RAT の泌乳維持機構に対する OXYTOCIN の影響 (予報)

太田克明・横山昭・中條誠一

(名古屋大学・農学部)

下垂体前葉からの hormone 分泌に、その上位中枢である間脳-視床下部が大きな役割を果たしていることが、近年いろいろな面から明らかにされてきた。

外部環境、又は生体の内部環境の変化が刺激となつて、間脳-視床下部に達すると、そこからある経路によつて前葉の機能に調節が加えられる。こうした調節は視床下部から分泌されるある仲介物質によつて行なわれるのだらうと言う見方が強くなつてきている。一方、後葉 hormone と言われているものが、実は視床下部で分泌された物質に由来すると言う知見から¹⁾、こうした仲介物質としての後葉 hormone の役割が次第に大きく考えられる様になつた²⁻⁵⁾。

所謂 milk-ejection reflex が、乳頭→視床下部と言う神経路と視床下部→下垂体後葉→筋上皮細胞 (myo-epithelial cell) と言う体液路とから成ることは、よく知られている。この reflex arc に於いても、上に述べた考え方をあてはめれば、その最終経路にはたらく oxytocin が乳腺と同様、下垂体前葉にも作用を及ぼして、そこからの galactopoietic hormone 或いは hormone complex の分泌を促進すると言う可能性も十分考えられる。BENSON & FOLLEY⁶⁾ は乳腺の組織学的観察からこの可能性のあることを示唆し、大島 (私信) もほぼ同じ様な結果を得ている。しかしそうした oxytocin の影響が、乳腺の乳汁分泌機能を維持させるほどのものであるか、どうかについては、何も触れていない。

そこで我々は、oxytocin が galactopoietic hormone 或いは hormone complex 分泌に及ぼす影響を総合的に知ろうと考え、乳腺組織の activity を示すものとして R. Q. を選び、以下の実験を行なつた。同時に、比較のため、正常泌乳時の乳腺組織の呼吸を、泌乳の各時期に亘つて測定した。

実験材料及び方法

Wistar 系雌 rat, 初産, 体重 (実験開始時) 140~160 g のもの、26 頭を用いた。分娩翌日に仔の数を 6 頭 (出来るだけ雌雄 3 頭ずつ) に減らし、この日を泌乳第

The effect of oxytocin on galactopoiesis in rats (Preliminary report). OTA, K., A. YOKOYAMA & S. NAKAJO (Fac. Agric., Nagoya Univer.) Jap. J. Animal Reprod. 3, (4).

1 日とした。正常泌乳動物群は、その後泌乳の各時期に供試、又は 20 日に離乳させ、その 2 日後に供試した。Oxytocin 投与群では、泌乳 12 日の朝離乳させ、oxytocin 処置区と対照区とに分けた。対照区 (2 例) は、その後 3 日間放置、処置区 (3 例) では、その日の午後より 1 日 3 回ずつ、3 日間、oxytocin (Pituitan: 大日本臓器 K. K.) 1 I. U. を 0.5 ml の蒸溜水にとかし、腹腔内へ注射した。

いづれも離乳後 3 日目の朝 (処置区では、9 回目の注射終了後) 殺し、直ちに腹部乳腺を皮膚より放し左右乳腺を同時に秤量、slice とした。Slice は、slide glass 及び cover glass を組み合わせてつくつた手製の slicer⁷⁾ によつてつくり、厚さ 0.4 mm 以下であることをたしかめた。その組織 slice について、R. Q., $-Q_{O_2}$, Q_{CO_2} を検圧法により測定した。測定は R. Q. 用の容器⁷⁾ 又は普通の WARBURG の容器 (WARBURG の直接法による) を使い、medium として 0.3% glucose⁸⁾ を加えた KREBS-RINGER phosphate 液 (pH: 7.4), 気相に 100% O_2 を用い 37°C で、2 時間に亘つて行なつた⁹⁾。Incubation 終了後、medium の一部をとつて試料とし、slice による乳酸の生成量を HULIN & NOBLE 法⁹⁾ によつて測定した。いづれの値も FOLEY & FRENCH⁹⁾ に従い、実験終了時の slice の乾燥重量 1 mg 1 時間当りの量で示した。又、大部分のものは、同じ乳腺の出来るだけ同じ部位からとつた slice 2 組での値の平均値として示した。

卵巣は、秤量後 10% formalin により、乳腺の一定部位も直ちに BOUIN 液により固定し、組織学的検索を行なつた。この結果については、あらためて報告する。

実験期間を通じ、母親及び仔の体重を秤り、泌乳の正常な進行をたしかめる手助けとした。又、陰垢を毎日採取、鏡検した。

実験結果及び考察

実験の開始に当つて、正常泌乳の各時期及び離乳 (20 日に行なう) 後 2 日目の乳腺についてその R. Q. 及び $-Q_{O_2}$ を検べた (図 1, 2)。R. Q. の値は FOLLEY & FRENCH¹⁰⁾ の得たもの (最高泌乳時の rat 乳腺: R. Q. = 1.60) よりやや低い (R. Q. = 1.25~1.48) が、大体同じ様な傾向を示した。即ち泌乳の進行に伴つて、

Fig. 1. Respiratory quotient (R.Q.) of slices from rat mammary gland at various stages of normal lactation or involution.

The slices incubated in Krebs-Ringer phosphate solution (pH : 7.4) added 0.3% glucose as substrate, and in 100% O_2 sag phase.

The measurements were made at 37°C for 2 hrs. Each value is the mean of duplicate observations on material from each animal.

○: The value obtained by use of the specially made flasks for the measurement of R.Q. ●: The value obtained by use of the ordinary Warburg flasks. P: Parturition. W: Weaning.

Fig. 2. O_2 -consumption of slices from rat mammary gland at various stages of normal lactation or involution.

Experimental conditions and explanation of marks in the figure are similar to those illustrated at Fig. 1.

Fig. 3. Lactic acid production of slices from rat mammary gland at various stages of normal lactation or involution.

Explanation of marks in figure is similar to those illustrated at Fig. 1.

漸次 R.Q. は増加してゆくが、離乳によつて急激に減少し 1 以下の値になる。

測定値が、殊に $-Q_{O_2}$ に於いて、泌乳前半期と後半期で著しく異なる。これは前半期 (R.Q. 測定用容器) と後半期 (普通の WARBURG の容器) とで、測定に用いた容器のちがいが生じたものであろう (例えば、泌乳 10 日: R.Q. 測定用容器—10.25, 10.64, 普通の WARBURG 容器—4.06~5.19, 泌乳 20 日: 12.79~5.13)。

同じ slice の生成乳酸量をみると、丁度呼吸と逆の現象を示し (図 3), 泌乳中の低 level (1.56~2.82 $\mu\text{g}/\text{mg}/\text{hr}$) から、離乳によつてほぼ 2 倍 (4.65~5.84) に増加する。このことは、 $-Q_{O_2}$ の減少とともに、離乳によつて乳腺組織での energy 供給の主体がクエン酸回路 → 呼吸酵素系から、解糖酵素系の方へうつつたことを示すものであろう。

一方, oxytocin 投与群の成績をみると、処置区 (I) と対照区 (II) との間に、R.Q., $-Q_{O_2}$, Q_{CO_2} , 及び乳酸生成量、いづれに於いても差はみられない様である。之を、前に述べた正常泌乳群の対応するもの (泌乳 15 日 (III) 及び離乳後 2 日のもの (IV) — いづれも普通の WARBURG の容器で求めた値) と比較したのが表 1 である。表中の * 印のものは、slice の乾燥重量の測り方が他と異なるため、R.Q. 以外の値はこのままでは、他と比べられない。例数が少いため、統計的処理は行なっていないが、I, II, IV いづれも R.Q. は 1 以下で、III の

R. Q. 1 以上のものとは明らかに異なる。更に, I, II とも, III より $-Q_{O_2}$, Q_{CO_2} が少い様である。R. Q. 用容器で得た正常泌乳 10 日の値 (図 1, 2, 3—R. Q. = 1.18, 1.16; $-Q_{O_2}$ = 10.64, 10.25; Q_{CO_2} = 12.56, 11.95; 乳酸生成量 = —, 1.59) と比べると, この関係が一層はつきり

するであろう。又, * 印のものも, 同じ方法を用いて得られた無処置の泌乳 20 日目のものの値—R. Q. = 1.28, $-Q_{O_2}$ = 14.14, Q_{CO_2} = 18.08, 乳酸生成量 = 2.65—と考
え併せると, 十分先に述べた傾向に一致するものと思わ
れる。

Table 1. Effects of oxytocin administration on the respiration and lactic acid production of rat mammary gland tissue.

Each value is the mean of duplicate observations on material from each animal.

Group	Treatment	R. Q.	$-Q_{O_2}$ (μ l/mg/hr)	Q_{CO_2} (μ l/mg/hr)	Lactic acid produced (μ g/mg/hr)
I.	Oxytocin treatment for 3 days after weaning at 12 th day of lactation.	0.90	3.57	3.20	2.27
		0.96	*8.69	*8.30	*9.63
		0.96	*9.80	*9.96	*6.76
II.	Three days after weaning at 12th day of lactation.	0.94	3.31	3.11	2.95
		0.94	*11.87	*11.07	*8.13
III.	Intact, 15th day of lactation.	1.38	5.55	7.65	2.53
		1.31	3.16	4.13	2.03
		1.24	6.43	7.99	2.83
		1.26	7.59	9.56	2.84
IV.	Two days after weaning at 20th day of lactation	0.86	1.61	1.37	4.66
		0.71	1.96	1.39	5.86

* For explanation of this mark, see text above.

これ等の結果は, I, II の乳腺組織の activity が, III のものに比し, 可成おちていることを示す様に思われるが, Composite respiration curve (C. R. C.)¹¹⁾ から
も, これがうなづける。正常泌乳区(III) 即ち activity のたかい乳腺の場合には, C. R. C. は 2 時間, 或いは 3 時間の間大体直線的に上昇してゆくのに対し I, II のものでは, そうしたスムーズな動きを示さないものが多い。こうした C. R. C. は, 泌乳第 1 日のもの及び IV のものでもみられたから, 矢張り activity の低いことを示すものだと考えて差支えなからう。

乳腺 activity について, I, II と IV の間にちがいはあるかどうかについては, 更に例数を増した上でないと何とも言えない。

乳腺自身の状態をみると, 正常泌乳群は勿論, oxytocin 投与群も, 実験開始日までは正常に哺育し, 乳仔の体重増加も順調であつた。

Oxytocin 投与群では, 離乳後, 処置, 対照両区とも, 可成乳腺に乳汁の貯溜 (engorgement) がみられ, 軽く乳腺を抑えることによって容易に乳汁を押しだすことが出来た。処置区の方が対照区に比し乳量はやや長く維持され, 乳頭も伸びていた様である。

又, 体重 100g 当りの乳腺新鮮重量を比べると(表 2) 両区の間に差はなかつた。しかし, これを正常泌乳区

Table 2. Fresh weights of mammary gland*, ovary, anterior lobe and posterior lobe of pituitary per 100 g of body weight.

Group	Mammary gland (g)	Ovary (mg)	Anterior lobe of pituitary (mg)	Posterior lobe of pituitary (mg)
I.	0.71	45.43	4.14	0.71
	0.91	41.56	3.94	0.75
	1.05	31.11	4.62	0.84
II.	0.84	41.45	4.34	0.92
	0.85	34.36	3.21	0.88
III.	1.39	—	—	—
	1.26	27.24	4.24	0.65
	1.29	25.47	4.29	0.82
	1.60	23.03	4.40	1.14
IV.	1.17	—	—	—
	0.80	34.11	4.51	0.69

* The weight of mammary gland was illustrated by the total weight of a pair of abdominal glands.

(Ⅲ)と比べると可成小さく、又正常離乳区(Ⅳ)とは大体似た値を示す。従つて、これ等の相違は、むしろ離乳と言うことが乳腺の重量変化に大きな影響をもつ事を、示唆するものかも知れない。

臨牀は、全例とも 12 日まで正常の泌乳期の像を示していたものが、離乳後 2 日目に発情前期、3 日目(供試時)に顕著な発情期の像を示した。DESCLIN⁵⁾、COWIE⁴⁾或いは BENSON & FOLLEY⁶⁾の言う oxytocin→prolactin 分泌の仮説に従えば、処置区では、離乳後の発情がないか、或いは遅れるかと思われるのであるが、本実験では少くとも、日(24 時間)の単位での有意な差は認められなかつた。

卵巢重量は表 2 に示す通り、処置群(Ⅰ、Ⅱ)及び正常離乳区(Ⅳ)で正常泌乳区(Ⅲ)より重い傾向がみられる。この場合にも、乳腺重量と同じく、離乳の影響が強くあらわれていると見ることも出来るが断定は出来ない。下垂体前葉、後葉では、いづれの群にも重量のちがいはみられなかつた(表 2)。

以上の結果は、oxytocin 投与が離乳によつて起る乳腺組織の activity の低下及び発情の回復—黄体機能の衰弱に対し、何等抑制的効果をもたないことを示す様に思われる。しかし、乳腺について言えば、oxytocin が本当に何の影響ももたないのか、それとも影響があつても、それを打ち消す他の強い要因の存在によつて oxytocin の影響がかくされてしまうのか、これだけの実験ではわからない。Activity 低下の原因としては、次の様な可能性が考えられる。

1) 吸乳刺激が後葉 hormone を介さず、直接或は何か別の径路によつて galactopoietic hormone 分泌につながっている。そのため、離乳で吸乳刺激がなくなる事によつて、hormone 分泌がとまり乳腺機能が低下する。

2) 乳汁が吸いだされないため、腺瀰胞中に充満し、乳腺細胞の活動を阻害する¹²⁾。しかし、この可能性については、ELLIOTT & BRUMBY¹³⁾のウシによる実験から、否定的な見方が強くなつて⁴⁾いる。

3) 発情回復による estrogen の level の上昇等。

最近、我々は、視床下部神経核の電氣的破壊により milk-ejection reflex を block した rat に、oxytocin を投与しながら吸乳させたところ、可成の間、乳汁分泌がつづき、乳腺組織の R.Q. の値も、ほぼ正常にちかいと言う例を得た¹⁴⁾。これと、上述の結果とを併せ考えると、吸乳刺激が galactopoietic hormone 分泌の主要因だと言う 1) の可能性が強くなる様にみえる。そのため、現在、麻酔により上行刺激を遮断した rat に oxytocin を投与しながら吸乳させた場合—吸乳刺激と、乳汁によ

る圧迫と言う二つの要因を除いた場合—の、oxytocin の影響をみようとして、実験をすすめてつある。

尚、本実験で、oxytocin 投与により処置区の 3 例とも、動物が非常にやせ、3 日間で 5~10g の体重減少がみられたことは興味深い。対照区では、こうした現象はみられなかつた。

要 約

下垂体前葉からの泌乳維持 hormone の分泌に対する後葉 hormone の役割を知るため、rat で oxytocin を投与し、その乳腺機能に対する影響をみた。

最初に、正常泌乳の各時期、及び離乳(20 日)2 日後の乳腺組織について、その呼吸、及び乳酸生成量をみたが、FOLLEY & FRENCH¹¹⁾ が rat で得たものと大体等しい結果を得た。

実験群では、泌乳 12 日に離乳させた rat に 1 日 3 回 3 日間、oxytocin 1 I.U. を腹腔内に注射し、乳腺組織の呼吸と乳酸生成量をしらべた。

離乳により、組織 slice の R.Q., $-Q_{O_2}$, Q_{CO_2} はともに急激に下り、乳酸生成量は増す。又、発情も回復してくるが、これ等の変化に対し、oxytocin 投与は何等の抑制的効果ももたなかつた。

しかし、これがすぐ、oxytocin に泌乳維持作用のないことを示すかどうかは疑問である。この点について目下、更に研究中である。

筆を擱く前に、実験手技について、終始、御助言を頂いた本学、本間運隆助教授に、深く感謝の意を表する。又、“大日本臓器 K.K.” 佃具明氏の御援助に対し、厚く御礼申しあげる。(1958. 1. 28 受付)

文 献

- 1) SCHARRER, E. & B. SCHARRER: *Recent Prog. Hormone Res.* 10, 183, 1954.
- 2) 洪沢等: 内分泌 2, 305, 1955.
- 3) 洪沢等: 同誌 2, 399, 1955.
- 4) COWIE, A. T.: *Ann. Endocrinol.* 17, 572, 1956.
- 5) DESCLIN, L.: *Compt. rend. Soc. Biol.* 150, 1489, 1956.
- 6) BENSON, G. K. & S. J. FOLLEY: *Nature* 177, 700, 1956.
- 7) *J. Endocrinol.* 14, xi, 1957.
- 8) ワールブルグ検圧計, 化学の領域増刊 13, 南江堂, 東京 1956.
- 9) FOLLEY, S. J. & T. H. FRENCH: *Biochem. J.* 45, 117, 1949.
- 10) HULIN, B. P. & R. L. NOBLE: *ibid.* 55, 289, 1953.
- 11) FOLLEY, S. J. & T. H. FRENCH: *ibid.* 45, 270, 1949.
- 12) BALMAIN, J. H. & S. J. FOLLEY: *Arch. Biochem. Biophys.* 39, 188, 1952.
- 13) CROSS, B. A. & T. A. SILVER: *Proc. Roy. Soc. Med.* 49, 978, 1956.
- 14) ELLIOTT, G. M. & P. J. BRUMBY: *Nature* 176, 350, 1955.
- 15) YOKOYAMA, A. & K. OTA: unpublished data.