.7	0.8	—	0.6	—
	c	%*	100.0	56.8	17.0	26.2	(30.1)**	(36.4)
2. DOC+DHA	a	Absolute wt. (g)	173.6	98.8	28.6	46.2	30.2	11.0
	b	S.E. (g)	5.2	2.5	0.7	—	0.4	—
	c	%	100.0	56.9	16.5	26.6	(30.6)	38.4
3. DOC+COL	a	Absolute wt. (g)	160.6	90.6	26.4	43.6	27.8	9.2
	b	S.E. (g)	3.4	2.2	1.1	—	0.5	—
	c	%	100.0	56.4	16.4	27.1	(30.7)	(34.8)
4. DOC+DHA +COL	a	Absolute wt. (g)	169.2	94.4	27.6	47.2	29.3	10.2
	b	S.E. (g)	3.6	1.3	2.2	—	0.6	—
	c	%	100.0	55.8	16.3	27.9	(31.0)	(36.8)
5. 1% NaCl alone	a	Absolute wt. (g)	127.6	65.2	23.8	38.6	20.1	9.4
	b	S.E. (g)	4.9	2.5	2.0	—	0.4	—
	c	%	100.0	51.1	18.6	30.3	(30.8)	(39.4)
6. Nonadrenal- ectomized Rats	a	Absolute wt. (g)	162.2	91.8	25.2	45.2	28.6	10.0
	b	S.E. (g)	6.4	3.4	1.3	—	0.8	—
	c	%	100.0	56.6	15.5	27.9	(31.2)	(39.6)

* Per cent of the wet weight of tissues to the body weight

** Figure in parentheses means the per cent of the dry weight to the wet weight

改善され体重増加量は平均41.4 g となつた。これに DHA を追加投与するとその成長度は極めて著しく増大し2週間の体重増加量は平均67.2 g で、DOC 単独投与群の1.6倍の増加量を示し、また副腎を摘除しなかつた正常ラットの群の平均48.8 g をもはるかに越える体重増加を示した、また、COL+DOC 群では体重増加量の平均値は 51.6 g で、DOC 単独投与群を上廻る値を示した。これは、cortisol が全く欠乏している状態よりも適量存在している方が成長に望ましくことを示すものと思われる、cortisol の過量は catabolic に作用するとしてもその適量は一当然のこととも考えられるが——成長の面で結果的に anabolic に作用していることを意味しているものとみなされる。また、DHA+COL+DOC 群ではその増加量は平均53.6 g であつたが、このことは DHA 投与により、強く増大した組織が COL の作用で、いわば balance のとれ

た成長をすることを意味しているのではないかと考えられ、正常の発育には DHA と COL との相互の作用が必要であることを示唆していると思われた。

2. 骨・筋および皮膚・脂肪の湿および乾燥重量に及ぼす影響

DHA および COL 投与が両側副腎摘除雌ラットの骨・筋、皮膚・脂肪の湿一および乾燥一重量に及ぼす影響は Table 5 および Fig. 3 に示す如くであつた。

各群の屠殺時体重は、前記の体重増加傾向と同様であり、また骨・筋湿重量は、DOC 投与群、DHA 投与群、COL 投与群、DHA+COL 投与群、steroid 非投与群、および副腎非摘除対照群ではそれぞれ平均 89.6, 98.8, 90.6, 94.4, 65.2, および91.8 g と、体重同様 DHA 投与群では DOC 単独投与対照群に比し明らかに骨および筋の肥大増殖がみられ、また乾燥重量においても各群それぞれ平均27.0, 30.2, 27.8, 29.3, 20.1, および 28.6 g と DHA 投与群において明らかな重量増大がみられた。その他の群においても体重増加と同様の傾向を示した。また、骨・筋の体重に対する比率は各群ともほぼ同一で平均56~57%を占めたが、steroid 非投与群では51%とやや減少を示した。骨・筋乾燥重量の湿重量に対する比率は各群とも平均30~31%であり、すなわち、骨・筋の水分量は約70%であつた。皮膚および皮下脂肪など脂肪組織の湿重量の各群の平均はそれぞれ26.8, 28.6, 26.4, 27.6, 23.8および25.2 g であり、体重の増加と同様傾向を示し、それらの乾燥重量も湿重量と同様傾向であつた。これらのことは両側副腎摘除ラットに DHA を投与した際にみられる発育促進は、身体各部分が2, 3臓器を除いてほぼ balance を保つて発育することを意味しており、また異常な水分蓄留や脂肪過多の起らないことを示している。

3. 肝・腎・包皮腺その他臓器重量に及ぼす影響

DHA および COL 投与の両側副腎摘除雌ラットの2, 3の臓器重量に及ぼす影響は Table 6 および Fig. 4

Fig. 3. Effects of DHA and cortisol on the wet and dry weight of tissues in the adrenalectomized female rats

に示す如くであり、肝重量は DOC 投与群, DHA 投与群, COL 投与群, DHA+COL 投与群, steroid 非投与群, および副腎非摘除群ではそれぞれ平均 8.64, 11.06, 8.84, 11.25, 5.30 および 9.56 g であり, DHA 投与群および DHA+COL 群では著明な肝重量の増加が認められ, また steroid 非投与群の肝重量は著しく減少していた. なお肝重量の体重 100 g 当りの比重量も各群平均それぞれ 5.47, 6.37, 5.50, 6.65, 4.16, および 5.89 g と同様の变化を示した. このことは, 副腎摘除や DHA 投与により, まず肝に変化が起り, その蛋白合成ないし代謝機序の変化に次で全身各組織の蛋白代謝が変化することを示唆しているものとみなされる.

腎重量は各群それぞれ平均 1.46, 1.56, 1.42, 1.57, 1.10 および 1.48 g で, 肝重量同様, DHA 投与群および DHA+COL 投与群において重量増加がみられたが, 体重に対する比重量には著変がみられなかつた.

心重量は各群平均それぞれ 567, 573, 559, 559, 387 および 558 mg で, steroid 非投与群に減少がみられる他は各群に著明な差は認められなかつた. 脳重量もまた同様 steroid 非投与群以外は著差はみられなかつた.

Table 6. Effects of DHA and cortisol on the weight of organs in the adrenalectomized female rats

Group	Organ	Liver	Kidney	Heart	Brain	Preputial Gland	
						with Contents	without Contents
1. DOC (Control)	a Average Absolute wt. (mg)	8637	1459	565	1598	80.0	58.8
	b Standard Error (mg)	311	55	—	—	1.6	1.1
	c Wt./100g of Body wt. (mg)	5473	925	358	1013	50.7	37.3
	d Difference from DOC-group* (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2. DOC + DHA	a Aver. Absol. wt. (mg)	11064	1557	573	1685	135.4	87.8
	b S.E. (mg)	479	44	—	—	12.9	9.4
	c Wt./100g of Body Wt. (mg)	6373	902	330	971	78.0	50.8
	d Difference from DOC-group (%)	+28.1	+6.7	+1.4	+5.4	+69.3	+49.3
3. DOC + COL	a Aver. Absol. Wt. (mg)	8836	1417	559	1617	91.8	64.2
	b S.E. (mg)	305	28	—	—	10.1	4.7
	c Wt./100g of Body Wt. (mg)	5502	882	348	1007	57.2	40.0
	d Difference from DOC-group (%)	+2.3	-2.9	-1.1	+1.2	+14.8	+9.2
4. DOC + DHA + COL	a Aver. Absol. Wt. (mg)	11245	1571	559	1668	169.0	107.4
	b S.E. (mg)	288	31	—	—	9.8	6.4
	c Wt./100g of Body Wt. (mg)	6646	928	330	986	99.9	63.5
	d Difference from DOC-group (%)	+30.2	+7.7	-1.1	+4.4	+1113	+82.7
5. 1% NaCl alone	a Aver. Absol. Wt. (mg)	5302	1095	387	1429	61.8	43.2
	b S.E. (mg)	465	64	—	—	8.6	7.6
	c Wt./100g of Body Wt. (mg)	4155	858	303	1120	48.4	33.9
	d Difference from DOC-group (%)	-38.6	-24.9	-31.5	-10.6	-22.7	-26.5
6. Non-adrenal-ectomized Rats	a Aver. Absol. Wt. (mg)	9556	1478	558	1623	108.0	78.4
	b S.E. (mg)	395	41	—	—	4.3	2.8
	c Wt./100g of Body Wt. (mg)	5891	911	344	1001	66.6	48.3
	d Difference from DOC-group (%)	+10.6	+1.3	-1.2	+1.6	+35.0	+33.3

* Difference from DOC-group in absolute weight

Fig. 4. Effects of DHA and cortisol on the weight of organs in the adrenalectomized female rats

DHA 投与による肝および腎の肥大は DHA の蛋白同化作用の現れとみなすことができ、また、生体内における生理的状態での蛋白同化および異化に DHA および COL が密接に関与してもとみなされる。

包皮腺 preputial gland 重量は、内容を含んだ全重量は各群それぞれ平均 80, 135, 92, 169, 62 および 108mg であり、また内容を除去した重量はそれぞれ平均 59, 88, 64, 107, 43 および 78mg であり、いずれも DHA 投与群では著明に包皮腺は肥大し、内容も増大し、DHA に COL を添加した群では更に増大する傾向が認められた。また COL 投与群でも DOC 単独投与対照群よりも重量増大傾向を示した。steroid 非投与群では減少した。このことは DHA の雌ラットの性的な面に及ぼす作用の重要な一つといえ、ひいては副腎が種族保存の面でも間接的に重要な作用を果していることを示す一証左ともいえる。

V 考 察

生体の成長発育および老化は、内分泌学的観点からは勿論、一般的にみても強いホルモンの control 下にあるといつて過言でないであろう。全身の殆んど細胞は、神経細胞や卵子など一部のものを除いては、常に新たに再生され、いわばたえず新しい細胞と交代しているとされるが、その再生の状態は完全に同一ではなく、漸次加齢および老化 (aging) の不可逆的な一路をたどる。現在この不可逆的な老化を停止あるいは可逆的にする決定的な方法はみられないが、これを支配するものの一つにホルモンがあることは誤りないようであるから、これら aging の内分泌学的考究は将来、再生しえない細胞は別として、一般の細胞の aging の不可逆性を変化せしめる可能性をも含んでいるといえよう。

これら成長発育老化に密接に関与する種々のホルモンの内著者は女子副腎からも多量に分泌されるいわゆる副腎性 androgen とくに DHA についていくつかの考察を加えてきている^{2)~7)}。

DHA は直接副腎より多量に分泌され、遊離 free の形で分泌されるが、近年硫酸基と結合した sulphate

として水溶性のいわゆる結合型 conjugate form としても分泌するとされ、その作用および意義が注目をあびてきている。

DHA の生理学的意義については、他の steroids すなわち androsterone, etiocholanolone, testosterone さらに最近では estriol などの重要な precursor として注目されているが、また著者の本編の実験その他の如く、かなりの蛋白同化作用や性機能に対する諸作用を有しており、女子における骨・筋の発育代謝、正常な性機能の維持、外陰・陰毛の発育、性的行動などに DHA や副腎性 androgen が密接に重要な役割を果たしている。

一般的にひとつの steroid hormone を投与した場合、現れた作用が、投与 steroid 自身の作用によるものかそれともそれより convert された steroid の作用によるものかを決定することは、生体内での steroid hormone の中間代謝産物 metabolite が完全に分つていない今日必ずしも容易でないこともすくなくない。すなわち現在未知の、作用のより強い物質が metabolite として血中または組織中に将来見出される可能性もあり、また desoxycorticosterone と aldosterone との関係の様に新しい有効 steroid が将来更に見出されるかも知れない。

従つて、投与された steroid が最終的に細胞内でどのような形で物質代謝に関与しているのかその作用機序の殆んど全く未解明の現段階では、ある steroid を投与して現れる現象をもつてその steroid の作用とみなすことは、その範囲の決定の問題はあるとしても、止むをえないことであろう。

生体内および尿中に見出される steroid 代謝産物は近年ますますその数は激増しており、将来はさらに複雑詳細になるものとみなされるが、それらのいずれが生体内で有効でいずれが無効かを決定することは見方によつては不可能とさえいえるように思われる。すなわち、steroid は一般にそれぞれいくつかのいわば多面的な性質や作用を有しており、単純に 1, 2 の作用の強弱の比較によつて強い方がより重要と決定するのは生体の本来の姿を見誤る危険性を多く含んでいるのではなからうか。

考え様によつては生体は無駄なことは一切しておらず、生体内のすべての物質はそれぞれ意義を有しており、作用の弱い物質はそれなりに他の面で特色を有し、またある場合には作用が微弱あるいは緩和であることが生体にとつて極めて有用であることも多いとみなすことができる。たとえば estradiol および estrone の単なる代謝終末産物としてその意義を殆んど無視されていた estriol が近年女子にとつて大切な steroid であると認識され注目されてきたことも、この様な意味で steroid hormone の研究に多くの教訓を与えているように思われる。周知の如く estradiol の作用はかなり強く、月経周期において子宮内膜を急速に再生せしめるが、一方その急激な内膜細胞増殖作用は時として内膜の異常増殖を起させ、また癌を promote することがある。すなわち、生体にとつては単に強力、急激な作用を有するもののみが大切なのではないと考えられる。

これらを DHA について考察すると、DHA 投与時に現れる作用は、一面では対称的である cortisol の作用に比すると微弱であり、いわば緩徐な作用の現れ方をするが、このことも生理学的観点からみれば一応首肯しうるように思われる。すなわち、cortisol は突然の激しい stress に対して速やかに反応し、生体内の状態を急速に変じて stress に対処し、自己防衛しなければならないが、一方、DHA は蛋白同化および性機能面においても、短時間内の急激な作用は必要でなく、急激な異常増殖を起すことなく、徐々に着実に正常状態へ回復あるいはさらに成長することが重要と考えられ、DHA はその目的によく適合した steroid とみなされ、場合によつてはその balance において cortisol の作用を control している感もある。

DHA に由来するいわゆる副腎性 androgen には androsterone, etiocholanolone また testosterone など種々のものが含まれるが、これらはそれぞれ個々の作用を有しており、単純にこれらのうちいずれか 1 つのみあれば他は全く不用であるとか、それらのうちいずれが最も重要かということの論議は、前述のような観点からも必ずしも容易ではなく、すくなくとも数種類のものがそれぞれの特徴を発揮しながら、成長や aging に関与しているものと考えるのが妥当と思われる。同様に本実験の様に DHA を投与した場合に現れる変化も最後まで DHA として作用しているのか convert された他 steroid が現れている作用なのかを

断定することは必ずしも容易でなく、このことは未発見の metabolite を仮定すればすべての steroid 投与実験についていえることであり、従つて現れた作用を総合して投与された DHA の作用ひいては内因性 DHA も同様の作用を有するとみなすのも、生体という広い観点からみれば一応適当と考えられる。

なお、極めて仮説的ではあるが、steroid 代謝において、全 steroid を (1)内分泌臓器より直接分泌され一部尿中に排泄されるまでそのままの形を保っているもの、(2)分泌されるが尿中に現れないもの、(3)尿中には存在するが分泌されないもの、(4)分泌・排泄されない中間代謝産物群の4群に分類したとすると、(1)の直接分泌され尿中に排泄される群すなわちすくなくとも一部は分泌された原形のまま生体内を循環して尿中に排泄される estradiol, estrone, dehydroepiandrosterone その他の steroid はすべて一般的に生体に重要な作用を有し、その他の群では重要なものと比較的そうでないものが混在しているように思われる。

また前記の様に DHA に由来する steroids のうち DHA を含めて大部分のものがいわゆる副腎性「男性ホルモン」adrenal 'androgen' として一括されているが、この名称はある場合には理解をたすけるかも知れないが、この群の steroid の中には DHA のように男化作用が極めて弱く anabolic 作用のかなりあるものもあり、またその他いくつかの作用を示す steroid もある。従つてこれらを 'androgen' と呼ぶのは必ずしも適当でないように思われ、また女性にも「男性ホルモン」がかなり多量(男性の約2/3)あるというような表現もいわば矛盾した表現であり、赤須¹⁹⁾の強調するように男性ホルモンという表現によつて研究面でも無意識的に偏見されている面もすくなくない。

従つて各 steroid の構造の明らかな今日、すくなくとも研究面では構造的特徴たとえば C₁₉ steroid などという表現で分類するのが好ましいと考える。

DHA 投与により両側副腎摘除雌ラットの体重は増加したが、このことはヒトにおいても同様とみなしうるであろう。ただヒトでは性的成熟後は肉体的発育はかなり程度を減ずるが、ラットでは性的成熟後も肉体的発育が続き、性周期発来時の3倍前後の体重まで成長発育する。これは成長ホルモン、副腎性 androgen、性腺由来ホルモンその他の相互の関連性の相違によるものであろう。このように成長という1つの目標に種々の諸要素が作用しあい調節しあっているわけであるが、これら副腎性 androgen と他ホルモンとの関連性および成長発育との関係については、比較内分泌学的考察と共にさらに追究すべき多くの問題を含んでいる。なお、本実験成績からも DHA の分泌減少ないし欠除が老化に結びつくことは容易に推測され、老化の問題にも DHA は重要な意義を有するものとみなされる。

IV 総 括

副腎より多量に分泌される Dehydroepiandrosterone (DHA) ひいては副腎性 androgen が女子の成長発育または老化に及ぼす作用を推知する目的で、DHA を雌ラットに投与し、その成長発育、臓器重量変化などを検討し、副腎の有無、cortisol (COL) 添加の影響などについて種々検討した。

(1) 正常雌ラットに DHA 1日2mg 2週間投与した結果では、対照群に比しやや体重増加が著しい傾向の認められる場合もあるが、殆んど全く著変のない場合もあり一定せず、また去勢ラットでも同様の結果が得られた。DHA 投与群では対照群に比し、副腎および胸腺重量の減少が認められた。

(2) 同腹雌ラットを両側副腎摘除後 desoxycorticosterone acetate (DOC) を投与して延命せしめ、これに DHA を投与した結果、対照群に比し著しい体重増加を示し、その骨・筋の湿、乾燥重量も同様の結果を示した。

すなわち、(1) DOC 単独投与群、(2) DHA 投与群、(3) COL 投与群、(4) DHA+COL 投与群、(5) steroid 非投与群、および(6)副腎非摘除対照群の体重増加量はそれぞれ平均41.4, 67.2, 51.6, 53.6, 18.2, および48.8gであり、DHA 投与群に著しい体重増加が認められた。また、骨・筋湿重量は各群平均それぞれ89.6, 98.8, 90.6, 94.4, 65.2, および91.8gであり、乾燥重量においてはそれぞれ27.0, 30.2, 27.8, 29.3, 20.1, および28.6gであり、DHA 投与群では対照群に比し明らかな骨・筋の肥大増殖がみられた。

(3) 肝実重量は各群それぞれ平均8.64, 11.06, 8.84, 11.25, 5.30および9.56gであり、体重100g当り

の重量はそれぞれ5.47, 6.37, 5.50, 6.65, 4.16および5.89gであり、肝実重量、比重量共に DHA 投与群および DHA+COL 投与群において著明な増加が認められ、また DHA に COL を添加投与することにより有意差ではないが肝重量がやや増加する傾向がみられ、肝の正常な発育および肝における protein anabolism に DHA と COL との相互の作用が重要であることが示唆された。

(4) 腎重量も DHA 投与群および DHA+COL 投与群において重量増加がみられたが、体重に対する比重量には著変が認められなかった。

また、心、脳重量には steroid 非投与群以外は著差がみられなかった。

(5) 包皮腺重量は内容を含んだ全重量は各群それぞれ平均80, 135, 92, 169, 62および108mgであり、また内容を除去した重量はそれぞれ59, 88, 64, 107, 43および78mgであり、いずれも DHA および DHA+COL 投与群に著明な肥大が認められ、とくに DHA に COL を添加することにより著しく増大する傾向が認められた。

(6) 雄ラット肛門挙筋肥大で表した DHA のいわゆる蛋白同化能は testosterone propionate (TP) の平均37.4%であるのに比し、男化能は TP のわずか1.7%にすぎず、本実験条件における DHA の anabolic androgenic ratio は TP の約21倍であった。

(7) 以上の結果から DHA は他 steroid の precursor であるのみならず、かなりの anabolic 作用を有し、その作用は緩徐ではあるが、生体の代謝に COL と共に重要な作用を営み、また性的にも密接な関連性を有することが確認され、これらから女子の成長発育および sexual behavior にも DHA は直接的間接的に重要な役割を果たしているであろうことが推測され、それらについて種々考察が加えられた。

終始御懇篤な御指導と御鞭撻並びに御校閲を賜わった恩師赤須文男教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) KOCHAKIAN, C.D. : Endocrinology, 21 : 750, (1937). (1964).
- 2) 赤須文男 : 産婦の世界, 16 : 365, (1964).
- 3) 赤須文男 : 産婦治療, 9 : 45, (1964).
- 4) 西田悦郎 : 日産婦誌, 15 : 1151, (1963).
- 5) 西田悦郎 : 日産婦誌, 18 : 285, (1966).
- 6) 西田悦郎 : 日産婦誌, 18 : 383, (1966).
- 7) 西田悦郎 : 日産婦誌, 18 : 1275, (1966).
- 8) KORENCHEVSKY, V. & M. DENNISON : Biochem. J., 30 : 1514, 1936.
- 9) VARON, H.H. & J.J. CHRISTIAN : Endocrinology, 72 : 210, (1963).
- 10) EISENBERG, E. & G.S. GORDAN : J. Pharmacol. Exp. Ther., 99 : 38, (1950).
- 11) HERSCHBERGER, L.G., E.G. SHIPLEY & R.K. MEYER : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 83 : 175, (1953).
- 12) SCOW, R.O. Endocrinology, 51 : 42, (1952).
- 13) SCOW, R.O. & S.N. HAGAN : Endocrinology, 60 : 273, (1957).
- 14) NIMNI, M.E. & E. GEIGER : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 94 : 606, (1957).
- 15) HAYES K.J. : ACTA ENDOCR., 48 : 337, (1965).
- 16) KOCHAKIAN, C.D., G. TILLOTSON, J. AUSTIN, E. DOUGHERTY, V. HAAG & R. COALSON : Endocrinology, 58 : 315, (1956).
- 17) GREENE, E.C. : Anatomy of the Rat, (1935), p. 79, p. 102, Amer. Philos. Soc., Phil.
- 18) 小林隆, 木下国昭, 小菅庸二 : 内分泌と代謝, 3 : 300, (1962).
- 19) 赤須文男 : 内分泌と代謝, 3 : 293, (1962).