147.

612.018.2

「雌性ホルモン」ノ雄性生殖器ニ
及ボス影響ニ就テ
(其ノ2)

岡山醫科大學生理學教室(主任生沼教授)

國 重 稠

[昭和11年4月18日受稿]

*Aus dem Physiologischen Institut der Okayama Med. Fakultät
(Vorstand: Prof. Dr. S. Oinuma).*

Über den Einfluss des weiblichen Hormons auf das Wachstum
des männlichen Kammes.

Von

Sigeru Kunisige.

Eingegangen am 18. April 1936.

Verfasser extrahierte den weiblichen Harn vom Menschen mit Alkohol, Petroleum-Äther, Butylalkohol nach Doisy, Veler und Thayer, löste den Rückstand nach Verdunsten von Solbent aus dem Extrakt in Olivenöl und spritzte ihn einem kastrierten jungen Hahn unter die Haut. Die Grösse des Kammes des Kapaunen wurde mit dem des nicht so behandelten Tieres verglichen. Die Resultate des Verfasser können, wie folgt, zusammen-

gefasst werden.

1) Im Schwangerenharn ist eine grosse Menge weiblicher Sexualhormone enthalten.

2) Die in Solbent übergehende Substanz aus dem weiblichen Harn hemmt das Wachstum des Kammes, während die aus dem männlichen Harn das Wachstum des Kammes fördert. Beide Elemente (männliche und weibliche) scheinen auf einander zu wirken. (Autoreferat)

目 次

第1章 緒 言

第2章 實驗材料並ニ實驗方法

第3章 實驗成績

第1項 去勢成熟雄鶏

第2項 正常幼若雄鶏

第4章 總括結論

文 獻

第1章 緒 言

「女性ホルモン」ノ男性生殖器ニ及ボス作用如何ニ關シテハ最早研究ノ要ナキ迄ニ闡明セラルルモ鶏ニ就テノ研究ハ比較的少ナキガ爲ニ敢テココニ研究シ其ノ成績ヲ發表ス。

抑々卵巢ガ「女性ホルモン」ノ源泉地ナリト始メテ提唱セルハ Knauer (1896) ニシテ其ノ後 Iscovesco, Hermann 等ハ卵巢ヨリ比較的純粹ニ油狀ナル「女性ホルモン」ヲ分離抽出スルコトニ成效シ、降ツテ Fellner (1912), Fränkel (1925), Allen (1925), Doisy (1925), Hartmann (1926) 其ノ他多數ノ研究者ハ各種製品ヲ製出シ又 Laqueur (1927), Zondek (1927) 等ハ該「ホルモン」ハ獨リ油狀ナラズ、水溶液トシテモ得ルト主張ス。尙ホ Doisy (1930) Buternandt (1929) 等ハ妊婦尿ヨリ結晶形ニ之ヲ精製シ化學的組成ハ Buternandt ハ $C_{23}H_{28}O_3$ 亦ハ $C_{18}H_{22}O_2$ Marrian ハ $C_{18}H_{24}O_3$ Doisy ハ $C_{18}H_{23}O_2$ ナリト發表ス。更ニ諸學者ハ「女性ホルモン」ハ生理學的作用ニ於テ單一ナルモノニアラズ (1)「發情性ホルモン」(Brunsthormon), (2)「月經促進性ホルモン」, 「月經制止性ホルモン」等種々ナル作用ヲ有スル所謂「合成ホルモン」ナリトス。

上記ノ如キ化學的組成及ビ生理的性狀ヲ有スル「女性ホルモン」ノ男性生殖器ニ及ボス研究業績ヲ觀ルニ

(1) Paul Trendelenberg (1929) ハ卵巢ヨリ製シタル「ホルモン」ハ去勢雄性生殖器ニ對シ何等ノ變化ヲ及ボサザルモ、乳腺ノ發育可良トナリ乳汁ノ分泌ヲ來セリト。

(2) Steinach, E. (1912) 去勢幼若雄性家兔及ビ「モルモット」ニ卵巢ヲ移植シ卵巢膿胞ノ成熟ヲ招來セシメ該動物ノ雌性化スルヲ檢セリ。

(3) Laqueur (1927) 卵巢及ビ胎盤ノ抽出物ヲ幼若雄性哺乳動物ニ注射セシニ陰莖、攝護腺、精袋ノ發育遲延シ、之ニ反シ乳腺ノ發育ハ促進セラレ乳汁ノ分泌ヲ起セリ。

(4) Pezard, A. (1928) 去勢雄鶏ニ卵巢移植ホ「女性ホルモン」注射ヲ行ヒ鶏冠肉垂、羽毛ハ全ク雌性化シ且發情行爲ノ女性化スルヲ觀察セリ。

(5) Brouha u. Simonnet (1932) 幼若雄性家鼠ニ妊尿ヲ注射シ生殖器ノ速ナル發育促進ヲ來セシモ、成熟雄性家鼠ニテハ之ニ反シ萎縮ヲ來セリトイフ。之ヲ要スルニ多クノ學者ハ「女性ホルモン」ハ男性生殖器ニ對シ抑制的作用ヲ有スルガ如ク「兩性ホルモン」ハ相互拮抗的作用ヲ有スルモノノ如シ。

第2章 實驗材料並ニ實驗方法

第1項 「女性ホルモン」製造法

1) Sigmund Fränkel's Methode, Schering-Kahlbaum, Akt-Ges's Methode, Zondek's Methode 等胎盤ヲ原料トスルモノ。2) Ralls, Jordan u. Doisy's Methode, Zondek's Methode 等卵巢

腦胞ヲ原料トスルモノ。3) Zondek's Methode, Marrian's Methode, Butenandt Methode, Doisy, Veler u. Thayer's Methode 等妊婦尿ヲ原料トスルモノ。4) Seitz u. Witz's Methode 等黃體ヲ原料トスルモノ。5) 其ノ他ノモノヲ原料トスルモノ等種々アルモ、予ハ大體 Doisy, Veler und Thayersche Methode ヲ襲踏セリ。即チ妊娠5箇月乃至8箇月ノ妊婦尿ヲ集メ少量ノ鹽酸ヲ加ヘ弱酸性(pH. = 4.0)トナシ。コノ尿1Lニ就キ毎回「オリーブ油」50.0 cc ヲ加ヘ良ク振盪抽出ス。次ニ分液漏斗ニテ油分ノミヲ分取シ95%「エチールアルコール」(等量ニ2回 $\frac{1}{2}$ 量ニ2回)ニ振盪抽出セシム、コノ「アルコール」抽出物ヲ1/100ニ濃縮シ分液漏斗ニ入レ少量ノ水ヲ加ヘ尙ホ鹽酸ヲ加ヘ、弱酸性トシ2-3回石油「エーテル」少量ヲ加ヘ振盪シ水ヲ加ヘタル「アルコール」液ヨリ分取ス。「アルコール」溶液ノ方ハ蒸溜乾涸シ残渣ニ「ブチールアルコール」ヲ加ヘ溶解シ1.5% NaOH 少量ヲ加ヘ振盪シ、「アルコール」溶液ヲ分チ取り蒸溜シ残渣ニ「エーテル」ヲ加ヘ浸出ス。斯クシテ得タル「エーテル」液ヲ蒸溜ス。然ル時ハ一種特異ナル臭氣アル淡黃白色油狀物ヲ得。コレヲ「オリーブ油」ニ溶解シ實驗ニ供セリ。

第2項 實驗動物

I. 去勢成熟雄雞

(a) 第5號雞。2月2日ニ孵化セル白色「レグホルン」雄雞ニシテ3月1日兩側辜丸剔出ヲ行ヘルモノ。

(b) 第6號雞。2/IIニ孵化シ5/V日兩側辜丸剔出ヲ行ヘル白色「レグホルン」ヲ使用セリ。

II. 正常雌雄雞

同日孵化セル生後3箇月ノ白色「レグホルン」ヲ實驗雞ト對照雞トニ分チ同一鶏舍内ニ入レ同一飼料ヲ以テ飼育ス。

第3項 鶏冠測定法

「女性ホルモン」ノ男性生殖器ニ及ボス作用如何ハ鶏冠ノ消長ヲ Merkmal トシテ、コレヲ檢索セリ。測定法ハ前篇ニ詳述スルガ故ニ省略ス。

第4項 豫備實驗

女性 Hormon 檢定法

予ハ Allen u. Doisy 氏法ニ從ヒ去勢雌性「マウス」(體重12-14g)ノモノ5匹ニ前記自製「女性ホルモン」ヲ8時間ノ間隔ヲ置キ、0.5 cc 宛5回背側皮下及ビ腹側皮下ニ注射シ注射終了後40時間ヨリ陰脂膏ノ變化ヲ顯微鏡的ニ觀察セリ。而シテ陰分泌主トシテ角質化セル上皮細胞ヨリ成リ、尙ホ肉眼的ニ乾酪様外觀ヲ呈スルモノヲ發情(Oestrus)陽性(+)トセリ。

第1表 去勢二十日鼠ニ對スル
「女性ホルモン」ノ影響

動物番號	1回注射量	注射回数	陰脂膏所見	成績
第1號	0.5cc	3回	無核細胞多數	++
第2號	〃	〃	白血球十有核上皮	—
第3號	〃	〃	白血球十有核上皮十無核細胞	±
第4號	〃	〃	無核細胞中等	+
第5號	〃	〃	〃	+

成績第1表ニ示ス如ク Oestrus(+)ノモノ3匹不明ナルモノ2匹ヲ得。即チ自製「女性ホルモン」中ニハ「發情ホルモン」(Brunsthormon)ノ含有セラルル確證ヲ得タリ。

第3章 實驗成績

第1項 成熟去勢雄雞ニ及ボス影響

前章記載ノ成熟去勢雄白色「レグホルン」ニ18日間連續毎日朝夕2回自製「女性ホルモン」2.0 cc 宛注射シ鶏冠總面積ノ消長ヲ觀察セリ。

第2表 去勢雄鶏ニ及ボス「女性ホルモン」ノ影響

幼若時去勢鶏

思春期直前去勢鶏

鶏番 號	實驗 日	體 重	注射種類 用 量	鶏 冠 總面積	成長 率	備 考	鶏番 號	實驗 日	體 重	注射種類 用 量	鶏 冠 總面積	成長 率	備 考
第 5 號	1/3	200 ^g		165	%	兩側睪丸剔出	第 6 號	15/5	940 ^g		1140	%	兩側睪丸剔出
	25/6	1190		427				15/6	1090		600		
	28/6	1210	「女性ホル モン」2.0cc	430	0			28/6	1270	「女性ホル モン」2.0cc	600	0	
	7/7	1150	〃	402	-6.6	鶏冠色澤悪ク 萎縮ス		7/7	1320	〃	551	-8.2	鶏冠色澤悪ク 萎縮ヲ始ム
	15/7	1350	注射廢止	397	-7.7			15/7	1450	注射廢止	543	-9.5	
號	22/7	1410		417	-3.2	鶏冠色澤回復	號	22/7	1500		588	-2.0	鶏冠色澤稍々 回復ス

第1圖 去勢雄鶏ニ及ボス「女性ホルモン」ノ影響

第2表及第1圖成績ヲ觀ルニ體重ハ毎検査日ニ増大スルニ拘ラズ鶏冠總面積ハ漸減傾向ヲ呈シ色澤亦稍々悪ク一般活動不活潑トナレリ、次ニ注射ヲ廢止スルニ上記症狀消失シ鶏冠ノ總面積亦復歸セリ、即チ「女性ホルモン」ハ去勢雄鶏ノ第二次性徵タル鶏冠ニ直接作用シテコレヲ萎縮退行セシムルモノノ如シ。

第2項 正常幼若雄鶏ニ及ボス影響
前記ノ白色雄鶏「レグホルン」ニ前記同様注射ヲ行ヒ同一無處置鶏ト比較對照セリ。

第3表第2圖成績ノ如ク實驗動物體重ハ對照ノソレト殆ド等シキ増加率ヲ示スモ鶏冠成長率ハ甚ダ僅少ナリ、而シテコレガ注射ヲ廢止スルニ俄ニ増大スルヲ觀察セリ、即チ「女性ホルモン」ハ雄性鶏冠ノ發育ヲ抑制スルガ如シ。

第 3 表 正常幼若雄鶏ニ及ボス「女性ホルモン」ノ作用

實 驗 雄 鶏							對 照 雄 鶏			
鶏番 號	實 驗 日	體 重	注射種類用量	鶏冠總面積	成長率	備 考	鶏番 號	體 重	鶏冠總面積	成長率
第 1 號	29/6	630 g	「女性ホルモン」 2.0cc	710qmm	%	元氣稍々少ナシ 鶏冠色澤可良増大ス	第 3 號	480	410qmm	%
	8/7	670	〃	769	+ 8.31			550	659	+ 60.74
	16/7	720	注射廢止	811	+14.25			580	845	+ 106.1
	23/7	800		1155	+62.68			700	1050	+ 156.1
第 2 號	29/6	520	「女性ホルモン」 2.0cc	420	0	鶏冠萎縮ス、 元氣少シ 鶏冠色澤可良増大ス	第 4 號	430	310	
	8/7	560	〃	395	- 5.95			470	410	+ 32.26
	16/7	610	「女性ホルモン」 注射廢止	403	- 2.86			550	520	+ 67.75
	23/7	680		525	+ 25.0			680	650	+109.67

第 2 圖 正常幼若雄鶏ニ及ボス「女性ホルモン」ノ作用

第4章 總括及ビ結論

上記成績ヨリ「女性ホルモン」ノ第二性徴ニ及ボス影響ヲ總括考按スルニ去勢雄鶏ニアリテハ注射開始當時體重 1210 g, 1270 g, 鶏冠總面積 430 qmm², 600 qmm² ノモノ, 18 日間連續注射後體重 1350 g, 1450 g, 鶏冠總面積 397 qmm², 543 qmm² ナ示ス, 即チ鶏冠成長率ハ(-)7.7%, (-)9.5% ニシテ漸減的傾向ヲ示シ而シテ是レガ注射ヲ廢止セシニ1週間ニシテ(-)3.2%, (-)2.0% トナレリ。即チ復歸ノ狀ヲ呈ス。亦正常幼若雄鶏ニ在リテ

モ體重増加率ハ對照鶏ノソレト殆ド同様ナルニ拘ラズ鶏冠増加率ハ第3表ニ觀ル如ク注射鶏ハ(+)14.25%, (-)2.86% ナルニ反シ對照鶏冠ハ(+)106.1%, (+)67.75% ニシテ大ナル相違ヲ見ルベシ。斯ク鶏冠ノ成長ニ對シ抑制的因子ヲナスモノハ, 注射其ノ者ノ刺戟ニアラズシテ「ホルモン」ノ作用ニ依ルモノナルベク, 男女「兩性ホルモン」ノ鶏冠發育ニ對シテハ相互拮抗的作用ヲ有スルモノト思惟セザルベカラズ。

挿圖說明

I. 去勢雄鶏ニ「女性ホルモン」ヲ注射セルモノ

第6號鶏ノ鶏冠

Fig. 1. 注射開始當日ノ鶏冠

Fig. 3. 注射廢止當日ノ鶏冠

Fig. 4. 注射廢止後7日目ノ鶏冠

II. 正常幼若雄鶏ニ「女性ホルモン」ヲ注射セルモノ

第2號鶏ノ鶏冠

Fig. 1. 注射開始當日ノ鶏冠

Fig. 3. 注射廢止當日ノ鶏冠

Fig. 4. 注射廢止後7日目ノ鶏冠

結 論

(1) 妊婦尿ヨリ得タル「女性ホルモン」ハ去勢雌性「マウス」ニ發情ヲ惹起セシメ得。

(2) 「女性ホルモン」ハ雄性鶏ニ對シ直接作用シテ鶏冠ヲ萎縮退行或ハ發育ヲ抑制スル作用ヲ有スルモノニシテ雌雄「兩性ホルモン」ハ

相互拮抗的作用ヲ有スルモノノ如シ。

擧筆ニ當リ御懇篤ナル御指導ト御校閲ノ勞ヲ賜ハリタル恩師生沼教授ニ衷心感謝ノ意ヲ表ス。

文 獻

- 1) *Emil Knauer*, Arch. f. Gyn., Bd. 60, S. 322, 1900.
- 2) *Fellner*, Pflüger's Arch., Bd. 189, S. 199, 1912.
- 3) *Frankel*, Chemisch. Zentralbratt., Bd. 2, S. 493, 1918; Bd. 2, S. 625, 1919.
- 4) *Allen*, Amer. j. physiol., Vol. 92, P. 174, 1930.
- 5) *Doisy, Veler, Thayer*, J. Biol. chem., Vol. 86, P. 499, 1930.
- 6) *Hartmann*, Biochem. Ztsch., Bd. 175, S. 55, 1926.
- 7) *Laqueur*, Lancet., Vol. 212, S. 1127, 1927; Deut. Med. Wo., J. 52, 1331, 1926; Deut. Med. Wo., J. 53, S. 867, 1927.
- 8) *Zondek*, Kl. Wo., J. 6, S. 390, 1927; Kl. Wo., J. 5, S. 1220, 1926; Kl. Wo., J. 7, S. 485, 1928.
- 9) *Butermandt*, Ztsch. Physiol. Chem., Bd. 191, S. 127, 1930; Bd. 191, S. 140, 1930; Chemisch. Zentralbratt., Bd. 2, S. 3305, 1930.
- 10) *Marrian*, Bioch. j., Vol. 24, P. 435, P. 1023, 1930.
- 11) *Paul Trendelenberg*, Die Hormone ihre physiol. u. Pharm., 1, S. 88, 1929.
- 12) *Steinach*, Pflüger's Arch., Vol. 144, S. 71, 1912.
- 13) *Pezard, A.*, Erg. physiol., 27, 552, 1928.
- 14) *Brouha, Simonnet*, Endocrinology, Vol. 16, P. 275, 1932.
- 15) *Schering*, Chem. Zent., Bd. 2, S. 1052, 1927.
- 16) *Ralls*, J. Biol. Chem., 69, 357, 1926.
- 17) *Thayer*, J. Biol. Chem., 79, 53, 1928.
- 18) *Allan*, Bioch. J., Vol. 22, P. 1526, 1928.
- 19) *Ogata*, 臓器薬品化学, 昭和6年.
- 20) *Frank*, The Female Sex Hormone, 1928.