下垂体剔出幼若雄鼠の生殖器官系に対する HCG の作用

今 道 友 則*・江 藤 禎 一

(東京大学農学部家畜生理学教室)

人胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG) と下垂体の間質細胞刺激ホルモン (ICSH)——あるいは、黄体化ホルモン (LH)——とは各々別個の糖蛋白であるが¹⁾、それらの生物学的作用が互に類似していることは、広く知られている²⁾。HCG³⁾ は ICSH^{4,5)} と同様に、下垂体剔出雄鼠では、睪丸の Leydig 細胞を刺激して Androgen 分泌を促進し、剔出直後に投与を続けければ、Spermatogenesis をも維持させることが認められている。しかし、両ホルモンの生物学的性質に差異があることも若干知られているが^{1,2)}、雄性生殖器官系に対する作用については十分に検討されていない。SIMPSON *et al.* (1944) は⁶⁾、40～43 日令で下垂体を剔出した雄鼠に、手術当日より 15 日間、ICSH、HCG 及び PMSG を投与して、その作用を比較している。しかしその実験は、本来、ACTH 標品の検定の際に混有する ICSH の影響をしらべる目的に発しているために、寧ろこれら三種の gonadotrophins の作用の類似性をしらべたに過ぎず、その上、比較の根拠としている生物学的単位が、それぞれ別個の bioassay によつて定められた rat unit であるので、合理的でない。

著者らは、先に報告した ICSH の場合⁷⁾と全く同じ方法によつて、下垂体剔出幼若雄鼠の生殖器官系に対する、HCG の作用をしらべ、著者らの定めた共通な単位としての前立腺単位 (Pr. U.) によつて ICSH と比較したところ、興味ある差異を発見した。

本実験は 1955 年 12 月より 1956 年 7 月の間に行つたものである。

実験材料および方法

前報の ICSH の場合⁷⁾と同様な条件下で行つた。すなわち、Wistar 系雄鼠 76 匹を、23 日令で下垂体を剔出し、術後満 2 日より 1 日 1 回 0.3 cc ずつ 4 日間ホルモンを皮下注射し、最後の注射後 24 時間で屠殺解剖した。その他の細部については前報を参照されたい。

ホルモンは、HCG の原末を用い、注射開始当日に、

Effects of HCG on the reproductive organ system in hypophysectomized immature male rats.

IMAMICHI*, T. & T. ETŌ (Lab. Veter. Physiol., Fac. Agric., Univer. Tokyo) *Jap. J. Animal Reprod.* 6 (4).

tosion balance で秤量し、生理的食塩水に溶解して所要の濃度となし、注射期間中電気冷蔵庫に保存した。なお、供試ホルモンは M. U. 表示のもので、低力価のもの (50 M. U./mg) と高力価のもの (1000 M. U./mg) とを用いた。低力価標品については、著者らも再試験した結果、表示通りであることを確認した。高力価の標品については、一群 15 匹で行つた成績の通知を受けた。

実験成績

本実験は、HCG の作用を ICSH のそれと比較するために、最初に低力価の HCG 標品を用いて行つたところ、精囊においては、後述するごとく、極めて特異的な変化が見られたので、それを再検討する意味において、精製度の高い標品を用いて同一実験を繰返したものである。低力価及び高力価の各標品の投与成績は Table 1 に示してある。また、Fig. 1~4 には、ICSH の比較を容易にするために前報の ICSH の成績⁷⁾と HCG の両標品成績とを Pr. U. を基準にして図示した。実験成績の説明に際しては、前報⁷⁾の Pr. U. を用いて両標品での結果

Fig. 1 Effects of ICSH and HCG on weights of the prostate glands
 ...○... crude prep. of HCG
 —△— purified prep. of HCG
 ...●... sheep ICSH

* 現所属：日本獣医畜産大学生理学教室

* Present address: Dep. Physiol., Nippon Veterinary & Zootech. College

Table 1 Autopsy Data of Intact, Hypophysectomized Reference Control and Hypophysectomized Immature Male Rats received the subcutaneous injections of Human Chorionic Gonadotropin for 4 days (mean $\pm$ S.D.)

Total Dose of HCG MU (Pr. U.)	No. of animals	Body Length			Tail Length			Body Weight			Organ Weights				Thymus		
		Op.	Aut.	cm	Op.	Aut.	cm	Op.	Aut.	g	Testes	Epididy- mides	Seminal Vesicles	Ventral Prostate		Adrenals	
0	15	10.30	11.03	6.46	7.03	33.4	37.0				9.40±8.4	19.49±2.43	5.62±0.63	4.55±0.85	5.80±1.54	107.7±29.6	
(0.1 M. U. = 1.0 Pr. U.) Crude Preparation	2	10.55	11.05	6.90	7.65	35.5	36.5						5.90	4.45			
	3	10.16	10.56	6.46	7.06	31.0	33.3						5.77	4.37			
	5	10.58	10.88	6.84	7.42	32.4	35.0				111.2±6.9	22.30±2.15	5.74±0.46	6.02±0.69	5.60±0.47	98.6±20.8	
	5	10.44	10.98	6.54	7.08	33.8	37.8				133.4±16.3	26.08±6.14	6.74±0.58	8.86±1.83	4.82±0.99	119.8±25.2	
	5	10.50	10.84	6.48	7.08	33.6	36.2				159.2±17.6	36.13±3.74	7.48±0.81	11.90±1.60	4.62±0.63	104.8±10.6	
	1	10.7	10.9	6.1	6.7	36.0	36.0				165	29.3	7.0	12.0	5.0	106	
	5	10.54	11.10	6.58	7.14	33.8	38.4				153.8±23.2	38.16±4.24	8.52±1.46	14.72±4.36	6.02±1.21	103.0±18.9	
	5	10.44	10.96	6.60	7.18	31.4	35.8				158.4±26.6	40.74±6.56	13.40±5.64	18.42±4.57	5.40±1.12	87.8±13.6	
	4	10.85	11.67	6.97	7.60	38.5	42.0				194.5±25.4	48.80±2.98	20.58±3.34	21.28±2.34	6.23±0.57	102.5±18.4	
	2	10.7	11.65	6.90	7.55	36.0	42.0				164.5	42.9	20.00	22.55	7.2	131	
	5	10.75	11.00	6.48	7.10	34.2	34.8				150.4±9.7	36.72±4.04	15.80±3.41	21.94±3.88	5.70±0.61	90.8±13.1	
	10	2	10.88	10.95	6.9	7.3	33.0	36.0				129.0	36.35	12.60	18.90	6.25	108.0
	20	2	10.45	10.55	6.95	7.00	31.0	36.0				126.0	40.40	13.70	21.65	6.00	94.5
	40	5	10.64	10.82	6.78	7.46	32.4	34.6				135.4±18.6	34.70±2.22	13.06±2.43	20.70±1.55	4.96±0.41	98.0±19.2
	Purified Preparation 0.2 M. U. = 1.0 Pr. U.	5	10.33	10.94	6.90	7.74	34.8	35.8				133.8±38.2	25.98±5.96	7.04±0.52	9.06±4.94	4.94±1.34	113.4±15.2
		5	10.40	10.70	6.42	7.24	33.8	35.0				129.4±28.9	34.04±8.20	9.96±3.29	15.58±6.37	5.70±0.61	104.0±18.1
5		10.34	10.66	6.54	7.40	32.0	33.6				130.8±27.0	33.48±4.47	15.00±1.30	24.36±3.88	4.62±0.80	84.0±19.9	
10		6	10.83	10.88	6.76	7.55	34.0	33.6				142.8±9.9	36.22±5.54	19.47±4.08	23.70±3.49	4.80±0.60	90.0±15.6
40		5	10.80	11.00	6.77	7.62	36.2	35.6				137.6±18.5	36.44±5.48	11.84±2.90	21.32±5.38	5.12±1.30	108.2±38.4
Intact 23 day old	15	—	10.55	—	6.52	—	33.1				177.7±33.4	26.87±6.15	7.89±1.23	12.79±3.22	9.42±4.08*	104.3±18.4	
25 days (2 days after operation)	12	10.72	10.64	7.34	8.34	3.34	32.3				151.1±18.2	22.81±4.23	6.50±0.83	8.88±2.09	9.74±3.08	118.8±25.1	

* 12 cases

Fig. 2 Effects of ICSH and HCG on weights of the seminal Vesicles

...○... Crude prep. of HCG
—●— Purified prep. of HCG
...●... Sheep ICSH

Fig. 3 Effects of ICSH and HCG on weights of the testes

...○... Crude prep. of HCG
—●— Purified prep. of HCG
...●... Sheep ICSH

を比較検討する。

Table 1 に、23 日令正常動物、23 日令で下垂体剔除後 2 日の動物（注射開始日に相当）の臓器重量の平均値を示した。

前立腺腹葉重量：ICSH⁷⁾ に比して重量増加が著明であり、低力価標品では 0.1 M. U. で、高力価標品では 0.2 M. U. で対照下垂体剔除動物のほぼ倍量に達した。従つて、それぞれの 1 前立腺単位 (Pr. U.) は 0.1, 0.2 M. U. であると定めた。その後、投与量増加につれて重

Fig. 4 Effects of ICSH and HCG on weights of the epididymides

...○... Crude prep. of HCG
—●— Purified prep. of HCG
...●... Sheep ICSH

量も増加し、低力価標品では 1 M. U. (10 Pr. U.) で、対照の約 300% 増加に達して plateau を示した。高力価標品では、重量増加が、僅かに遅れるようであるが、plateau 値は前者より大きくなっている (Fig. 1)。

精囊重量：前立腺腹葉重量に遅れて増加するが、ICSH⁷⁾ とは全く異り、低力価標品では 5 Pr. U. (0.5 M. U.) より急激な重量増加を示し、10 Pr. U. (1 M. U.) で対照の 200% 以上の重量増加に達して極大値を示し、その後、投与量増加につれて重量が減じ、400 Pr. U. (40 M. U.) では対照の約倍量位までに低下するという特異的な変化を示した。高力価標品では、低力価標品に比して、精囊重量増加は遅れるが、5 Pr. U. (1 M. U.) で重量は増加しはじめ、50 Pr. U. (10 M. U.) で極大値を示して、前者と同様の対照の 200% 増加に達したが、200 Pr. U. (40 M. U.) では重量は著明に減少した (Fig. 2)。

睪丸重量：HCG 投与では重量増加が少く、低力価標品では 2 Pr. U. (0.2 M. U.) で reference control より重くなり始め、10 Pr. U. (1 M. U.) で対照に対し 100% 増加に達して最大値を示している。更に投与量を増加すれば却つて重量が減じ、400 Pr. U. (40 M. U.) では、reference control と対照との中間値を示している。本成績では、たまたま、精囊重量の極大値と睪丸重量の最高値が一致して 10 Pr. U. (1 M. U.) であるので、睪丸においても精囊と同様な極大値を示す反応が表われることも考えられる。ところで、高力価標品では、1 Pr. U. (0.2 M. U.) から 200 Pr. U. (40 M. U.) に至るまで重量は等しく、対照と reference control との中間値を示した。従つて、低力価標品に見られた睪丸重量における極大値の出現は HCG に共通する性質とは思われない。

(Fig. 3)

陰囊は、大量投与群では、被毛が脱け始め、皮膚がやや赤味を帯びたものも見られた。睪丸下降度も HCG の方が ICSH より強い。

副睪丸重量：低力価、高力価標品共に ICSH⁷⁾ の場合より重量増加が顕著であり、前者は対照より約 100%、後者は約 80% の増加を示している (Fig. 4)。

penis はいずれも幼若型に止つていた。

副腎及び胸腺：重量は対照動物群と HCG 投与群の間には、差が認められない。副腎皮質の色は、肉眼的に、HCG 投与動物では暗赤色を帯びており、下垂体剔出無処置動物の白味がかつた色と区別し得る。

考 察

HCG は、成熟雄鼠に対して、下垂体剔出直後に投与すると、間質細胞刺激作用による Androgen 分泌を介して、睪丸機能が維持され、副性器重量も増加することが知られている⁸⁾。SIMPSON ら⁶⁾ が、40~43 日令（即ち精子形成が開始される前後）で下垂体を剔出して直ちにホルモン投与を開始して、15 日後に剖検して ICSH、PMSG と共に HCG の作用を比較した場合には、HCG の睪丸重量増加作用は PMSG に次ぎ、ICSH よりも遙かに強かつた。本実験では、23 日令で下垂体を剔出し、2 日後より 4 日間投与するという ICSH の検定法^{8,7)} に準拠して、HCG の作用をしらべたところ、精子形成の開始しない年令では、HCG の睪丸重量増加作用は極め

て弱いことが、明かにされた。一方、同一条件下では、ICSH の睪丸重量増加作用は顕著であるが、細精管の發育は悪い点と、HCG では睪丸重量は増加しなくても、副性器重量増加（副睪丸、前立腺腹葉、精囊）作用は、ICSH よりも遙かに強い点などは興味深い。又 HCG に特異的な現象として、精囊重量が、HCG の投与量を増すにつれて増大するが、一時的に極大値を示し、極めて大量の投与（200~400 Pr. U.）では却つて重量が減少することは、上述の現象と共に、HCG と ICSH との雄性生殖系に対する作用に見られる明らかな差異であり、今後の解明に待たねばならない。

終りに臨み、HCG を分与して下さつた友田製薬株式会社及び東芝製薬株式会社に感謝する。（1960. 8. 12 受付）

文 献

- 1) LI, C. H. : *Vitamins and Hormones* 7, 223, 1949.
- 2) EVANS, H. M. & M. E. SIMPSON : *The Hormones*, ed. by G. Pincus and K. V. Thimann, 2, 351, 1950.
- 3) SMITH, P. E. & S. L. LEONARD : *Anat. Rec.* 58, 145, 1934. 4) GREEP, R. O. & H. L. FEVOLD : *Endocrinol.* 21, 611, 1937. 5) SIMPSON, M. E., C. H. LI & H. M. EVANS : *Endocrinol.* 30, 969, 1942. 6) SIMPSON, M. E., C. H. LI & H. M. EVANS : *Endocrinol.* 35, 96, 1944. 7) 今道（友）、江藤（禎）：本誌印刷中。 8) GREEP, R. O., H. B. VAN DYKE & B. F. CHOW : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 46 (4), 644, 1941. 9) 島村虎猪：性ホルモンと家畜に於けるその応用，要書房，94 頁，1949.

Summary

Effects of HCG on the reproductive system of hypophysectomized immature male rats were compared with that of ICSH by routine assay method for ICSH⁸⁾.

Twenty three day old male rats of the Wistar strain, weighing 28 to 40 g, were hypophysectomized. Two days after the operation, injections of hormone were initiated and continued for 4 days. Autopsy was performed on the next day of the last injection. Crude (50 M. U./mg) and purified (1000 M. U./mg) preparations of HCG were used.

HCG stimulated effectively the weight of the ventral prostate glands. One prostate unit (the amount of gonadotrophic substances which produce 100% increase of weight of the ventral prostate in hypophysectomized immature rats above that of the hypophysectomized controls) of HCG was about 0.1 and 0.2 mouse unit of crude and purified samples respectively. By larger doses, HCG stimulated the ventral prostate more effectively than ICSH.

A specific response of the weight of the seminal vesicles stimulated by HCG was obtained. The rapid rise of the response curve of weight of the seminal vesicles occurred after the rise of the curve of the ventral prostate. It reached the maximum at 10 or 50 Pr. U. (1 or 10 M. U.) in both preparations of HCG respectively, and fell rapidly even though increasing dose levels of hormone were given.

HCG also stimulated more effectively the weight of epididymides than ICSH.

Although, the testicular weight was increased and a convex curve was obtained by the crude preparation of HCG, only slightly weight stimulated by the purified preparation. The result is distinct from those given by Simpson et al. They administered HCG for 15 days to hypophysectomized 40 to 43 day old rats and obtained the marked increase of weight of testes and accessory organs. In this experiment, the accessory organs showed marked development, however, only slight increase of testicular weight was observed by administration of high levels of HCG.