111.

612.018.2

胆汁酸鹽類ノ「性ホルモン」ニ及ボス影響ニ就テ

(第1回報告)

胆汁酸鹽類ノ幼若雌性動物交尾期發現

竝ニ生殖器發育ニ及ボス影響

兵庫縣立加古川懷仁病院婦人科

醫學博士 丸 山 一 郎

岡山醫科大學產婦人科教室

醫學士 矢 島 壽

[昭和11年2月19日受稿]

*Aus der Frauenklinik (Vorstand: Prof. Dr. H. Yagi) und aus dem Physiologischen-
chemischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. T. Shimizu)
der Okayama Medizinischen Fakultät*

Einfluss des gallensauren Salzes auf Sexualhormone.

(I. Mitteilung)

Einfluss des gallensauren Salzes auf Brunst und
Wachstum der Genitalien bei jungen
weiblichen Tieren.

Von

Dr. Ichiro Maruyama u. Dr. Hisashi Yajima.

Eingegangen am 19. Februar 1936.

Im Jahre 1928 fand Gsell-Büsse bei Untersuchung der Ovarialhormone zufällig einen Einfluss der Gallensäure und des gallensauren Salzes auf die Geschlechtsreizung bei den Rodentia. Bei

noch weiterer Nachprüfung des Einflusses durch Untersuchungen bei Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen u.a. entdeckte er, dass die Wirkungen des gallensauren Salzes die gleichen sind wie

die der Ovarialhormone. Das Problem wurde darauf von vielen Autoren wiederholt untersucht. In Japan erzielten Itinomiya und Kinukasa mit taurocholsaurem Natrium von Merck das fast gleiche Resultat, wie es Gsell-Büsse erhalten hatte. Nach Kinukasa ist es allerdings ein der Zukunft vorbehaltenes Problem, ob diese hormonale Wirkung auf reinem taurocholsaurem Natrium selbst beruht oder auf anderen gemischten Substanzen. Gsell-Büsse und Kinukasa bewiesen mit taurocholsaurem Salz von Merck deutlich die Hyperplasie des Uterus bei junger Maus und Ratte, aber einerseits verneinte Gsell-Büsse eine Hyperplasie des Ovarium, andererseits bemerkte Kinukasa eine nur geringe Hyperplasie des Ovarium.

Bei Untersuchungen des Einflusses der Gallensäure und des gallensauren Salzes auf die Sexualhormone und auf die Hyperplasie des Uterus oder des Ovarium prüften wir zuerst mit taurocholsaurem Natrium von Merck und reinem gallensaurem Natrium in unserem physiologisch-chemischen Institut die Ergebnisse vieler Autoren nach. Dann, nach Lösung des Problems der Wirkungsweise der Taurocholsäure, und zwar der Wirkungen auf die Hyperplasie

des Uterus oder des Ovarium, beobachteten wir noch weiter mit verschiedenen Gallensäuren und deren Präparaten die Wirkung.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen kann man kurz, wie folgt, zusammenfassen :

1. Bei dem cholsauren Natrium, der Taurocholsäure und dem taurocholsauren Natrium aus Hundegallensäure fehlt die hormonale Wirkung, die einen brünstigen Einfluss auf junge weibliche Mäuse ausübt, und die Säure und die sauren Salze wirken nicht auf das Ovarialhormon, das die Geschlechtsreife herbeiführt.

2. Genesol, d.h. ein Präparat aus Glykocholsaurem Natrium, hat keine hormonale, Brunst erzeugende Wirkung.

3. Taurocholsaures Natrium von Merck und Eysin von Torii haben eine hormonale Wirkung, die Brunst herbeiführt, und wirken auf den Uterus hyperplastisch. Aber diese Wirkungen beruhen nicht auf reinem ätherunlöslichem taurocholsaurem Natrium, sondern auf anderen ätherlöslichen Substanzen, die in den Präparaten enthalten sind.

4. Cholsaures Natrium und taurocholsaures Natrium aus Hundegallensäure wirken bei der jungen weiblichen Maus nicht geschlechtsreizend. (Autoreferat)

内容目次

第1編 幼若雌性動物交尾期發現ニ及ボス影響

緒論

實驗材料ト其ノ方法

實驗例

甲 膽汁酸鹽類ノミヲ使用セル實驗

A. Merck製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ使用シタル場合

1. 「タウロヒヨール酸曹達」ノミヲ用ヒタル場合

2. 「タウロヒヨール酸曹達」ヲ「エーテル」ニ抽出シ其ノ不溶解性部分即チ所謂純粹ナル「タウロヒヨール酸曹達」ヲ用ヒタル場合

3. 「タウロヒヨール酸曹達」ヲ「エーテル」ニ抽出シテ上澄液並ニ其ノ上澄液内沈澱物ヲ用ヒタル場合

B. 犬膽汁ヨリ生成セル「タウロヒヨール酸曹達」ヲ使用セル場合

C. 「ヒヨール酸曹達」ヲ用ヒテ實驗セル場合

D. 「エブシン」ヲ使用セル場合

1. 「エブシン」ノミヲ用ヒタル場合

2. 「エブシン」ヲ「エーテル」ニ抽出シ其ノ不溶解性物質ヲ用ヒタル場合

3. 「エブシン」ヲ「エーテル」ニ抽出シ其ノ可溶性物質ヲ用ヒタル場合

E. 「ゲネズール」ヲ用ヒタル場合

乙 「卵巢ホルモン」ト膽汁酸鹽類ノ混合液ヲ使用セル實驗

總 括

第 2 編 幼若雌性動物生殖器發育ニ及ボス影響

緒 論

實驗方法

實驗成績

I. 生理的食鹽水 0.5cc 宛 1 日 1 回 7 日間注射セル場合 (對照)

II. Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」1% ノ水溶液ヲ 1 日 1 回 0.5cc 宛 7 日間注射セル場合

III. Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ「エーテル」ニ抽出シ其ノ不溶解性部分ヲ用ヒタル場合

IV. Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ「エーテル」ニ抽出シ上澄液並ニ其ノ沈

澱物ヲ用ヒタル場合

V. 犬膽汁ヨリ生成セル「タウロヒヨール酸曹達」ヲ用ヒタル場合

VI. 「ヒヨール酸曹達」ヲ使用セル場合

總 括

結 論

文 獻

第 1 編 幼若雌性動物交尾期發現ニ及ボス影響

緒 論

1928 年 Gsell-Busse ハ「卵巢ホルモン」ノ研究中偶然ニモ膽汁並ニ其ノ鹽類ニ嚙齒類ノ性慾ヲ誘發スル作用ヲ認メ、更ニ之ヲ「マウス」、「ラツテ」、海狸、家兎ナドニ試ミタル結果、「卵巢ホルモン」ト同種ノ機能ヲ著明ニ發現スル事實ヲ發見シテ「ホルモン界」ニ一大衝動ヲ與ヘタ。其ノ後本問題ヲ追試スル者續出シ、我國ニ於テモーノ宮(1929)、衣笠(1930)兩氏ハ Merck 會社製不純「タウロヒヨール酸曹達」ヲ使用シテ Gsell-Busse ト略ボ同様ノ成績ヲ示シタ。ケレドモ衣笠氏ハ此「ホルモン」性能ガ眞ニ「タウロヒヨール酸曹達」ニ據ルモノデアルカ或ハ混入セル特殊物質ニ由來スルモノデアルカハ將來ノ檢索ニ俟タネバナラナイト言ツテタル。我々ハ膽汁酸及ビ其ノ鹽類ノ「性ホルモン」ニ及ボス影響ヲ探究スルニ當リ、先ヅ Merck 製不純「タウロヒヨール酸曹達」ト本大學生化學教室ニ於テ犬膽汁ヨリ精製シタル純粹「タウロヒヨール酸曹達」トヲ使用シテ諸家ノ實驗ヲ追試シ、果シテ「タウロヒヨール酸」ニ「ホルモン作用」ノ存在ス

ルヤ否ヤヲ闡明シタル後、各種ノ膽汁酸ト其ノ製劑ニ就テ同様ニ觀察シタ。

實驗材料ト其ノ方法

一定期間同一條件ノ下ニ飼育シテ6→8gニ達セル幼若雌「マウス」ヲ使用シ、其ノ腔内容物ヲ硝子「ビベット」ニテ3→4時間毎ニ採取シテ載物硝子ニ塗抹、乾燥後「メチールアルコール」固定、Romanosky-Giemsaノ「アズール、エオジン」複染色ヲ施シテ檢鏡シタ。

古來交尾期主徴トシテ外陰部ノ腫脹、腔入口ノ開大等ガ擧ゲラレタキタガ、Heass, Allenハカカル外徴ニヨル交尾期ノ判定ニハ約半數ノ誤謬アリ、性週期ノ決定ニハ是非トモ腔内容ノ顯微鏡検査ガ必要デアルト指摘シ、Edgar Allenハ「マウス」ノ交尾週期ヲ次ノ各期ニ別ツテ實用ニ供シタ。

1. 交尾休期 腔内容ハ主トシテ白血球デ之ニ少數ノ有核上皮細胞ヲ混ジテキルガ無核細胞ヲ認メナイ。

2. 交尾前期 全ク白血球ヲ缺キ、圓形又ハ空胞ヲ有スル有核細胞ガ散在或ハ集簇シテキルケレドモ無核細胞ハ依然出現シナイ。

3. 交尾期 有核細胞消失シテ腔内容ハ最早薄明ノ無核細胞ノミデアル。

4. 交尾後期

第1期 交尾期ノ無核細胞ガ多數集簇シテ塊状トナリ白色粉末様ヲ呈シテ大サ及ビ染色稍々不同トナル。

第2期 無核上皮細胞ノ他ニ漸ク多數ノ白血球ヲ招來セシメタル稀薄腔内容トナリ、少數ノ有核上皮モ發見サレル。

更ニZondek-AschheimハAllenノ研究ヲ追補シテ次表ノ如キ分類法ヲ提出シタ。

腔内容 性週期	白血球	有核上皮	無核上皮	粘 液
交尾休期	++	++	—	++
交尾前期	—	+++	—	—
交 尾 期	—	—	+++	—
交尾後期	+++	++	++	—
去 勢	++	++	—	++

我々ノ腔脂膏検査モ大體此方式ニ從ツタモノデ即チ交尾休期ニ於テハ少數ノ有核上皮ト白血球ヲ證明シ、交尾前期ニハ有核細胞ノミトナリ、更ニ交尾期ニ達シテ無核上皮細胞ノミヲ認メ、次ニ交尾後期ニ移行シテ多數ノ無核上皮ト少數ノ有核細胞ニ加ヘテ白血球ノ出現ヲ見タ。又Zondekノ說ノ如ク交尾休期ニハ大多數ニ於テ稠密ナル粘液ヲ分泌スルガ、時ニハ全ク之ヲ缺如シテ殆ド白血球ノミヨリ成リ僅ニ有核上皮ヲ含メル場合モアル。尙ホ加藤、池井氏等ノ唱ヘル様ニ細胞成分ノ形及ビ大サハ時期ニヨツテ大差アリ、無核細胞ハ多角形デ交尾期ノ高潮時ニ於テ極大ニ達シ後期ニ至ルト共ニ縮小スルガ、有核上皮ハ圓形或ハ橢圓デ一般ニ前者ヨリモ小サイ。

實 驗 例

甲 膽汁酸鹽類ノミヲ使用セル實驗

A. Merek製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ使用シタル場合

1. 「タウロヒヨール酸曹達」ノミヲ用ヒタル場合

衣笠氏ハ1%「タウロヒヨール酸曹達」ヲ1日1回0.5cc宛生後30日ノ雌「マウス」ニ7回連續注射セル處注射開始後何レモ3→4日ニシテ腔開口シ、1週後ニハ2匹ニ交尾期、1匹ニ交尾後期、又他ノ2匹ニハ交尾休期ヲ認メ、更ニ剖見シテ子宮ノ著明ナル肥厚或ハ水腫様膨大等ノ成熟徴候ヲ發見シ卵巢モ亦幾分増大シタト告ゲ、又生後25乃至

26日ヲ経過セル體重 6g ノ幼若「マウス」ニ1回 0.5 cc 宛1日2回2日間注射シタル例デハ注射開始後 24→36 時間ニシテ已ニ腔開口ヲ認め、次ニ第4日日ニ至ツテ腔脂質検査ニヨリ其ノ間歇期ナルヲ確メテ一齊ニ屠殺剖見シタルニ總テ著明ナル子宮肥厚ト卵巢増大ヲ證明シタト語ツテキル。

我々モ亦 1%「タウロヒヨール酸曹達」ヲ 0.5 cc 宛1日2回2日間注射シテ次ノ成績ヲ得タ。對照ハ 0.9% 食鹽水ヲ同様ニ使用シタモノデアル。

動物番號	體 重	注射回数	投薬總量	交尾期發現迄ノ時間
1	7.7	4	0.02 g	45
2	7.5	〃	〃	57
3	7.1	〃	〃	73
對照	7.4	4	2.0 cc	—
〃	6.8	〃	〃	—
〃	7.5	〃	〃	—

即チ 1%「タウロヒヨール酸曹達」2.0 cc ヲ幼若雌性「マウス」ニ注射スル時ハ 45→73 時間ニシテ交尾期ヲ現出シ得ルガ、食鹽水ヲ注射セル對照動物デハ陰性デアル。

衣笠氏ハ Merck 製「タウロヒヨール酸」ノ幼若動物ニ對スル性慾發現機能が、純粹ナル「タウロヒヨール酸曹達」ニヨルカ又ハ隨伴セル不純物質ニ存スルカハ不明デアルケレドモ、本品ヲ「エーテル」ニ2日間振盪抽出シテ得タル上澄液「エーテル」並ニ上澄液内沈澱物ニ就テ動物實驗ヲ行フニ、コノ「エーテル」ニ移行シタル物質並ニ脂肪様物質ニハ毫モ有效成分ヲ含有シナイカラ本機能ハ恐ラク純然タル「タウロヒヨール酸曹達」ノ所爲デアラウト推定シタ。ソコデ我々ハ衣笠氏ノ實驗ノ如クニ Merck 製 1%「タウロヒヨール」酸曹達 75 cc ヲ數百 g ノ「エーテル」ニ數日間振盪抽出セル後、分液漏斗ヲ用ヒテ黃褐色ノ不溶性部分ト「エーテル」並ニ沈澱物トニ完全ニ分離シ其ノ各々ヲ以

テ次ノ實驗ヲ行ツタ。

2. 「タウロヒヨール酸曹達」ヲ「エーテル」ニ抽出シ其ノ不溶性部分即チ所謂純粹ナル「タウロヒヨール酸曹達」ヲ用ヒタル場合

I. 0.5 cc 宛1日2回3日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回数	投薬總量	交尾期發現迄ノ時間
4	7.6	6	3.0 cc	—
5	7.2	〃	〃	—
6	7.0	〃	〃	—

II. 0.5 cc 宛1日2回2日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回数	投薬總量	交尾期發現迄ノ時間	子宮ノ重量 (mg)
7	7.9	4	2.0 cc	—	12
8	8.0	〃	〃	—	11
9	6.2	〃	〃	—	10
10	6.2	〃	〃	—	11

III. 0.3 cc 宛1日2回3日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回数	投薬總量	交尾期發現迄ノ時間
11	7.3	6	1.8 cc	—
12	6.5	〃	〃	—
13	6.4	〃	〃	—
14	6.3	〃	〃	—

IV. 0.3 cc 宛1日2回2日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回数	投薬總量	交尾期發現迄ノ時間
15	6.3	4	1.2 cc	—
16	6.5	〃	〃	—
17	6.6	〃	〃	—
18	7.2	〃	〃	—
19	6.8	〃	〃	—

即チ褐色透明無臭ノ本液ヲ上記ノ如キ種々ナル割合ニテ注射シ、第1回注射後 150 時間觀察シタガ、腔口ハ全然開大セズ、交尾期モ出現スル事無ク、又子宮及ビ卵巢ニハ異常發育ヲ認めナカツタ。

故ニ衣笠氏ノ實驗成績トハ反對ニ我々ノ検査ニ於テハ、Merck 會社製「タウロヒヨール酸曹達」ニ「エーテル」ヲ加ヘテ夾雜物質ヲ除キタル所謂純粹「タウロヒヨール酸曹達」ハ「ホルモンの」性能ヲ否定シテアル。

3. 「タウロヒヨール酸曹達」ヲ「エーテル」ニ

抽出シテ上澄液並ニ其ノ上澄液内沈澱物

ヲ用ヒタル場合

前述ノ如ク1%「タウロヒヨール酸曹達」75ccヲ多量ノ「エーテル」ヲ以テ數日間抽出振盪シ不溶解性物質ヲ分離除去スル時ニハ脂肪様成分ヲ含有セル上澄液ヲ得ルニヨリ、其ノ「エーテル」ヲ蒸發セシムレバ多少惡臭ヲ放ツ淡白色ノ粉末狀物質ヲ得ル。之ヲ10ccノ蒸溜水ニ溶解シテ0.1cc宛1日2回3日間皮下ニ連續注射シタル結果ハ次ノ通りデアル。

動物番號	體重	注射回数	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間	子宮ノ重量(mg)
20	6.9	6	0.6cc	83	24
21	6.4	〃	〃	69	26
22	6.2	〃	〃	78	26
23	6.0	〃	〃	73	25
24	6.1	〃	〃	83	23

即チ第1回注射後69→83時間ニシテ幼若「マウス」ハ完全ナル交尾期ノ状態ニ到リ、屠殺後剖見スルニ子宮ハ實質性肥大ヲ示シテ先キノ不溶解性部分ヲ注射セル例ニ比シ約2倍ノ重サニ達シタ。ケレドモ卵巢ハ肥厚セズ臃胞出血ヤ黃體ノ形成ナドハ見ラレナカツタ。

B. 犬膽汁ヨリ生成セル「タウロヒヨール

酸曹達」ヲ使用セル場合

1933年畏友田中氏ハ犬ノ膽汁ヨリ純粹ノ「タウロヒヨール酸曹達」ヲ取出スコトニ成功シタ。今簡單ニ同氏ノ方法ヲ紹介スルト次ノ通りデアル。

5Lノ粘液ヲ含マナイ膽汁ニ5%ノ鹽化鐵液ヲ加ヘ、濾過シテ沈澱ヲ除イタ濾液ニ炭酸曹達ヲ注ギ

其處ニ析出スル鐵鹽ヲ濾過ス。其ノ濾液ヲ稀鹽酸デ中和シテ蒸發セシメタル後眞空乾燥器ヲ用ヒテ完全ニ乾燥セシメル。残渣ハ純「アルコール」ニ抽出シテ蒸發セシメ再ビ水ニ溶解シ、此操作ヲ今一度繰返シテ鹽化鐵液ヲ加ヘ沈澱デキル物質ヲ完全ニ除去ス。カクシテ得タル水溶液ニ更ニ稀鹽酸ヲ加ヘテ酸性化シタル後、「エーテル」ニテ48時間抽出シテ遊離スル脂肪酸ヲ除ク。次ニ重炭酸曹達液ニテ「アルカリ性」ニナセル液ヲ「エーテル」ノ存在下デ食鹽ヲ加ヘテ析出ヲ行フコト3回、更ニ稀鹽酸デ酸性化シテ又3回鹽析出法ヲ繰返ス。然ル後乾燥セシメタル析出鹽分ヲ純「アルコール」デ抽出シテ濾過スル。サテ濾液ニ僅ニ潤濁ガ起ルマデ少量ノ水ト「エーテル」トヲ加ヘテ冷所ニ靜置スルト、「タウロヒヨール酸曹達」ノ光澤アル針狀結晶ガ多量ニ析出スルニヨリ速カニ之ヲ吸引シテ乾燥スル。此析出鹽ヲ更ニ稀「アルコール」及ビ「エーテル」デ10回以上再結晶セシメル。此鹽成分ヲ含ム「タウロヒヨール酸」ハ180°デ容易ニ發泡溶解スルモノデアル。

我々ハ此方法ニ從ツテ生化學教室山崎學士ノ調製シタル純粹「タウロヒヨール酸曹達」ヲ使用シテ次ノ實驗ヲ試ミタ。

I. 1%「タウロヒヨール酸曹達」ヲ0.5cc宛

1日2回4日間注射ス

動物番號	體重	注射回数	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
25	7.9	8	0.04g	—
26	6.8	〃	〃	—
27	7.5	〃	〃	—

II. 1%「タウロヒヨール酸曹達」ヲ0.5cc宛

1日1回5日間注射ス

動物番號	體重	注射回数	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
28	6.4	5	0.025g	—
29	6.6	〃	〃	—

III. 1%「タウロヒヨール酸曹達」ヲ0.1cc宛

1日1回5日間注射ス

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
30	7.9	5	0.005 g	—
31	7.9	〃	〃	—

IV. 1%「タウロヒヨール酸曹達」ヲ0.05cc宛

1日1回5日間注射ス

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
32	7.0	5	0.0025 g	—
33	7.9	〃	〃	—

カカル4群ノ配量方法デ注射ヲ行ヒ嚴重ニ監視シタニモ拘ラズ第1回注射後150時間迄ニハ腔開口ヲ認めズ、又交尾期モ現出シナカッタ。即チ犬膽汁ヨリ得タル純粹ナル「タウロヒヨール酸曹達」ニハ「ホルモン機能」ガ無イ様デアル。

(C) 「ヒヨール酸曹達」ヲ用ヒテ實驗セル

場合

コレハ Merck 會社ノ製品ヲ精製シテ種々ナル濃度デ使用シタ。

I. 1%「ヒヨール酸曹達」ヲ0.1cc宛1日1

回5日間注射セル例

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
34	7.1	5	0.005 g	—
35	6.8	〃	〃	—
36	7.4	〃	〃	—

II. 1%「ヒヨール酸曹達」ヲ0.1cc宛1日1

回2日間注射セル例

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
37	7.9	2	0.002 g	—
38	7.9	〃	〃	—
39	7.3	〃	〃	—

III. 0.5%「ヒヨール酸曹達」ヲ0.1cc宛1日

1回2日間注射セル例

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
40	7.8	2	0.001 g	—
41	7.3	〃	〃	—
42	7.3	〃	〃	—

IV. 0.1%「ヒヨール酸曹達」ヲ0.1cc宛1日

1回6日間注射セル例

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
43	5.8	6	0.0006 g	—
44	6.4	〃	〃	—
45	7.6	〃	〃	—
46	6.4	〃	〃	—

V. 0.05%「ヒヨール酸曹達」ヲ0.1cc宛1日

1回6日間注射セル例

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
47	6.7	6	0.0003 g	—
48	6.2	〃	〃	—
49	6.1	〃	〃	—
50	6.5	〃	〃	—

VI. 0.01%「ヒヨール酸曹達」ヲ0.1cc宛1日

1回6日間注射セル例

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
51	6.8	6	0.00006 g	—
52	6.4	〃	〃	—
53	6.5	〃	〃	—
54	6.0	〃	〃	—

實驗ノ當初ハ多量ヲ試ミル積リニテ1%「ヒヨール酸曹達」0.5ccヲ1回注射シタ處注射後2時間餘リデ實驗動物ハ全部斃死シ、續テ0.3ccヲ1回注射シタガ12時間後ニハ衰弱甚シク到底検査不能トナツタ。ソコデ前記ノ如キ稀釋ヲ施シ比較の

少量ヲ用ヒテ注射開始後150時間迄腔脂質採集ヲ企テタガ腔口開大スル者無ク交尾期所見モ陰性ニ終ツタ。由ツテ「ヒヨール酸曹達」モ亦幼若雌「マウス」ニ對スル「ホルモン性機能」ヲ缺クモノト考ヘラレル。

D. 「エブシン」ヲ使用セル場合

1. 「エブシン」ノミヲ用ヒタル場合

「エブシン」ハ衣笠氏ガ膽汁ヨリ或方法ヲ以テ生成セル新藥デ、女性生殖器發育促進劑トシテ東京市鳥居商店カラ發賣シテキル。而シテ同氏ノ説ニヨルト本劑ヲ去勢セル「マウス」及ビ「ラツテ」ニ注射スル時ハ、被檢動物ヲシテ24→56時間内ニ確實ニ性週期現象ヲ催起シテ交尾期ヲ發現セシメ、卵巢或ハ腦下垂體「前葉ホルモン」トハ全然別個ノ獨特ノ「ホルモン性能」ヲ有スルモノデアルト發表サレタ。

我々ハ先ヅ1%ノ「エブシン」水溶液ヲ0.5cc宛1日ニ2回2日間注射シテ次ノ成績ヲ得タ。

動物番號	體 重	注射回数	投藥總數	交尾期發現迄ノ時間
64	7.8	4	2.0 cc	46
65	7.2	〃	〃	56
66	7.9	〃	〃	56

衣笠氏ハ同腹仔ナラザル同一家族ニシテ境遇ヲ等シクセル幼若「マウス」デ生後25日乃至26日體重6gノモノ5頭ヲ選ビ、其ノ中2頭ニハ對照トシテ0.9%食鹽水ヲ、他ノ3頭ニハ「エブシン」ヲ何レモ0.5cc宛2回1日ニ注射シタ處、後者ハ注射開始後24→36時間ニテ腔開口シ、第4日目ニ至ツテ腔脂質検査ニヨリ其ノ間歇期ナルヲ確メテ屠殺剖見シタル結果デハ、著明ナル子宮ノ肥大ト共ニ卵巢ノ腫脹ヲ認メタト記載シテキル。我々ノ成績ニ於テモ注射開始後46→56時間デ完全ナル交尾期ヲ發現シ殆ド同様ノ成績ヲ得タ。即チ鳥居商店發賣ノ「エブシン」ハ幼若雌「マウス」ニ對シ事

實交尾期發現機能ヲ有シテラル。

ソコデ此膽汁カラ生成サレタト言フ「エブシン」ノ「ホルモン」機能ガ其ノ内ニ含有セル純粹ノ膽汁酸乃至其ノ鹽類ノ作用デアルカ又ハ混入セル他ノ物質ニ據ルモノデアルカラ識別スルタメ更ニ次ノ實驗ニ移行シタ。

2. 「エブシン」ヲ「エーテル」ニ抽出シ其ノ不溶解性物質ヲ用ヒタル場合

1%「エブシン」1.00ccニ多量ノ「エーテル」ヲ追加シテ振盪スル時ハ「エーテル」ニ不溶性ノ純粹膽汁酸含有液ト、可溶性ナル他ノ混合物質トニ容易ニ分離スル。前者ハ帶黃透明無臭ノ液體デアルガ本液ノ「ホルモン作用」ハ次ニ示ス通り當然否定サレネバナラナイ。

I. 0.5 cc 宛1日2回2日間注射シ130時

間觀察セル場合

動物番號	體 重	注射回数	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
67	7.2	4	2 cc	—
68	7.1	〃	〃	—
69	7.0	〃	〃	—
70	7.8	〃	〃	—
71	7.6	〃	〃	—

II. 0.3 cc 宛1日2回4日間注射シ130時

間觀察セル場合

動物番號	體 重	注射回数	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
72	7.0	8	2.4 cc	—
73	6.5	〃	〃	—
74	6.5	〃	〃	—

即チ「エブシン」ニ含有サレタル所謂純粹膽汁酸含有液ヲ2→2.4cc迄注射シテモ、幼若雌「マウス」ノ腔開口ヤ交尾期現象ハ表ハレナイ。又實驗動物ヲ屠殺シテ子宮及ビ卵巢ノ狀態ヲ精査シテモ肥大、臃胞出血、黃體ナドハ全然認メラレナイ。

然ラバ「エブシン」中ノ何レノ物質ガ「ホルモン作用」ヲ發揮スルデアラウカ。續イテ我々ハ上記ノ「エーテル可溶性」物質ヲ以テ實驗シタ。

3. 「エブシン」ヲ「エーテル」ニ抽出シ、其ノ可溶性物質ヲ用ヒタル場合

1%「エブシン」100 cc ニ「エーテル」ヲ加ヘテ振盪シ、其ノ上澄液ヲ採取シテ「エーテル」ヲ蒸發セシムル時ハ黄白色ノ惡臭アル固形體ガ生成スル。コレヲ 20 cc ノ蒸溜水ニ溶解シテ幼若「マウス」ニ注射シタ。

I. 0.2 cc 宛 1 日 1 回 3 日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
75	7.0	3	0.6 cc	69
76	7.2	〃	〃	73
77	7.5	〃	〃	83
78	7.3	〃	〃	80

II. 0.1 cc 宛 1 日 2 回 3 日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
79	7.3	6	0.6 cc	70
80	7.1	〃	〃	73
81	7.5	〃	〃	69
82	7.0	〃	〃	84

結局此度ハ第 1 回注射後 69 → 84 時間ニテ完全ナル交尾期ヲ達成セシメ、明瞭ナル「ホルモン作用」ヲ證明スルコトガ出來タ。即チ「エブシン」ニ於ケル「ホルモン性能」ノ出所ヲ確メ得タノデアル。

E. 「ゲネゾール」ヲ用ヒタル場合

鹽野義商店發賣ノ 1%「ゲネゾール液」モ膽汁酸ノ製劑デ主トシテ「グリコヒヨール酸曹達」ヨリ出來テキル。本劑ニヨル實驗成績ハ次ノ如クデアル。

I. 0.5 cc 宛 1 日 2 回 2 日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
83	6.7	4	2.0 cc	—
84	7.7	〃	〃	—
85	7.0	〃	〃	—

II. 0.1 cc 宛 1 日 1 回 5 日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
86	7.2	5	0.5 cc	—
87	6.5	〃	〃	—
88	7.4	〃	〃	—

III. 0.1 cc 宛 1 日 1 回 2 日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
89	7.9	2	0.2 cc	—
90	7.9	〃	〃	—
91	7.3	〃	〃	—

以上ノ如ク我々ノ検査範圍ニ於テハ「ゲネゾール」ノ交尾期發現效果ヲ發見シ得ナイ。

乙 「卵巢ホルモン」ト膽汁酸鹽類ノ

混合液ヲ使用セル實驗

試験管内ニ於テ「卵巢ホルモン」ト膽汁酸トヲ混和シテ其ノ一定量ヲ幼若雌「マウス」ニ注射シ、ソレニヨツテ起ル交尾期發現時期ヲ、卵巢「ホルモン」ノミヲ注射セル場合ニ比較シタ。

I. 「オパホルモン」1 M.E. 宛毎日 1 回 3 日間注射セル場合

動物番號	體 重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
92	8.0	3	3 M.E.	57
93	8.0	〃	〃	57

II. 「オバホルモン」1 M.E. ト 1%「ヒヨール酸曹達」0.1 cc 宛毎日1回3日間注射セル場合

動物番號	體重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
94	7.8	3	「オバホルモン」 3 M.E.	57
95	7.5	4	「ヒヨール酸曹達」 0.003 g	63

III. 「オバホルモン」1 M.E. ト 0.5%「ヒヨール酸曹達」0.1 cc 宛毎日1回3日間注射セル場合

動物番號	體重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
96	7.1	3	「オバホルモン」 3 M.E.	57
97	7.2	4	「ヒヨール酸曹達」 0.0015 g	57

IV. 「オバホルモン」1 M.E. ト 0.1%「ヒヨール酸曹達」0.1 cc 宛毎日1回3日間注射セル場合

動物番號	體重	注射回數	投藥總量	交尾期發現迄ノ時間
98	7.9	3	「オバホルモン」 3 M.E.	63
99	7.1	4	「ヒヨール酸曹達」 0.0003 g	63

之等4群ノ實驗例ヲ總括スルニ、「卵巢ホルモン」ノ製劑デアル「オバホルモン」ヲ3「マウス」單位注射セル場合ト、更ニ之ニ「ヒヨール酸曹達」ノ色々ノ量ヲ添加シテ觀察セル場合トデ交尾期ノ發現時期ニハ大差ガ無イ。從ツテ「ヒヨール酸曹達」ハ「オバホルモン」固有ノ機能ニ對シテ餘リ影響シナイ事ガ了解デキルワケデアル。

總 括

「タウロヒヨール酸曹達」ノ性慾發現作用ニ關スル衣笠氏ノ去勢動物試驗ニヨルト、「マウ

ス」ハ0.02 g, 「ラツテ」ハ0.04 gノ少量注射ヲ以テ已ニ24→56時間以內ニ發情現象ヲ喚起シ、中等量デハ間歇期ノ極メテ短キ(12→24時間)異型ノ性週期ヲ繰返シ、更ニ多量ヲ投與スレバ遂ニ連續起水ヲ招來スルト言ハレ、又 Gsell-Busse ハ「マウス」, 「ラツテ」共ニ0.03 gヲ投與スルコトニヨツテ性週期ノ發現ヲ認メタト述ベテアル。

之ヲ追試スルタメ我々ハ先ヅ衣笠氏ノ使用シタル Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」0.02 gヲ幼若「マウス」(動物番號1→3)ニ注射セル處45→73時間ニシテ完全ニ全動物ノ交尾期狀態ヲ達成シタ。即チ Gsell-Busse, 一ノ宮, 衣笠氏等ノ言フガ如ク Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ハ確實ニ交尾期發現作用ヲ有スルモノデアル。

次ニ衣笠氏ハ Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ハ膽汁內ニ存在スル「タウロヒヨール酸」 $C_{26}H_{56}NSO_7$ トハ多少性質ヲ異ニスルモノデ其ノ中ニ含有サレテキル「ホルモン様」物質ハ「エーテル」, 「クロロホルム」及ビ「ベンツオール」ニハ溶解シナイガ「アルコール」及ビ「アセトン」ニ溶解シ、殊ニ水ニハ易ク溶解シテ黃褐色弱酸性ヲ呈シ、(1%水溶液)硝酸銀, 硫酸銅, 鉛糖ナドニヨツテ沈澱ヲ生ズルモノデアリ、又此水溶液ヲ180度或ハソレ以上ニ加熱スルモ其ノ「ホルモンの」性能ハ少シモ減弱シナイト言ツタ。然ルニ膽汁內ニ存在スル「タウロヒヨール酸曹達」ハ Hammersten ニヨレバ水ニ易ク溶解シテ強度ノ甘味ニ多少ノ苦味ヲ伴ヘル溶液トナリ、又「エーテル」, 「ベンツオール」及ビ「アセトン」ニハ溶解シナイガ「アルコール」ニハ可溶性デ、酸及ビ「ア

ルカリ」ヲ以テ煮沸スレバ「ヒヨール酸」ト「タウリン」トニ分解スルモノデアリ、本物質ノ小針狀群或ハ緩漫ナル結晶形成ヲナス場合ニハ美麗ナル「プリズム」ヲ呈シテ出現シ、100度ニ熱スレバ分解スルト言ハレテキル。尙ホ Meyer, Jacobson 等ノ分光鏡検査デハ右旋性デ嚴格ナル熔融點無ク蛋白溶液ニ沈澱ヲ生ズルモノデアルト報告サレタ。即チ Hammersten ノ「タウロヒヨール酸」ト Merck 製「タウロヒヨール酸」トハ「アセトン」ニ對スル溶解性以外略ボ相似ノ性狀ヲ有スルモノト考ヘテ差支ヘガナイ。

サテ衣笠氏ハ Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ「エーテル」ニ2日間抽出シテ得タル「エーテル」移行性物質及ビ其ノ沈澱物ト「エーテル不溶性」部分トニ就テ夫々動物實驗ヲ行ヒ、前者ニハ毫モ「ホルモン作用」無ク後者ノミ陽性デアルト主張シタケレドモ其ノ成績ノ詳細ハ示シテキナイ。

我々ガ衣笠氏ニ倣ヒ Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ數日間「エーテル」ニ振盪抽出シテ完全ニ分離シタル不溶性成分ト「エーテル」竝ニ其ノ沈澱物質ノ各々ヲ以テ實驗シタル處デハ正ニ反對ノ結果ヲ得タ。即チ黃褐色透明ニシテ殆ド無臭ナル不溶性部分1.2cc→3.0ccヲ幼若「マウス」(動物番號 4→19)ニ注射シ150時間ヲ待機シテモ膣ハ全然開口セズ交尾期モ出現セザルニ反シ、「エーテル」移行成分ヲ注射セル動物(動物番號 20→24)ハ注射開始後 69→83時間ニシテ完全ナル交尾期狀態トナリ子宮ハ實質性肥大ヲ呈シテ前實驗例ノ約2倍ノ重量ニ達シタ。但シ卵巢ニハ殆ド變化ヲ認メズ、恰モ「臙胞ホルモン」ト同様

ノ影響ヲ齎シタノデアル。故ニ Gsell-Busse, 一ノ宮, 衣笠氏等ノ指摘セル Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ノ「ホルモンの」性能ハ「エーテル」ニ溶解セザル所謂純粹「タウロヒヨール酸曹達」ノ作用デハ無クテ却ツテ「エーテル」移行性物質ノ發揮セル性質デアルト考ヘネバナラナイ。

「タウロヒヨール酸」ハ1838年 Demarcay ニヨツテ初メテ記載セラレ1904年 Hammersten ニヨリ結晶形ニテ取出サレ、其ノ後 Boudi, Müller 等ニ合成サレタケレドモ此合成品ハ自然物ニ比ベテ物理諸の性質ガ尙ホ相違シテキタ。然ルニ1933年田中博士ガ當大學生化學教室清水教授指導ノ下ニ犬ノ膽汁ヨリ生成セル純粹「タウロヒヨール酸曹達」ハ Hammersten ノソレト同一ノ化學構造式ヲ有シ、而モ全ク性質ヲ等シクセル針狀或ハ盤狀ノ結晶ニシテ、加水分解スレバ容易ニ規定ノ含量ヲ示セル「ヒヨール酸」ト「タウリン」ニ分解シ、熔融點ハ180度、水溶液ハ中性デアル。我々ハ山崎博士ガ田中氏法ニ隨ツテ調製セル純粹「タウロヒヨール酸」ヲ使用シ、多キハ0.04g少キハ0.0025g宛幼若「マウス」(動物番號 25→33)ニ注射シテ150時間マデ觀察シタガ膣口ハ全ク開大セズ交尾期モ發現セズ不幸ニシテ陰性ノ成績ヲ示シタ。カクノ如ク Hammersten ノ「タウロヒヨール酸曹達」ニ等シキ我々ノ純粹「タウロヒヨール酸曹達」ガ明瞭ニ陰性ヲ示シタル以上之等ニ類似スル Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ノ精製品モ其ノ「ホルモン作用」ヲ否定サレテ當然デアル。即チ衣笠氏ニ反對セル前記ノ我々ノ實驗成績ハ誤デハナカツタ。故ニ Gsell-Busseガ

0.03 g, 衣笠氏が0.02 gノ注射ニヨツテ夫々完全ナル交尾期發現ヲ認メタト言フ報告モ畢竟其ノ使用藥品ノ不純ニヨル現象デ、恐ラクMerck製「タウロヒヨール酸曹達」ニ混入セル夾雜物ノ作用ニ他ナラヌモノト推定デキル。

次ニ「ヒヨール酸曹達」ハ「タウロヒヨール酸曹達」ニ比シテ赤血球溶解作用少ク其ノ比ハ1:3デアル。我々ハ寺岡博士ノ精製セルMerck製「ヒヨール酸曹達」ヲ0.00006 gヨリ0.005 g迄21匹ノ幼若「マウス」(動物番號34→54)ニ試用シテ發情作用ノ有無ヲ檢索シタガ「タウロヒヨール酸曹達」ト同様陰開口モ交尾期モ認メ得ナカツタ。

更ニ我々ハ膽汁酸製劑トシテ巷間ニ販賣セラレテキル「エブシン」、「ゲネゾール」等ニ就テモ實驗ヲ試ミタ。衣笠氏ノ「エブシン」ハ去勢「マウス」及ビ「ラツテ」デハ注射後24→56時間、6→8 gノ幼若「マウス」デハ24→36時間以内ニ確實ニ性週期現象ヲ催起スル性能ヲ有シ、「卵巢ホルモン」或ハ腦下垂體「前葉ホルモン」トハ全然別種ノ女性生殖器發育促進劑デアルト言ハレテキルガ、我々モ0.5 cc宛1日2回2日間幼若「マウス」(動物番號64→66)ニ連續注射シテ46→56時間後ニ完全ナル交尾期ヲ發現セシメタ。クレドモト劑ヲ多量ノ「エーテル」ニ混入振盪シテ不溶解ナル純粹膽汁成分ト他ノ可溶性物質トニ分離シ兩者別々ニ實驗セル處デハ、前者(動物番號67→74)ニ反シテ後者(動物番號75→82)ニノミ明カナル交尾期發現作用ヲ證明シタ。由ツテ「エブシン」ノ「ホルモン」機能モ其ノ中ニ含有サレタル「エーテル可溶性」物質ニ由來スルコトヲ知ツタ。

早川氏ノ「ゲネゾール」ハ有效ナル妊娠惡阻治療藥トシテ噴傳セラレタル「グリコヒヨール酸曹達」ノ製劑デアルガ、我々ハ1%ノ本液0.2→2.0 ccヲ9匹ノ幼若「マウス」(動物番號38→91)ニ注射シタケレドモ、注射開始後150餘時間デハ交尾期ノ發現ヲ認メナカツタ。

結局我々ノ成績デハMerck會社ノ製品ヨリ精製セル「タウロヒヨール酸曹達」竝ニ「ヒヨール酸曹達」、當大學生化學教室ニ於テ犬膽汁ヨリ完成シタル純粹「タウロヒヨール酸曹達」、「エブシン」ヨリ分離セル「エーテル不溶性」物質、或ハ「ゲネゾール」等ノ膽汁酸鹽類及ビ其ノ製劑ニハ何レモ幼若雌「マウス」ニ對スル「ホルモン作用」ヲ缺キ、之ニ反シテMerck製「タウロヒヨール酸曹達」ヤ「エブシン」ニ混在セル「エーテル可溶性」物質ハ明カニ陰交尾週期ト子宮肥大トヲ招致シテ「卵巢膿胞ホルモン」ニ彷彿セル機能ヲ具有スルモノト判明シタ。

之ト關聯シテ「卵巢膿胞ホルモン」ニ對スル膽汁酸ノ態度ヲ追究スルタメ「オバホルモン」ト「ヒヨール酸曹達」ヲ試験管内ニテ混和シ其ノ一定量ヲ幼若「マウス」ニ注射シタケレドモ實驗動物92→99號ノ示ガ如ク、後者ハ前者ノ本來ノ機能ニ對シテ餘リ影響シナイコトガ了解デキタ。

第2編 幼若雌性動物生殖器發育ニ及ボス影響

緒 論

第1編ニ於テ我々ハ膽汁鹽類例ヘバ「ヒヨ

ール酸曹達」,「タウロヒヨール酸曹達」等ヲ幼若雌性動物ニ連續注射スルモ被檢動物ヲシテ性週期ヲ早期ニ發現セシメ得ザルコトヲ實驗的ニ證明シテ Gsell-Busse, 一ノ宮, 衣笠氏等ノ説ニ反對シタ。然ラバ膽汁酸鹽類ハ子宮並ニ卵巢ノ發育ニ對シテ全然影響ヲ及ボサザルモノデアラウカ。Gsell-Busse, 衣笠氏ハ Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ幼若「マウス」或ハ「ラツテ」ニ投與シテ共ニ著明ナル子宮肥大ヲ證明シタ。而シテ衣笠氏ハ卵巢ニ於テモ僅少ナガラ増大ヲ認メタト言フガ Gsell-Busse ノ成績デハ卵巢肥大ハ否定サレテナル。

尙ホ昭和6年吉野氏が成熟「ラツテ」ヲ使用シテ實驗セル成績ニヨルト新鮮ナル牛膽囊ヨリ採取シタル膽汁ヲ注射セル際ニ於ケル卵巢重量ハ對照ヨリモ稍々重イガ「タウロヒヨ

ール酸曹達」,「グリコヒヨール酸曹達」,「ビリルビン」等ヲ使用セル場合ハ何レモ輕ク,組織學的ニハ4者共ニ著變ナク,少數例ニ血管ノ充盈ヲ認メタト報告シテナル。

我々ハ Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ用ヒテ Gsell-Busse, 衣笠氏等ノ實驗ヲ追試スルト同時ニ他ノ膽汁酸鹽類ヲモ用ヒテ實驗シタ。

實驗方法

對照トシテハ幼若「マウス」ノ背部皮下ニ生理的食鹽水ヲ連續注射シ, 膽汁酸鹽類ヲ注射セル被檢動物ト共ニ注射後8日目ニ屠殺ヲ行ヒ子宮及ビ卵巢ノ重量ヲ測定シテ比較ニ供シタ。

實驗成績

I. 生理的食鹽水 0.5cc 宛 1日1回7日間注射セル場合 (對照)

動物番號	體 重 (g)		子 宮		卵 巢					
	注射前	屠殺時	變 化	重量(mg)	右		左		重量合計	
					變 化	重量(mg)	變 化	重量(mg)		
100	7.5	9.0	ナシ	10	ナシ	2	ナシ	2	4	
101	6.8	7.6	〃	8	〃	2	〃	3	5	
102	6.2	7.8	〃	9	〃	3	〃	3	6	
103	7.0	9.1	〃	9	〃	2	〃	3	5	
104	6.8	8.5	〃	10	〃	2	〃	2	4	
105	6.3	8.5	〃	9	〃	3	〃	2	5	
106	5.8	8.0	〃	11	〃	3	〃	4	7	
107	5.4	7.8	〃	8	〃	3	〃	3	6	
108	5.8	8.0	〃	8	〃	2	〃	3	5	
109	7.6	8.8	〃	9	〃	3	〃	3	6	

即チ對照ニ於テハ子宮重量ハ8→11mg, 卵巢ハ左右ニヨリテ多少ノ差異ヲ示スケレドモ2→4

mgニシテ何レモ肉眼的ニハ著變ヲ認メナイ。

II. Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ1日1回0.5cc宛7日間注射セル場合

動物番號	體 重 (g)		子 宮		卵 巢				
	注射前	屠殺時	變 化	重量(mg)	右		左		重量合計
					變 化	重量(mg)	變 化	重量(mg)	
110	5.4	7.8	筋層肥大	23	ナシ	3	ナシ	3	6
111	5.4	7.5	◇	20	◇	2	◇	3	5
112	6.7	8.3	水腫様肥大	19	◇	3	◇	3	6
113	6.2	8.0	筋層肥大	24	◇	4	◇	3	7
114	6.1	8.6	◇	22	◇	3	◇	2	5

Merck 製 1%「タウロヒヨール酸曹達」ヲ幼若雌「マウス」ニ注射スレバ 45→73 時間ニシテ交尾期ヲ發現スルコトハ已ニ第1編ニ報告シタ處デアルガ、子宮ニ於テモ亦對照動物ニ比較シテ約2倍ノ増大ヲ示シ Gsell-Busse, 衣笠氏等ノ成績ト同様ノ結果ヲ得タ。ケレドモ卵巢ニハ殆ド變化無ク重量

ノ増加モ認め難イ。

III. Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ「エーテル」ニ抽出シ其ノ不溶解性部分ヲ用ヒタル場合

被檢動物ヲ3群ニ分チ 1% ノ本液 ヲ1日1回 0.5 cc, 0.3 cc 及ビ 0.1 cc 宛7日間注射シタ。

動物番號	注射量 (1日)	體 重 (g)		子 宮		卵 巢					
		注射前	屠殺時	變 化	重量(mg)	右		左		重量合計	
						變 化	重量(mg)	變 化	重量(mg)		
115	0.5	5.5	6.6	ナシ	6	ナシ	2	ナシ	2	4	
116		7.2	8.3	〃	8	〃	3	〃	3	6	
117		5.5	7.5	〃	8	〃	3	〃	2	5	
118		6.8	9.1	〃	10	〃	3	〃	4	7	
119	0.3	6.0	7.3	〃	6	〃	3	〃	3	6	
120		6.7	8.0	〃	10	〃	3	〃	3	6	
121		6.4	8.0	〃	8	〃	3	〃	3	6	
122	0.1	7.2	8.4	〃	8	〃	3	〃	3	6	
123		7.3	8.1	〃	10	〃	3	〃	3	6	
124		5.5	7.9	〃	7	〃	3	〃	2	5	

表示ノ如ク Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヨリ分離シタル所謂純粹「タウロヒヨール酸曹達」ノ水溶液ヲ 0.7→35 cc 注射スルモ子宮ハ 6→10 mg 卵巢ハ 2→4 mg ニシテ對照ト相似シ肉眼的ニモ著變ガナイ。

IV. Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ「エーテル」ニ抽出シ上澄液及ビ其ノ沈澱物ヲ用ヒタル場合

1%ノ本液 75 cc ヲ既述ノ如ク多量ノ「エーテル」ニ抽出シテ其ノ上澄液及ビ沈澱物ヲ採取シ、「エーテル」ヲ蒸發セシメタル残渣ニ蒸溜水 10 cc ヲ注ギ

コレヲ 0.1 cc 宛 1 日 1 回 7 日間注射シタ.

動物番號	體 重 (g)		子 宮		卵 巢				重疊合計
	注射前	屠殺時	變 化	重量(mg)	右		左		
					變 化	重量(mg)	變 化	重量(mg)	
125	6.0	8.4	筋層肥大	24	ナシ	4	ナシ	3	7
126	6.4	8.2	水腫様肥大	26	〃	4	〃	4	8
127	6.4	7.9	筋層肥大	26	〃	3	〃	4	7
128	6.3	8.4	〃	25	〃	3	〃	2	5
129	6.5	8.3	〃	23	〃	2	〃	3	5

此際子宮ハ著明ナル筋層肥大或ハ水腫様肥大ヲ呈シ, 23 → 26 mg ノ重量ヲ示シテ對照動物 12 → 2.5 倍ニ達シタ. ケレドモ卵巢ハ子宮所見ト全然異ナリ肉眼的ニハ何等變化ナク, 其ノ重量モ 2 → 4 g ニシテ對照動物ト略ボ同様デアル.

V. 犬膽汁ヨリ生成セル「タウロヒヨール酸曹達」ヲ使用セル場合

1% ノ本液ヲ 1 日 1 回 0.5 cc, 0.1 cc, 0.05 cc 宛更ニ 1 日 2 回 0.5 cc 宛何レモ 7 日間連續注射シタ.

動物番號	注射量 (1日)	體 重 (g)		子 宮		卵 巢				
		注射前	屠殺時	變 化	重量(mg)	右		左		重量合計
						變 化	重量(mg)	變 化	重量(mg)	
130	0.5	6.1	8.2	ナシ	12	ナシ	3	ナシ	3	6
131		7.0	8.9	〃	10	〃	2	〃	3	5
132		6.9	8.7	〃	9	〃	3	〃	3	6
133	0.1	6.9	8.5	〃	8	〃	3	〃	2	5
134		6.7	7.8	〃	10	〃	3	〃	5	8
135		6.3	8.0	〃	7	〃	3	〃	3	6
136	0.05	6.2	7.9	〃	7	〃	3	〃	2	5
137		6.3	7.5	〃	8	〃	2	〃	2	4
138		5.7	7.6	〃	11	〃	3	〃	3	6
139	1.0	6.3	7.6	〃	10	〃	4	〃	4	8
140		6.3	7.4	〃	8	〃	3	〃	2	5
141		6.6	7.8	〃	9	〃	2	〃	3	5

即チ田中博士ノ方法ニ從ツテ犬ノ膽汁ヨリ得タル純粹「タウロヒヨール酸曹達」ノ水溶液ヲ 0.35 cc カラ 7 cc 迄投與シタケレドモ子宮ハ 7 → 12 mg, 卵巢ハ 2 → 4 mg ヲ示シ, 配量ノ多寡ニヨル差異ハ殆ド表ハレテキナイ. 又コレヲ對照動物ノ子宮及ビ

卵巢ニ比較シテモ重量ヤ肉眼所見ニ懸隔ガナイ.

VI. 「ヒヨール酸曹達」ヲ使用セル場合

Merck 製「ヒヨール酸曹達」ヨリ種々ナル濃度ノ水溶液ヲ調整シ 0.1 cc 宛 1 日 1 回 7 日間注射シテ次ノ成績ヲ得タ.

動物番號	注射液 (%)	體 重 (g)		子 宮		卵 巢				重疊合計
		注射前	屠殺時	變 化	重量(mg)	右		左		
						變 化	重量(mg)	變 化	重量(mg)	
142	1.0	6.2	7.1	ナシ	8	ナシ	3	ナシ	2	5
143		6.3	6.8	〃	9	〃	4	〃	3	7
144		7.3	8.5	〃	8	〃	3	〃	3	6
145		6.4	8.1	〃	10	〃	3	〃	4	7
146		6.3	7.5	〃	9	〃	3	〃	3	6
147	0.5	6.8	8.2	〃	7	〃	3	〃	2	5
148		7.1	8.3	〃	8	〃	2	〃	2	4
149		6.0	7.5	〃	10	〃	4	〃	3	7
150		7.1	8.5	〃	12	〃	3	〃	4	7
151		6.7	8.1	〃	9	〃	3	〃	3	6
152	0.1	7.5	8.9	〃	9	〃	3	〃	3	6
153		7.1	8.6	〃	10	〃	3	〃	4	7
154		6.7	8.2	〃	11	〃	3	〃	3	6
155		6.5	8.0	〃	10	〃	3	〃	3	6
156	0.05	6.7	9.3	〃	9	〃	3	〃	3	6
157		5.7	7.9	〃	8	〃	3	〃	3	6
158		7.1	8.5	〃	10	〃	4	〃	3	7
159		5.3	6.9	〃	7	〃	2	〃	3	5
160	0.01	6.3	7.9	〃	9	〃	3	〃	3	6
161		6.5	8.5	〃	10	〃	4	〃	3	7
162		7.9	8.9	〃	8	〃	3	〃	2	5
163		8.0	9.7	〃	9	〃	4	〃	3	7

此結果ハ前記ノ第5實驗ト略ボ同様デ「ヒヨール酸曹達」モ亦子宮及ビ卵巢ノ發育ニ對シテ餘リ影響シナイコトガワカル。

總 括

1928年 Gssel-Busse, 1930年衣笠氏が夫々 Merck 會社製「タウロヒヨール酸曹達」ヲ幼若「マウス」及ビ「ラツテ」ニ連續投與シタル處ニヨレバ、前者ハ子宮ノ著明ナル肥大ヲ報告シ後者ハ子宮ニ加ヘ卵巢ノ増大ヲモ記載シテキルガ、我々ノ追試ニ於テハ交尾期ノ早期發現ト共ニ 2→2.5倍ニ及ブ子宮肥大ヲ認メタ

ル成績ハ彼等ニ一致シタケレドモ、卵巢ノ増大ヲ殆ド經驗シ得ナカツタ點ガ衣笠氏ト異ナツテナル。

然シナガラ既ニ第1編ニ紹介セルガ如ク Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ハ不純ナル製品ニシテ幼若「マウス」ノ交尾期ヲ早期ニ發現セシメ得ル物質ハ「エーテル」ニ可溶性ナル夾雜物ニシテ、「エーテル不溶性」ノ所謂純粹「タウロヒヨール酸曹達」ニハ全然カカル作用ガ無イ。故ニ我々ハ先ヅ Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ニ混在セル「エーテル可溶性」物質ヲ以テ幼若雌「マウス」ノ生殖器發育

ニ及ボス影響ヲ觀察シタル處、實驗第4ニ示ス如ク子宮ヲ著明ニ肥大セシメタガ卵巣ニハ變化ヲ認メ得ナカツタ。更ニ「エーテル不溶性」部分ヲ用ヒテ檢索セル結果、子宮竝ニ卵巣ニ何等影響セザルコトヲ知ツタ。

故ニ Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」ノ示ス幼若雌性性器ノ發育促進機能ハ所謂純粹「タウロヒヨール酸曹達」ノ性能ニ非ズシテ本劑中ニ混入セル「エーテル可溶性」物質ノ所爲デアルコトガワカル。

尙ホ我々ハ犬ノ膽汁ヨリ得タル純粹「タウロヒヨール酸曹達」($C_{26}H_{44}O_7NSNa$)ヲ試用シ、或ハ Merck 製「ヒヨール酸曹達」ヲモ注射シテ實驗ヲ重ネタガ子宮竝ニ卵巣ノ發育ハ生理的食鹽水ヲ投與セル對照動物ニ比較シテ認ム可キ差違ヲ發見シ得ナカツタ。

結 論

1. 「ヒヨール酸曹達」、犬膽汁ヨリ生成セル「タウロヒヨール酸曹達」等ノ膽汁酸鹽類ハ幼若雌性「マウス」ニ交尾期現象ヲ招來スルガ如キ「ホルモン作用」ヲ缺キ、又カカル發情催起ノ性能ヲ有スル「卵巣ホルモン」ノ效果ニ對シテモ殆ド無影響デアル。

2. 「グリコヒヨール酸曹達」ノ製劑タル「ゲネゾール」モ亦交尾期發現作用ガ無イ。

3. Merck 製「タウロヒヨール酸曹達」竝ニ鳥居商店發賣ノ「エプシン」ハ交尾期發現作用及ビ子宮肥大作用ヲ有ス。クレドモ本機能ハ製劑中ニ夾在セル「エーテル」可溶性物質ニ據ルモノデ「エーテル不溶性」物質タル所謂純粹「タウロヒヨール酸曹達」ノ所爲デハナイ。

4. 「ヒヨール酸曹達」竝ニ犬膽汁ヨリ得タ

ル「タウロヒヨール酸曹達」ニハ幼若雌性動物性器ノ發育ヲ促進セシムルガ如キ作用ガナイ。

本論文ノ大要ハ昭和9年10月和歌山市ニ開催サレタル第30回近畿婦人科學會ニ於テ發表セリ。

欄外ニ際シテ恩師八木、清水兩教授ノ御指導ト御校閲ヲ謹謝シ、併セテ畏友寺岡博士、山崎學士ノ御好意ヲ銘記ス。

主要文獻

- 1) Allen u. Doisy, Journ. of Amer. med. Assoc., Vol. 85, No. 6, 1925.
- 2) Gsell-Busse, Pflüger's Arch. f. Physiologie, Bd. 219, S. 626.
- 3) Kazuo-Yamasaki, Hoppe-Seyler's Zeitsch. für Physiologische Chemie, Bd. 224, S. 160, 1934.
- 4) Long u. Evans, Memories of the Univ. of California, Vol. 6, 1922.
- 5) Tanaka, Hoppe-Seyler's Zeitsch. f. Physiologische Chemie, Bd. 220, S. 39, 1933.
- 6) Zondek, Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, 1931.
- 7) Zondek-Aschheim, Klinisch Wochensh., Nr. 22, 1926.
- 8) Zondek-Aschheim, Klinisch., Nr. 47, 1926.
- 9) 阿部, 慶應醫學, 第1卷, 第1號, 第7號.
- 10) 早川, 慶應醫學, 第7卷, 昭和2年.
- 11) 池井, 岡醫雜, 第43年.
- 12) 一ノ宮, 日本病理學會雜誌, 第19年, 昭和4年.
- 13) 伊藤, 早津, 東京醫事新誌, 第2767號.
- 14) 北, 日本婦人科學會雜誌, 第28卷.
- 15) 北, 臨牀產科婦人科, 第7卷, 第4號.
- 16) 菊川, 臨牀產科婦人科, 第9卷.
- 17) 衣笠, 朝鮮醫學會雜誌, 第20卷.
- 18) 空閑, 滿洲醫學會雜誌, 第16卷, 第1號.
- 19) 齊藤, 實驗醫學雜誌, 第11卷, 昭和2年.
- 20) 齊藤, 宮川, 實驗醫學雜誌, 第13卷, 昭和4年.
- 21) 齊藤, 臨牀產科婦人科, 第4卷, 第1號, 昭和4年.
- 22) 田中, The Journal of Biochemistry, 第17卷, 昭和8年.
- 23) 安本, 臨牀產科婦人科, 第8卷.
- 24) 安本, 日本婦人科學會雜誌, 第28卷.
- 25) 吉野, 日本內分泌學雜誌, 第7卷, 昭和6年.