Androgen が成熟雌側白鼠卵巢機能に及ぼす影響

日本医科大学付属第二医院産婦人科教室 (主任 三谷茂教授)

柏 原 正 和

Masakazu Kasiwabara

結 言

Parabiose 白鼠の相互ホルモンの移行に関する研究の一端として本研究がなされたものである。近時 Androgen が女性の体内に於ても分泌し循環されている事が明らかとなった。

Androgen はその化学的研究に於て、近時化学的構造の解明されるに及び Androgen 製剤も比較的容易に合成されるに至つた。一方その生理作用についても詳細にわたる研究がなされ、臨床的に於ても多方面で使用され、効果をあげつゝある。

Androgen が男性生理に於て大きな役割を演ずる事は言を俟たない事である。女性の体内に於ても Androgen は分泌されており、女性生理に何等かの役割を演じている。女性に於て Androgen の分泌臓器は現在卵巢及び副腎と考えられている。Androgen の生理学的作用として女性生理に関係のある研究は大いに進歩し、産婦人科領域に於ても現在各方面にわたつてその製剤が使用されている。Androgen 分泌異常特に過剰分泌によつて起る男性化現象は、婦人科学に於て現在多方面にわたり検討されているが、その作用機序の不明なること並びに効果に於て各個体に適確な成績が得られていない事は甚だ遺憾とする所である。即ち女性の体内に於ける Androgen の生物学的作用は未だ不明の点が多く、その解明は現在の急務である。私はわが教室に於けるホルモン作用の研究のうち Androgen の生物学的作用を研究する目的を以て、特に卵巢機能に関する事を中心とした実験的研究を行つた。

その実験方法として、白鼠 Parabiose (以下 P. と略す) 法を使用して行つた。

昭和 26 年以降当教室に於て、P. 法を用いて各種ホルモンにつき研究発表してきた^{(1),(2),(3)}、この方法によつて私の研究も製剤としての Androgen のみでなく、睾丸その他雄性体より分泌される Androgen をそのまゝ活用出来る特徴を生かす為、この Parabiose 法を試みた。

実験は成熟雄雌の組合せによる P. 実験を行い、次で去勢雄と成熟雌の P. を作り、その去勢雄に各種の

Androgen を投与し相手側の成熟雌の卵巢機能について検索を行つた。

尚 P. 実験に先だつて、製剤としての Androgen を成熟雌に投与して、一定日後の卵巢機能をも検索して、本実験の基礎的対照研究とした。

第 1 編 本研究の基礎的実験

各種 Androgen 投与による成熟雌の影響

第 1 章 実験要旨

Androgen が成熟雌白鼠の卵巢機能に及ぼす影響を知る第 1 の実験として Androgen の一定量を成熟雌白鼠に投与 (注射) して一定日後、その白鼠の卵巢機能を検索した。

1) 卵巢機能としては ① 腔脂膏による性周期の逐日的変化、② 卵巢の組織形態学的検査について検索を行つた。

而してこれによつて得た実験成績を、本研究の P. 実験によつて得た成績として、比較検討する基礎的実験とした。

2) Androgen は Androsterone と Testosterone の 2 種類を撰択した。

Androsterone (以下 A.S. と略す) は帝国臓器研究室より提供された結晶を精製植物油に溶解し、その濃度は 10 mg/cc とした。Testosterone は Enarmon 油溶液 Testosterone Propionate (以下 T.P. と略す) 10 mg/cc を使用した。

投与量は A.S., T.P. 共に 0.5 mg, 1 mg, 5 mg に分けた。

投与期間は各量共に隔日 5 回 (10 日間) 及び 10 回 (20 日間) 行つた。

投与法は筋肉内注射を行つた。白鼠大腿筋肉内に斜に深く注射針を刺し (1 cm 以上) 注射後、注射液の漏出を防ぐべく留意した。実験白鼠は 1 群を 5 匹とした。

3) 性周期は、腔脂膏検査により、小山、中尾の法⁽⁴⁾で分類した。

4) 卵巢の検索は Androgen 注射後一定期間後白鼠を断頭屠殺、開腹して両側卵巢を周囲組織 (特に脂

肪組織), 卵管を分離して剔出し, 10% ホルマリン溶液中に固定した。

固定後剔出卵巢はパラフィン包埋し, 10 μ 連続切片を作成し, ヘマトキシリン・エオジン重染色を施した。

第2章 実験成績

実験材料として白鼠を使用した理由は

- 1) 白鼠の生理的諸現象が人類に非常に近い動物である。
- 2) P. 実験動物として, 白鼠が最も適合している。
- 3) 白鼠の雌性周期は短時日に循環しその腔脂膏検査は簡便であり, 判定は容易である。又その所見より卵巢機能を推察し得る。
- 4) 各内分泌臓器剔出が可能である。

以上より当教室に於ても主として白鼠を用いて実験を行っている。これによつて既に三谷¹⁾, 久保田^{2), 3)}, 永田⁴⁾, 岩倉⁵⁾ 等が諸研究を發表した。実験に用いた白鼠は昭和 28 年以降当教室で近親交配した近交系, Wistar 系白鼠である。白鼠は原則として処女雌を使用した。体重は 100 g より 250 g 迄を用いた。

第3章 性周期所見

1. A.S. 投与実験 (第1表参照)

A.S. 1 mg 投与群に於ける性周期は, 注射開始後

10 日間は比較的整調に反復する。角化期が2日間連続するのが見られるが著明ではない。10 日以後 20 日間之間期が多くなり, 連続的に起る様に見えた。併し上角期及び角化期も見られる。A.S. 5 mg 投与群に於ける性周期は, 5 回投与群では注射開始後 3 日間をのぞいて以後角化期が認められなかつた。間期が連続的に現われて, 3~5 日間持続を見た。10 回投与群では 10 日迄の間に上皮期, 上角期は認められたが 5 回投与群と同じく角化期を認めなかつた。10 日目以後に於ても, 上皮期及び上角期が 2~3 日連続して現われたが角化期を認めるに至らなかつた。

2. T.P. 投与実験 (第2表参照)

T.P. 1 mg 投与実験に於ける性周期は, 注射開始後一周期はほぼ正常過程をたどるが以後は不規則となつた。即ち, 一周期以後は間期が連続して現れ, 続いて上皮期或は上皮期が現はれても角化期を見るに至らず, 再び間期が現われる。10 日目以後はその所見が著明となる。併し連続的に間期が現われることはなかつた。

T.P. 5 mg 投与実験に於ける性周期は注射開始後ほぼ正常の一周期が終ると, 上皮期, 角化期が著明に現われるのが認められた。併し 13 日目頃以後は殆んど間期像が連続して現われた。

第1表 A.S. 投与による成熟雌白鼠性周期所見

- 間期, $\pm$ 上皮期, + 上角期, ++ 角化期

	動物 番号	注射 ↓	2 ↓	3 ↓	4 ↓	5 ↓	6 ↓	7 ↓	8 ↓	9 ↓	10 ↓
A.S. 1 mg 5回 投与群	101	++	-	-	±	++	-	-	+	+	±
	102	-	+	++	-	±	++	-	+	+	±
	103	++	-	-	-	+	++	++	-	-	-
	104	-	-	±	++	-	+	++	-	-	-
	105	-	-	++	-	±	++	-	±	-	-
A.S. 1 mg 10回 投与群	106	+	++	-	-	±	+	+	++	-	-
	107	++	-	-	±	++	-	+	++	-	-
	108	-	+	++	-	-	±	++	-	-	-
	109	±	++	-	-	+	++	-	-	+	+
	110	++	-	-	-	+	++	-	-	±	+
A.S. 5 mg 5回 投与群	111	±	++	-	-	+	+	-	-	-	-
	112	-	-	±	+	++	++	-	-	+	-
	113	-	±	++	-	±	++	-	-	+	+
	114	-	-	+	++	-	+	+	-	-	-
	115	++	-	-	-	+	++	-	-	-	-
A.S. 5 mg 10回 投与群	116	+	++	-	-	+	++	++	-	+	+
	117	++	-	-	+	++	-	±	+	-	-
	118	+	++	-	-	+	++	-	-	±	+
	119	-	-	+	++	-	+	+	-	+	+
	120	++	-	-	-	+	++	++	-	-	-

第2表 T.P. 投与による成熟雌白単性周期所見

- 間期, ± 上皮期, + 上角期, ++ 角化期

	動物 番号	注射 ↓	2 ↓	3 ↓	4 ↓	5 ↓	6 ↓	7 ↓	8 ↓	9 ↓	10 ↓
T.P. 1 mg 5 回 投与群	121	+	++	-	-	±	+	++	-	±	+
	122	-	-	+	++	-	+	++	-	±	+
	123	±	++	-	-	+	++	++	-	±	+
	124	++	-	-	-	±	+	++	-	±	+
	125	-	±	++	-	-	-	+	++	-	±
T.P. 1 mg 10 回 投与群	126	++	-	-	±	+	+	++	-	±	+
	127	-	-	±	++	-	+	++	-	±	+
	128	++	-	-	-	±	+	++	-	±	+
	129	±	+	-	-	+	++	++	-	±	+
	130	-	±	++	-	-	±	++	-	±	+
T.P. 5 mg 5 回 投与群	131	±	++	-	-	±	+	++	-	±	+
	132	+	++	-	-	+	++	++	-	±	+
	133	-	+	++	-	-	+	++	-	±	+
	134	±	++	-	-	+	++	++	-	±	+
	135	++	-	-	-	+	+	++	-	±	+
T.P. 5 mg 10 回 投与群	136	-	±	++	-	+	++	++	±	+	±
	137	+	+	++	-	+	++	++	-	+	±
	138	-	++	-	-	+	++	++	-	+	±
	139	+	++	-	-	++	++	-	+	+	±
	140	-	±	++	-	-	±	++	-	+	±

第4章 卵巣組織所見

1. A.S. 投与群 (第3表参照)

A.S. 1 mg 投与群に於ては, 5 回投与群では大卵胞を相当多数認め, 閉鎖退化卵胞は No. 103 の 1 例に見るのである。黄体は大なる開花期像を示すものが多い。

10 回投与群になると, 大卵胞は減少し, 大・中閉鎖卵胞が相当数認められる。黄体は尚大なる開花期像を示すものが多い。即ち 5 回投与群に於ける大卵胞, 黄体所見からは, A.S. による卵胞刺激作用が又逆に

10 回投与群に於ける大・中閉鎖卵胞の出現は, 排卵抑制, 或は卵胞抑制を想像せしめるが如き複雑な組織像を示す。

A.S. 5 mg 投与群に於ては, 5 回投与群では中卵胞の閉鎖退化像を認めるが, 1 mg 投与群で見える様な大卵胞の発現は見られず, 黄体に変化を見ない。10 回投与群では, 大なる開花期黄体を多数認めるに反し, 成熟卵胞は見当らず, 中等大以下の閉鎖退化卵胞, 並びにエオジンに単染せる卵胞液に満たされた卵胞嚢腫の多数発現を認め, A.S. による高度の卵胞抑制を思わせる所見を示すに至る。

血管の拡張は全般的に著明であるが, 殊に 5 mg 10 回投与群に高度である。

第3表 A.S. 投与による成熟雌白単卵巣組織所見

A.S. 量	動物 番号	卵 胞				黄 体		間 質	
		大 卵 胞	正 常 成 熟 卵 胞	未 熟 卵 胞	嚢 腫 形 成	閉 鎖 卵 胞	血 管 新 生 期	開 花 期	退 行 期
A.S. 1.0mg 5 回 投与群	101	+	++	++	-	-	++	+	+
	102	-	++	+	-	-	++	+	+
	103	+	+	++	-	+	++	+	+
	104	+	++	++	-	-	+	++	++
	105	-	++	++	-	-	++	+	+
A.S. 1.0mg 10 回 投与群	106	+	++	++	+	+	++	+	++
	107	-	++	+	-	+	+	+	+
	108	-	++	+	-	-	++	+	++
	109	-	+	+	+	+	+	+	++
	110	+	++	++	+	+	++	+	+
A.S. 5.0mg 5 回 投与群	111	-	++	++	-	-	++	+	++
	112	-	+	++	+	+	-	++	+
	113	-	-	+	-	+	+	+	++
	114	-	+	+	+	+	-	++	++
	115	-	+	+	-	-	+	++	++
A.S. 5.0mg 10 回 投与群	116	-	-	+	++	++	-	++	+
	117	-	-	+	++	++	-	++	++
	118	-	+	+	+	+	-	++	++
	119	-	+	+	++	+	-	++	++
	120	-	-	+	++	+	-	++	++

2. T.P. 投与群 (第4表参照)

本群に於ては全例に大卵胞は発現せず、正常大以下の卵胞の閉鎖退行像を認める。殊に 5 mg 5 回投与群以上のもの (T.P. 量の増量群も示す) ではその数も増加の傾向を示し、5 mg 10 回投与例に至つては成熟卵胞は殆ど認められず、顆粒膜細胞の萎縮、核崩壊像顕著な閉鎖退行せる卵胞が多数出現し、その中には内牽膜細胞が増殖し、間質腺への移行を想像せしめるかの如き所見もある。又黄体も退行期のものが殆んどをしめ、間質腺が高度に増加密接し、血管拡張も著明で高度の卵巣萎縮像を示す。

第4表 T.P. 投与による成熟雌白鼠卵巣組織所見

T.P. 量	動物番号	卵 胞					黄 体			間 質	血 管
		大卵胞	正常成熟卵胞	未成熟卵胞	囊腫形成	閉鎖卵胞	血管新生期	開花	退行		
T.P. 1 mg 5 回投与群	121	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+
	122	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
	123	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
	124	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+
T.P. 1 mg 10 回投与群	125	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	126	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+
	127	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+
	128	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
T.P. 5 mg 5 回投与群	129	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
	130	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
	131	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
	132	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
T.P. 5 mg 10 回投与群	133	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+
	134	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
	135	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+
	136	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
T.P. 5 mg 10 回投与群	137	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+
	138	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+
	139	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+
	140	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+

第2篇 成熟雄と成熟雌 P. を用いた実験的研究

第1章 実験的要旨

前篇に於て、私は化学的に抽出された Androgen の製剤、A.S., T.P. を用いて実験を行った。本篇に於ては白鼠雄が実際に分泌する Androgen が成熟雌の卵巣機能に如何なる影響を及ぼすかを研究すべく実験を行った。即ち、生体内に循環するホルモンをそのまま生かし得る特徴をもつ P. 法を利用した。成熟雄と成熟雌の P. を作り一定期間の性周期観察及び一定期間後の卵巣検査を行った。

P. 法により、相互動物間に体液交流の起ることは周知のことであり、本実験の P. に於ける雌雄間には当然両者の体液が相互に交流されるものと予測される。雌雄間 P. (Hetero-parabiose) は Christensen⁷⁾ Morpurgo⁸⁾ 松山⁹⁾ 谷津¹⁰⁾ 等の実験があり大部分が相互間に体液交流あるも、双方の動物には性周期並びに生殖器に変化を認めていない。

私は Androgen の生物学的作用を P. 実験で研究する途上に於て、又、次篇で述べる P. 実験と比較検討する事からも雌雄間 P. を作り、特に雌側の卵巣機能について詳細なる検索を行った。

第2章 実験材料並びに実験方法

1. 実験材料は前篇で記した如く当教室で飼育した Wistar 系雌白鼠を用いた。教室員久保田³⁾ の発表によれば P. 実験には原因不明の斃死があり、之を防止するには近交系或は同腹仔を相互相手として、P. するのがよいと記している。

教室に於て久保田の他、永田⁴⁾、岩倉⁵⁾ は近交系同腹仔を用いて、妊娠白鼠を相手とした P. 実験成績を発表している。私もその方法にならつて行つた。

2. P. 手術法は小山氏の皮膚筋肉腹膜縫合法を応用し、縫合する手術創は教室で規格した皮膚 5 cm、腹膜 2 cm とし、手術後型の如く、両白鼠を絆創膏固定した。手術時の麻酔は Thiopental Sodium 5 mg/体重 100 g 腹腔内注射によつた。

実験方法は同腹仔内より体重の近い雌、雄各々一匹を選び P. 手術を行った。

3. 性周期については P. 手術後翌日より連日、朝一回陰脂膏検査を行い、卵巣検査は術後 10 日と 20 日の 2 群に分け、P. 5 組をもつて一群とした。

第3章 性周期所見 (第5表参照)

P. 手術後一部に性周期が稍不規則になる例を認めたが、大多数はほぼ規則的に回復した。正常性周期と比べて、間期の期間が長く発現することが多い。又その他、上皮期、上角期或は角化期が 2~3 日位続くものも認められた。併し総体的に見ると本実験に於ける性周期所見に殆んど正常の性周期と考へられる如き所見であつた。

第4章 卵巣組織所見 (第6表参照)

P. 手術後 10 日群の 1 例 (No. 201) に於て卵胞の閉鎖退行像、並びに囊腫形成を認めたのみで、他の全例に於て卵胞、黄体共に特記すべき変化なく、又、間質腺の異常増加、血管拡張も見られない。即ち、正常白鼠卵巣組織像と大差なき所見である。殊に、P.

第5表 成熟雌雄P.に於ける雌側白鼠性周期所見

- 間期, ± 上皮期, + 上角期, ++ 角化期

		P.後日数→																											
P.番号		P. ↓																											
				2	4	6	8	10	12	14	16	18	20																
P.実験10日群	201	-	-	±	++	-	-	+	-	+	++	-	+	+	++	++													
	202	-	-	±	+	++	-	±	++	-	++	-	+	+	±	±	±												
	203	++	-	-	±	+	++	+	++	-	-	-	-	+	+	+	+												
	204	-	+	++	-	±	+	++	-	-	+	+	-	+	+	+	++												
	205	-	-	+	++	-	-	±	++	-	-	-	-	+	++	-													
P.実験20日群	206	+	+	++	-	-	+	++	-	-	±	±	++	++	-	-	-	±	+	++	-	-	+	-	±	±	±	++	+
	207	-	++	-	-	±	-	+	++	-	-	±	++	-	±	-	++	±	++	++	+	++	±	±	±	±	±	±	±
	208	-	±	++	++	-	-	++	++	++	-	±	±	+	++	+	++	±	++	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±
	209	+	++	-	-	-	++	++	-	-	±	+	++	-	+	-	-	±	±	±	±	-	-	+	+	+	+	+	+
	210	±	++	-	-	±	+	++	-	-	+	+	++	-	+	+	++	±	±	±	±	+	++	-	+	+	+	+	+

第6表 成熟雌雄P.に於ける卵巣組織所見

日数	P.動物番号	卵 胞					黄 体			間質	血管拡張
		大卵胞	正常成熟卵胞	未成熟卵胞	囊腫形成	閉鎖卵胞	血管新生期	開花期	退行期		
P. 実験10日群	201	-	+	+	+	+	-	-	++	+	-
	202	-	+	+	-	-	-	++	+	++	-
	203	-	++	++	-	-	-	+	+	+	-
	204	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+
	205	-	++	++	-	-	-	++	+	-	-
P. 実験20日群	206	-	++	++	-	-	-	++	+	+	-
	207	-	++	++	-	-	-	++	+	+	-
	208	-	+	+	-	-	-	++	+	+	-
	209	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+
	210	-	++	+	-	-	-	+	+	+	-

手術後 20 日群の全例に於て, 閉鎖退行期像の所見を欠き, 正常卵巣組織像なる事より, 実験例 No. 201 の所見は P. 実験の為の手術的侵襲の経路による変化と考えるのが妥当の様に思う。

第3篇 去勢雄と成熟雌 P. を用いた実験的研究

第1章 実験要旨

前篇に於て私は成熟雌雄間 P. を作りその雌側の卵巣機能について検索した。本篇に於ては去勢雄と成熟雌の P. を作り, 去勢雄側に Androgen の一定量を一定期間投与して, 一定日後の雌側の卵巣機能を検索した。

第一篇に於て述べた如く Androgen は卵巣に対してその投与量によつては刺激的に或は抑制的に働く。而して, 第2篇の雌雄間 P. の成績を考慮して投与 Androgen 量に検討を加へ, 特に T.P. に於てその投与量を細かに分類して投与し実験した。

尚本実験に先だつて去勢雄と成熟雌の P. を作り,

Androgen 投与を行わずに, 一定期間観察して本実験の基礎的資料とした。

第2章 実験材料及びに実験方法

1. 実験材料 P. 手術方法は第2篇で記した通り行つた。

2. 去勢雄白鼠の睾丸を両側, 型の通り剔出し, 手術後2週間を経た後 P. 実験に供した。

3. 実験方法は次の3種に分けた。

- 去勢雄と成熟雌 P. 実験
- 去勢雄と成熟雌 P. 実験の去勢雄側に A.S. を投与する実験
- 去勢雄と成熟雌 P. 実験の去勢雄側に T.P. を投与する実験

4. ホルモン投与量並びに投与期間は, A.S. は 1 mg, 5 mg を夫々5回及び10回注射し, T.P. は 0.5 mg, 1 mg, 5 mg を夫々5回及び10回注射した。尚注射方法は前篇と同じく筋肉内注射で隔日に行ひ, 実験群も P. 5 組をもつて一群とした。

第3章 性周期所見

1. 去勢雄と成熟雌 P. 実験に於ける雌側白鼠性周期所見 (第7表参照)

P. 手術後 1~2 周期のやゝ不規則な性周期像を繰返した後は殆んどが連続的な角化期を示した。その発現する時期は本実験 10 例の平均値で 11.5 日である。最も早い例が 7 日 (No. 224) 遅い例が 18 日 (No. 226, No. 228) である。連続角化期が発現する前にも 2~3 日間の角化期の連続が見られ, その後間期或いは上皮期に引続いて連続角化期になる如き所見であつた。

2. A.S. 投与去勢雄・成熟雌 P. 実験に於ける雌側白鼠性周期所見 (第8表参照)

第7表 去勢雄・成熟雌P.に於ける雌側白単性周期所見

— 間期, ± 上皮期, + 上角期, ++ 角化期

P.番号	P. 後日数	P. ↓																		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
P. 実験 10日群	221	—	—	++	±	±	—	—	++	++	—	—	±	++	++	++				
	222	++	—	+	++	++	—	+	+	++	++	+	+	++	++					
	223	+	++	—	±	+	++	—	—	++	++	—	—	+	++	++				
	224	—	+	+	++	—	±	++	—	—	—	++	++	++	++	++				
	225	±	++	—	—	+	++	—	—	±	++	++	—	+	++	++				
P. 実験 20日群	226	++	++	—	—	±	—	—	+	++	—	—	—	++	++	++	++	+	±	±
	227	—	±	++	—	+	++	—	—	+	—	—	±	++	++	—	—	++	++	++
	228	++	—	±	++	++	—	+	—	—	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++
	229	—	±	+	++	—	—	—	+	—	—	++	++	++	+	+	+	++	++	++
	230	++	—	+	++	—	—	—	+	++	++	++	+	+	+	+	++	++	++	++

第8表 A.S. 投与去勢雄・成熟雌P.に於ける雌側白単性周期所見

— 間期, ± 上皮期, + 上角期, ++ 角化期

P.番号	P. 後日数→	A.S. 注射→																	
		1		3		5		7		9		11		13		15		17	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
A.S. 1mg 5回 投与群	231	++	—	—	+	+	++	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	232	—	±	++	—	—	+	++	—	—	±	++	++	++	++	++	++	++	++
	233	—	—	—	+	++	—	—	±	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	234	—	++	—	—	+	+	—	—	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++
	235	—	—	+	++	—	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
A.S. 1mg 10回 投与群	236	±	++	—	—	+	++	—	—	—	++	++	++	++	++	++	++	—	—
	237	—	+	++	—	—	+	++	±	++	++	++	++	++	++	++	++	—	—
	238	+	++	—	—	+	+	—	—	±	++	++	++	++	++	++	++	—	—
	239	++	—	—	—	—	+	++	++	—	±	++	++	++	++	++	++	++	++
	240	—	—	±	+	++	—	±	++	++	—	—	±	++	++	++	++	±	±
A.S. 5mg 5回 投与群	241	—	±	+	+	++	+	—	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	242	—	—	+	++	—	—	+	++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	243	—	—	++	—	—	+	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	244	++	—	—	—	+	++	—	+	+	—	—	±	+	—	—	—	—	—
	245	—	—	±	+	++	+	—	+	++	++	—	+	+	++	++	++	++	++
A.S. 5mg 10回 投与群	246	—	±	+	++	—	—	±	++	+	±	++	+	+	+	±	+	++	++
	247	++	—	—	+	++	—	—	—	+	+	++	++	++	—	+	+	++	++
	248	—	+	++	++	—	—	—	—	±	++	++	++	++	—	±	+	++	++
	249	±	++	—	—	+	+	++	—	—	+	+	—	+	++	++	++	++	++
	250	+	++	—	—	+	—	+	++	—	—	—	+	+	++	—	—	—	—

A.S. 1mg 投与実験に於ける性周期所見は、P.手術後（又はA.S.注射開始後）稍正常に近い性周期の後、角化期が連続的に起る。5回投与群では全例が実験の終了 10 日目迄角化期像を示した。

10 回投与群に於ては 10 日目前後迄一応角化期が連続するがその後一度間期になり次に上皮期を経て正常性周期にもどる例と、間期の多い不規則な例を見た。

A.S. 5mg 投与実験に於ける性周期所見は 5回投与群も、10 回投与群も共に不規則な性周期像であつて、

一律的な所見を見出し得なかつた。即ち 5回投与群に於て No. 241 は実験後 5 日目より 6 日間連続的角化期像を示したが、他は角化期が長期には認められない。又 10 回投与群に於て No. 246 は実験後 3 日目より上皮期、上角期が不規則に続き 14 日目以後 7 日間角化期が続いた。又 No. 250 は全期にわたり比較的各々正常期に近い性周期像であつた。10回投与群に於て、後半期に至つて角化期が比較的 4~5 日連続的に起っている事が注目された。

3. T.P. 投与去勢雄・成熟雌 P. 実験に於ける雌側

第9表 T.P. 投与去勢雄・成熟雌P.に於ける雌側白鼠性周期所見

- 間期, ± 上皮期, + 上角期, ++ 角化期

P. 番号	T.P. 注射→	P. 後日数→																		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
T.P. 0.5mg 5回 投与群	261	++	-	-	+	++	-	-	±	+	+	++	++	++	-					
	262	++	-	-	+	++	-	+	++	++	++	++	++	++						
	263	-	±	++	++	-	-	-	+	++	-	±	++	++						
	264	+	++	-	-	+	++	-	±	+	++	++	++	++						
	265	-	+	++	-	-	±	+	++	-	-	+	++	++						
T.P. 0.5mg 10回 投与群	266	-	+	++	-	-	+	++	-	±	+	++	++	++	++	-	+	+	++	++
	267	-	-	-	+	++	-	-	-	±	++	-	+	++	++	++	-	+	+	++
	268	-	+	++	-	-	+	++	++	-	+	+	++	++	++	-	±	++	++	-
	269	+	++	-	-	+	+	++	-	-	+	++	++	++	++	-	+	++	++	-
	270	-	-	+	++	-	-	±	+	++	-	-	+	++	++	-	+	+	+	-
T.P. 1mg 5回 投与群	271	-	-	+	++	-	±	±	++	++	-	-	-	+	++					
	272	±	+	++	-	±	±	-	-	-	++	-	++	++	++					
	273	-	-	±	++	-	-	+	++	-	-	+	+	++	-					
	274	++	-	-	-	+	+	++	-	-	±	+	++	-	-					
	275	+	+	++	-	-	+	+	++	++	-	-	-	+	+					
T.P. 1mg 10回 投与群	276	++	-	-	+	++	-	+	++	+	+	+	+	+	++	-	+	+	+	++
	277	-	-	±	++	-	-	++	++	+	-	+	+	+	+	+	+	++	++	-
	278	±	++	-	-	-	+	+	++	-	-	-	+	+	-	+	++	++	-	++
	279	-	-	-	±	+	+	++	++	-	+	+	-	-	+	++	-	+	+	-
	280	++	-	-	-	±	++	++	-	-	-	+	-	-	+	++	++	-	+	+
T.P. 5mg 5回 投与群	281	++	-	-	±	++	++	-	-	-	++	++	++	++						
	282	+	+	++	-	+	±	±	-	+	++	++	++	++	-					
	283	-	±	++	-	±	±	-	-	+	++	++	++	++	-					
	284	++	-	-	-	±	++	++	-	-	+	++	++	++	-					
	285	-	±	++	-	-	+	+	-	+	-	±	+	+						
T.P. 5mg 10回 投与群	286	++	++	-	-	±	+	++	++	-	-	±	+	++	++	++	++	-	-	+
	287	±	+	+	-	-	±	+	+	++	-	+	+	++	++	++	++	++	++	-
	288	-	-	+	++	-	-	±	+	+	++	-	++	++	++	++	++	++	++	-
	289	-	++	-	-	-	±	±	+	++	++	-	-	±	+	++	-	-	-	-
	290	-	+	++	++	-	++	-	-	+	++	++	++	++	-	+	+	+	+	-

白鼠性周期所見 (第9表参照)

T.P. 0.5mg 投与実験に於ける性周期は実験開始後7~9日以後に3~4日間の連続した角化期を認めるが、その後再び間期となり、小數例に於てそれに引続いて再び2~3日間の角化期を認めた。

T.P. 1mg 投与実験に於ける性周期所見は、前実験のA.S. 5mgの場合と同じく全く不規則な像であつた。即ち実験開始後1周期はほぼ正常な所見が得られたが、それ以後は全く乱れて一律の所見を見出し得なかつた。

T.P. 5mg 投与実験に於ける性周期所見は、実験開始後1周期を経過した後、5回投与群では殆ど3~4日の連続角化像を示した。10回投与群に於ても大体8日目以後數日間角化を認め、それ以後は殆ど間期

像を示した。

第4章 卵巢組織所見

1. 去勢雄・成熟雌P.実験に於ける卵巢組織所見 (第10表参照)

本群に於ける組織学的特徴は大卵胞の出現に伴い、正常成熟卵胞の減少と、大卵胞の囊腫化、並びに血管の拡張が著しい事である。その為間質組織は少く、組織の大半を大卵胞並びに大黄体で占め、未熟卵胞の數、並びに間質腺の量も著しい減少を示す。

卵胞、黄体所見を10日群と20日群と分けて比較すると、前者より後者が組織学的変化著しく、殊に後者、即ち20日群では卵胞の囊腫形成像が著明である。No. 226に於ては大卵胞囊腫化の顆粒膜細胞の空胞形成像が顯著である。

第 10 表 去勢雄・成熟雌P.に於ける卵巢組織所見

日 数	P. 動物 番号	卵 胞					黄 体 間 質			
		大 卵 胞	正 常 成 熟 卵 胞	未 熟 卵 胞	囊 腫 形 成	閉 鎖 卵 胞	血 管 新 生 期	開 花 期	退 行 期	間 質 血 管 拡 張
P. 実験 10 日 群	221	+	++	++	-	-	-	++	+	++
	222	++	+	+	-	-	-	++	+	++
	223	++	-	±	+	-	+	+	+	++
	224	++	-	+	-	-	++	+	+	++
	225	++	+	±	+	-	+	+	+	++
P. 実験 20 日 群	226	++	-	-	++	-	-	++	+	++
	227	++	+	±	+	-	-	++	+	++
	228	++	-	+	++	-	+	++	+	++
	228	++	-	±	++	-	++	+	±	++
	230	++	-	-	++	-	+	++	+	++

2. A.S. 投与去勢雄・成熟雌P.実験に於ける卵巢組織所見 (第 11 表参照)

A.S. 10 mg 5 回投与群を前記対称実験と比較するに、対称実験の特徴であつた大卵胞は少数となり、正常成熟卵胞が多数発現し、卵胞の囊腫化及び血管拡張も No.233 の 1 例を除き認められなくなつて来る。即

第 11 表 A.S.投与去勢雄・成熟雌P.に於ける卵巢組織所見

A.S. 量	P. 動物 番号	卵 胞					黄 体 間 質			
		大 卵 胞	正 常 成 熟 卵 胞	未 熟 卵 胞	囊 腫 形 成	閉 鎖 卵 胞	血 管 新 生 期	開 花 期	退 行 期	間 質 血 管 拡 張
A.S. 1.0mg 5 回 投与群	231	+	++	+	-	-	+	+	+	-
	232	-	++	+	-	-	-	++	+	-
	233	+	+	+	+	-	+	+	±	+
	234	+	++	+	-	-	+	+	+	+
	240	-	++	+	-	-	-	++	+	-
A.S. 1.0mg 10 回 投与群	236	-	++	+	-	-	-	+	+	-
	237	-	++	+	-	-	+	++	+	-
	238	-	+	++	-	-	+	++	+	+
	239	-	++	+	-	-	-	++	+	±
	240	-	++	+	-	-	-	++	+	-
A.S. 5.0mg 5 回 投与群	241	-	++	+	-	+	-	++	+	++
	242	-	++	+	-	+	-	++	+	++
	243	-	+	+	+	-	-	+	±	+
	244	-	+	+	-	++	-	+	+	++
	245	-	++	+	-	+	-	+	+	++
A.S. 5.0mg 10 回 投与群	246	-	+	+	-	++	-	++	+	++
	247	-	+	±	-	++	-	++	+	++
	248	-	++	+	-	++	-	++	++	++
	249	-	+	+	-	+	-	++	+	+
	250	-	+	+	-	++	-	+	+	++

第 12 表 T.P.投与去勢雄・成熟雌P.に於ける卵巢組織所見

T.P. 量	P. 動物 番号	卵 胞					黄 体 間 質			
		大 卵 胞	正 常 成 熟 卵 胞	未 熟 卵 胞	囊 腫 形 成	閉 鎖 卵 胞	血 管 新 生 期	開 花 期	退 行 期	間 質 血 管 拡 張
T.P. 0.5mg 5 回 投与群	261	+	++	+	-	-	-	++	+	++
	262	-	++	++	+	-	-	++	+	++
	263	-	++	+	-	-	+	++	+	++
	264	-	++	+	-	-	-	++	+	+
	265	+	++	+	-	-	+	++	+	++
T.P. 0.5mg 10 回 投与群	266	+	++	+	+	+	-	+	+	++
	267	-	+	++	-	-	-	+	+	+
	268	-	++	+	+	-	+	+	+	++
	269	-	+	+	+	+	-	+	+	+
	270	-	+	++	-	-	-	+	+	+
T.P. 1.0mg 5 回 投与群	271	-	+	+	++	++	-	++	+	+
	272	-	+	+	-	++	+	++	+	++
	273	-	++	±	+	+	+	++	+	+
	274	-	+	+	++	+	-	+	++	++
	275	-	+	+	++	++	-	++	+	++
T.P. 1.0mg 10 回 投与群	276	-	-	-	-	+	-	+	+	+
	277	-	-	-	-	-	-	+	+	-
	278	-	-	-	-	-	-	++	+	-
	279	-	-	-	-	-	-	+	++	-
	280	-	-	-	-	-	-	+	+	-
T.P. 5.0mg 5 回 投与群	281	-	+	++	-	++	-	+	++	++
	282	-	+	+	++	++	-	+	+	++
	283	-	±	+	+	++	-	+	+	++
	284	-	+	++	++	+	-	++	+	++
	285	-	±	+	+	++	-	+	+	++
T.P. 5.0mg 10 回 投与群	286	-	+	+	++	++	-	+	++	++
	287	-	±	±	++	++	-	+	++	++
	288	-	±	±	++	++	-	+	+	++
	289	-	+	+	++	++	-	±	++	++
	390	-	±	+	++	++	-	+	+	+

ち、A.S. 投与により、上記対称 P. 実験群に比較して正常成熟白鼠卵巢所見に近付いた事を物語るものと思える。併し、一方多数の大黄体を認める。之はA.S. 投与前、或は A.S. 投与開始当時の去勢側性腺刺激ホルモン移行による大卵胞の黄体化の遺残物と考えられる。A.S. 1 mg 10 回投与群では大卵胞は見当らず、正常大卵胞の閉鎖退行変化が現れ、血管拡張が著明となる。A.S. 5 mg 10 回投与群では正常大及び中等大以下の閉鎖退行卵胞が益々増加し、逆に成熟正常卵胞の数が減少して来る。之に加えて間質腺の増加が起る。

3. T.P. 投与去勢雄・成熟雌P. 実験に於ける卵巢

組織所見 (第 12 表参照)

本群を前記対称 P. 実験と比較すると、T.P. 0.5 mg 5 回投与群では大卵胞は減少し、正常成熟卵胞の多数発現を見る。No. 262 に於て正常大の卵胞の嚢腫化を少数認めるのみで閉鎖退行像も見ない。即ち上記 A.S. 1 mg 5 回投与群に近い像を示す。唯 0.5 mg 5 回投与群に於て、血管拡張が比較的強い点が A.S. 1 mg 5 回投与群と異なる所である。

T.P. 0.5 mg 10 回投与群では、上記 5 回投与群に比較して、正常成熟卵胞数が稍々減少し、同時に、卵胞の嚢腫化、並びに閉鎖退行像の出現が目立つて来る。

T.P. 1 mg 5 回投与群では大卵胞は全く消失し、中等大以下の卵胞に於ける閉鎖退行、嚢腫化像が著明となり、上記 A.S. 5 mg 5 回投与群に近似せる組織像を示して来る。T.P. 5 mg 5 回投与群では卵胞の閉鎖退行像と間質腺の増加並びに血管拡張が著明である。T.P. 5 mg 10 回投与群では卵胞の閉鎖退行、嚢腫形成も著しく増加し、黄体は減少の傾向を示す。同時に間質腺の増加、血管拡張が著しい。

全編にわたる総括と考按

1. Androgen の卵巣に対する作用を研究する上に於て、我々は、日常臨床面に於てみられる Androgen 分泌過剰症による女性の男性化現象は興味ある問題である。女性の体内に於ける Androgen 分泌臓器は現在副腎と卵巣であると考えられており、その両臓器の疾患より、上記の Androgen 分泌過剰症は惹起される。

私は Androgen の生物学的作用の中で特に卵巣に対する作用についての研究を行つた。卵巣に対する作用は、産婦人科領域に於て特に重要であると考えられる。Androgen として A.S. と T.P. を撰択したが Androgen に於て A.S. は尿中より抽出された排泄型であり、T.P. は睾丸より抽出された分泌型であつて、Estrogen に於ける Estron と Estradiol の関係に似ている。

私の実験に於て (第 1 編) A.S. は 1 mg 投与群が短時間には卵巣に対して刺激的に働くが、投与して 10 日間位より以後は抑制に傾く所見を得た。A.S. 5 mg 及び T.P. 投与群に於ては共に卵巣に対して抑制的な作用と考えられた。これは性周期及び組織所見共に同様の成績が得られた。即ち Androgen は卵巣に対して、その種類、投与量並びに投与期間によつて刺激的に或は抑制的に働くことが推定出来た。過去の文献を見るに Butenandt⁽¹¹⁾、Korenchevsky⁽¹²⁾ 等は各種の Androgen を用いて雌性性器の發育促進を認めてお

り、Starkey 及び Leathen⁽¹³⁾ は、幼弱マウスに T.P. を投与して卵巣刺激作用ある事を認めており、Salmon も幼弱ラットに T.P. を 1 回投与して卵巣に対する刺激作用のあることを認めている。又黄体に関して Holweg⁽¹⁴⁾、Selye⁽¹⁵⁾、Korenchevsky⁽¹²⁾、Freed⁽¹⁶⁾ 等がラット或はマウスについて黄体の發育刺激作用を認めた実験を行つている。一方 Androgen の卵巣に対する抑制作用についても多くの文献が見られる。Auricco⁽¹⁷⁾ は家兎の発情を抑制して一時的な不妊を述べ、Freed⁽¹⁶⁾ は T.P. を白鼠に用いての実験に於て、性周期に於ける発情期の消失、卵巣及び子宮の萎縮を来すと報告している。Mazer⁽¹⁸⁾ も T.P. を長期間白鼠に投与して発情抑制、卵巣及び子宮重量の減少を認め、T.P. が卵巣に対して短期間では刺激的に、長期間では抑制に働く事を述べている。

以上の如く Androgen は諸家の報告をみても、又私の実験成績からしても卵巣に対して時に刺激的であり、又時に抑制的である。これは Androgen の卵巣に対する直接的な効果でなく、脳下垂体を通しての作用と解釈される。

2. P 実験は 1860 年 Paul, Bert により始めて行われた実験であつて、小山⁽¹⁹⁾によれば「動物を手術により分離出来ない様に癒着させ血行等を互に通じさせ肉體関係を一緒にして共存させたものの事である」と定義している。

当教室に於ては昭和 28 年以降この方法を用いて各種ホルモンに関する実験的研究を行つて来た。P. 手術法は種々あるが、当教室に於ては皮膚筋肉腹膜縫合法を採用している。私もこれに倣つたが、これは両動物間の癒着面が大きく確実に体液の移行が認められた事による。この P. 実験はホルモン研究に限らず体液による伝達に関するものであれば如何なる研究にでも役立つものであるが、Finerty⁽²⁰⁾の述べる如く各種の研究のうちで脳下垂体—性腺系の実験研究に多く応用されている。成熟雄雌白鼠の P. 実験は 1908 年始めて Morpurgo によりなされた。この動物実験は 3 ヶ月間続けられたが双方共、夫々何等の影響を認められなかつた。松山⁽⁹⁾は同じく雌雄異性間 P. 実験に於て、雌側卵巣は卵胞の異常發育を来し、次第に閉鎖卵胞となり、萎縮する事を述べた。之は雄性側のホルモンが雌側へ移行して作用したものと考察した。然しその後 Christengen⁽⁷⁾も同じ組合せを行い、双方共性腺に変化を証明し得なかつた事を発表している。Christengen はその他成熟雌同志の P. 実験に於ても相互各自何等の影響を

うる事なく性周期がくり返されている事を述べている。又谷津¹⁹⁾はこの雌雄異性 P. 実験についての詳細な研究発表を行っており、それによると雌側の卵巣は正常な成長コースを経て黄体が形成され子宮と共に特別の所見を見出されないと発表している。

P. 実験に於て皮膚筋肉、腹膜を縫合する事により 2 匹の動物相互間に体液の交流の起る事は周知の事であり、その交流の証明法として色素剤、アイソトープ等が使用されている。然しこの雌雄異性間に組合はされた P. 実験に於ては体液の交流が起り、当然ホルモンの移行が考えられ、その結果ホルモン作用が起るべき筈であるが、私の実験を行つた雌雄異性間 P. に於ては相互に何等の影響を認め得なかつた。即ち雌側の性周期も略正常周期が繰返されており、卵巣の組織所見に於ても、正常組織像と殆ど大差ない所見を得た。

当教室に於ける各種 P. 実験の中で永田¹⁾ 岩倉²⁾ の妊娠—非妊娠白鼠 P. 実験に於て、非妊側の乳腺、副腎を検索して、妊娠側よりの移行ホルモンによる影響と考えられる変化を認めた。この事より P. 実験に於ては異常生理を営む動物体よりその過剰ホルモンの存在する時に移行が可能であると記している。即ち正常の生理を営む動物間の P. は雌雄にかゝらず双方共影響を及ぼさぬものと推定される。

過去の文献上多くの研究者が去勢動物（雌雄に関係なく）と成熟雌との P. 実験に於て雌側の連続発情を認めている。之は動物の去勢時に於ける脳下垂体の異常分泌の研究として応用された。

先に記した谷津¹⁹⁾ もこの組合せの研究を行い、その研究成果として雌側卵巣の卵胞は正常の発育がなく、黄体形成もなく、濾胞嚢腫と閉鎖卵胞が蓋りに作られ、間質細胞の増殖が著明であり、子宮は特に影響をうけて著明な子宮水腫 (Hydrometra) を認めると発表している。川島も去勢白鼠を成熟雌白鼠と P. すると成熟雌側に連続発情が起る事を示した。

私の行つた去勢雌成熟雌 P. 実験に於ても成熟雌側の性周期に連続角化期が起り（平均 11.5 日）、卵巣組織所見に於て 10 日群に比し 20 日群に著しい変化を認め大卵胞と卵胞の嚢腫形成像が著明に認められた。

Finaty²⁰⁾ はこの組合せ（去勢雄—成熟雌）の P. 実験についての研究結果として 1) 去勢が性腺刺激ホルモンの過剰分泌を誘発すること 2) この過剰分泌が性ホルモンにより調節されると記し P. 実験研究方法の効果を述べている。その後も多くの研究者により、去勢・成熟雌 P. 実験に於ける成熟雌側の変化が去勢側よりの

ホルモン移行により起つたものであり、そのホルモンが去勢側の性腺別出によつて起つた脳下垂体の過剰分泌による事実が認められている。即ち 1929 年 Kollas²¹⁾ の発表によれば去勢動物と P. された成熟雌卵巣の変化が脳下垂体前葉の抽出物を成熟雌に投与した時と、同じ結果であるとし、又この去勢・成熟雌 P. に於て去勢側に卵巣移植又は卵巣抽出物を注射することにより成熟雌側の卵巣肥大を防ぎ得た事を発表した。これは後に睾丸の抽出物でも同様の結果である事が明かにされた。

Hertz は、この P. に於て去勢側に製剤としての Estrogen (Estrone) 又は Androgen (T.P. 或は Dehydro Androsterone) を投与しても成熟雌側の卵巣肥大を抑制する事に成功した。この際 Estrogen 又は Androgen の投与量を少くすると卵巣の肥大が増加した事を認めた。即ち Estrogen にしろ Androgen にしろ、それ等の投与量により脳下垂体の異常分泌を抑制する事が可能であるとした Biddulph 等²²⁾ も同じく去勢白鼠・成熟雌白鼠の P. を作り、Estrogen の各剤を去勢側に注射して去勢側の脳下垂体の過剰分泌を抑制し得る最小量を測定して、去勢白鼠が雌の場合 Esdtrdiol 0.025 μ g, Estriol 1.5 μ g, 雄の場合 Estradiol 0.15 μ g, Estriol 1.000 μ g を 1 日量とし、去勢白鼠が雄の場合の方が雌より多量を要するとした。之は Meyer²³⁾, Bunster²⁴⁾ の実験に於ても去勢雄の方が多量を要すると発表している。

私の実験に於て去勢雄・成熟雌 P. を作り、その去勢雄側に Androgen として A.S. と T.P. を投与した。

A.S. 投与実験に於ける性周期は 1 mg 投与群では実験後 5~10 日位に連続発情期を認め、実験 10 日前より不規則になるものと正常性周期にもどるものを認めた。5 mg 投与群に於ては一律的な所見が見出せず、全般的には不規則なものであつた。

組織所見に於ては 1 mg 投与群では成熟卵胞が多数発現し、卵胞の嚢腫化と血管拡張は余り著明でない。5 mg 投与群では卵胞の閉鎖退行像が発現し、成熟正常卵胞の数が減少してくるのが目立つた。このことより A.S. 1 mg 投与により去勢白鼠脳下垂体に対して抑制的な作用が現れ、成熟雌側卵巣は略正常に近づくの感を思はせられる。5 mg では卵巣の機能に対しても抑制的であると考えられる。

T.P. 投与実験に於ける性周期は 0.5 mg 投与群では、比較的短時日（3~4 日間）ではあるが角化期の

連続を認めたが、1 mg では全く不規則の所見であり、5 mg 投与群に於ては実験後8日目前後で3~4日間の連続した角化期を認めたが、それ以後は殆ど間期像を示した。

組織学的所見に於ては0.5 mg 投与群では大卵胞は減少し正常成熟卵胞の多数発現を認めたが、1 mg 投与群では大卵胞全く消失し、中等大以下の卵胞の閉鎖退行像が著明となり、5 mg 投与群に於ては卵胞の閉鎖退行、嚢腫形成が著しく増加し、同時に間質腺の増加が目立つて来る。黄体は減少の傾向を示す。

以上の如くT.P. 投与実験に於ては、0.5 mg で去勢側の脳下垂体に対して少々抑制的に働く作用が現れ、1 mg では成熟雌側の卵巣機能に對し抑制的であり、5 mg では甚だく抑制的に働いて卵巣は萎縮像を示して来る。

即ち去勢雄・成熟雌P. 実験に於て、去勢側へAndrogenを投与して成熟雌の性周期並びに卵巣の組織学的変化を検索した結果、その投与量により去勢側の脳下垂体を抑制し、又去勢側のみでなく相手側の成熟雌側に迄移行して卵巣機能に抑制的に作用するが如き所見も得られた。この様に去勢側に投与されたAndrogenが脳下垂体を抑制し、更に余剰のAndrogenが相手側に移行して、かかる作用を及ぼした物と考察出来るが、余剰ホルモンが如何なる量で又如何なる機序によるかは本実験では明らかにする事が出来なかつた。Androgenに限らず各種ホルモンを使用した実験に於ても短期投与と長期投与との場合、その投与Hormonの総量と同じでも全く異つた結果を示す事等を合せ考えると、Androgenの卵巣に及ぼす影響についての研究は更に多方面から研究観察する必要性を痛感するものであり、今後の研究にまつところが大きい。

結 語

Androgenの生物学的作用(特に卵巣機能に関する事を中心とした)を研究する目的で、成熟雌白鼠Parabiose、並びに去勢雄・成熟雌白鼠Parabioseを行いAndrogenとしてAndrosterone(A.S.)とTeststeron Propionate(T.P.)を撰び、之を去勢雄側に投与した実験研究を行つた。尚P. 実験に先立ち成熟雌にA.S.及びT.P.を投与して本実験の基礎実験とし、次の結果を得た。

1. Androgen投与による成熟白鼠卵巣に与える影響は、A.S. 1 mg 隔日5回投与では刺激的に、隔日10回投与では抑制的に働き、A.S. 5 mg, T.P. 1 mg

投与群以上では総べて抑制的に働いた。殊にT.P. 5 mg 10回投与群では強度の萎縮像を示した。

2. 成熟雌雌白鼠Parabiose実験に於ける雌側卵巣にはホルモン移行によると思われる変化は認められなかつた。

3. 去勢雄・成熟雌Parabiose実験に於て去勢雄側にAndrogenを投与した場合の成熟雌卵巣所見は、Androgenを投与しない本Parabiose雌側卵巣に比較して、A.S. 1 mg 及びT.P. 0.5 mg 5回投与群に於ては去勢側の脳下垂体を抑制して正常卵巣に近づいたと思われる所見を得た。

A.S. 1 mg 10回及びT.P. 0.5 mg 10回投与群では、卵巣機能を稍抑制する傾向を示した。

A.S. 5 mg 及びT.P. 1 mg 5回並びに10回投与群では性周期も不規則となり、組織像からも完全なる卵巣機能抑制の所見を得た。

T.P. 5 mg 5回並びに10回投与群では、T.P. 量に比例して卵胞の閉鎖退行像、嚢腫化並びに間質腺の増加が著明となり、高度の機能並びに發育抑制の所見を認めた。殊に10回投与群では性周期も終に間期の連続を示し、全くの卵巣萎縮像を示した。

擲筆にあたり御懇切な御指導御校閲を賜つた恩師三谷茂教授に衷心より感謝致します。

又本研究中終始懇切なる御指導御鞭撻を賜つた横浜赤十字病院婦人科医長三宅清平博士、並びに長野北赤十字病院婦人科医長永田登喜雄博士、其他医局員一同に衷心より感謝致します。

尚本研究は文部省科学研究費による研究の一部であつて記して感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) 三谷茂：日産婦，8，19 (1956)
- 2) 久保田梧楼・他：日産婦誌，6，30 (1954)
- 3) 久保田梧楼：日医大誌，22，685 (1955)
- 4) 永田登喜雄：日内分誌，34，62 (1957)
- 5) 岩倉盛雄：日医大誌，26，929 (1959)
- 6) 小山，中尾：生体の化学，6，88 (1954)
- 7) Christensen, E.: Acta. Path. et. Microbiol. 2nd Suppl. XXII (1953)
- 8) Morpurgo, B.: Munsch. Med. Wochens., 55, 2447 (1908)
- 9) 松山：日新医学，8，1765 (1919)
- 10) 谷津：Anat. Rec., 21, 217 (1921)
- 11) Butenandt: Zit. n. Koch Physiol., review 17,(2), 153 (1937)
- 12) Korenchevsky: Biochem. J., 31, (5), 780 (1937)
- 13) Starkey, Ledthem: Proc. soc. exp. biol. med., 39, 218 (1938)
- 14) Hohlweg: Klim. wscrh., 18, 586 (1937)
- 15) Selye, J.: Endocrinol., 1, 208 (1939)
- 16) Freed, Greenhill, Saskin: Proc. Soc. Exp. Biol.

- Med., **39**, 440 (1938)
- 17) Aurisicco : Deutsche Med. wschr., **62** (11), 1128 (1936)
- 18) Mazar : Endocrinol., **24**, 175 (1939)
- 19) 小山良修・動物実験手技, 協同医書 (1955)
- 20) Finerty, J. : Physiol. Rev., **32**, 277 (1952)
- 21) Kollas : Klin. Wschr., **8**, 1345 (1930)
- 22) Hertz, Meyer : Endocrinol., **21**, 756 (1937)
- 23) Bidulph : Endocrinol., **26**, 280 (1940)
- 24) Meyer, Hertz : Am. J. Physiol., **120**, 232 (1937)
- 25) Bumster, Meyer : Endocrinol., **23**, 496 (1938)
-

柏 原 論 文 附 図 (1)

1) A.S. 1 mg 10回投与成熟雌白鼠に於ける大卵胞形成像

2) A.S. 5 mg 10回投与成熟雌白鼠卵巣に於ける中卵胞の閉鎖退行、嚢腫形成像

3) T.P. 1 mg 5回投与成熟雌白鼠卵巣に於ける中、小卵胞の閉鎖退行像

4) T.P. 5 mg 10回投与成熟雌白鼠に於ける卵巣全体の強度退行萎縮像

5) 去勢雌・成熟雌白鼠 P に於ける大卵胞並びに嚢腫形成像

6) 去勢雌・成熟雌白鼠 P に於ける大卵胞及び顆粒膜細胞の空泡形成像

柏 原 論 文 附 図 (2)

7) A.S. 1mg 5回投与去勢雄・成熟雌白鼠
Pに於て, 対称 P 卵巢に比較して正常卵巢
組織に近づいた像

8) A.S. 5mg 5回投与去勢雄・成熟雌白鼠
Pに於ける卵胞の閉鎖退行像

9) A.S. 5mg 10回投与去勢雄・成熟雌白鼠
Pに於ける卵胞の閉鎖退行並びに囊腫形成
像

10) T.P. 0.5mg 5回投与去勢雄・成熟雌白
鼠 Pに於ける正常卵胞並びに閉鎖退行卵胞
像

11) T.P. 1mg 5回投与去勢雄・成熟雌白鼠
Pに於ける中等大以下卵胞の閉鎖退行並び
に囊腫形成像

12) T.P. 5mg 10回投与去勢雄・成熟雌白
鼠 Pに於ける閉鎖退行卵胞, 黄体減少, 間
質腺増加像