

Vitamin E の雄性白鼠性腺への影響についての 実験的研究

熊本大学医学部泌尿器科学教室（主任 橋原憲章教授）

横 尾 恒 夫

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE INFLUENCE OF VITAMIN E ON THE GONAD OF MALE ALBINO RATS

Tsuneo Yokoo

*From the Department of Urology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan
(Chairman : Prof. K. Narahara, M. D.)*

Wistar male rats were divided into four groups, namely, administration of a small amount of vitamin E, administration of a large amount of vitamin E combined with pantothenic acid, castration, and feeding with a vitamin E deficient diet; and the experimental studies were conducted on urinary 17-ketosteroid (Zimmermann method), weight changes of each organ (all gonads, prostate, testes, adrenals, liver and spleen), state of growth, tissue respiration (old Warburg's method), pathohistological changes (H. E. and azan stain) and histochemistry (alkaline phosphatase, acid phosphatase, steroid 3 β -ol-dehydrogenase). The following results were obtained.

1) Upon administration of a small amount of vitamin E, urinary 17-KS excretion increased in young rats and markedly increased in mature rats. The increase was further stimulated by administration of a large amount of vitamin E, but the combined use of pantothenic acid gave an inhibitory effect.

2) In castrated group and the group kept on vitamin E deficient diet, urinary 17-KS excretion was lower than in the control group. Administration of vitamin E in castrated group gave rise to sustained level of higher excretion of 17-KS far exceeding the control level.

3) Weight of all gonads, testes, prostate, liver, and spleen increased 5 weeks after vitamin E administration, while adrenal weight showed a tendency towards decrease followed by a slight increase.

4) The rate of increase of body weight in young rats after 4 weeks followed the ascending order of controls, vitamin E administration, castration, castration and combined use of vitamin E.

5) Vitamin E administration inhibited the oxygen consumption in testes and adrenals, stimulated it in the prostate, and tended to inhibit it in the liver and kidney.

6) Upon feeding with vitamin E deficient diet, a marked decrease of spermatogenic cells, disturbance of spermatogenesis, and decrease in alkaline phosphatase of spermatogenic cells were noted, while administration of a large amount of vitamin E caused a slight decrease of mature spermatozoa. Feeding with vitamin E deficient diet caused an atrophy of the zona fasciculata of the adrenal cortex with decrease of alkaline phosphatase and steroid 3 β -ol-dehydrogenase, while administration of a large amount of vitamin E resulted in hypertrophy of zona fasciculata

and reticular layer with elevation of alkaline phosphatase and steroid 3β -ol-dehydrogenase activities. Vitamin E deficient diet caused atrophy, degeneration and necrosis of the liver cells, while administration of a large amount of it resulted in hypertrophy of liver cells and picture of hyperfunction of the nuclei, followed by mild degenerative changes. The prostate showed a mild atrophy upon feeding with vitamin E deficient diet and mild atrophy with administration of a large amount of it.

In summary, vitamin E stimulated the function of adrenals and liver in male rat, and influenced the function of testes slightly via the pituitary or pituitary-adrenal system. Deficiency of vitamin E gave rise to definite disturbance in the testes and adrenals. Combined use of pantothenic acid with vitamin E inhibited the activating action of vitamin E on gnads.

結 言

Vitamin E (以下 VE と略す) 欠乏が不妊を招くことは Evans & Bishop (1922) いらい知られているが、近年に至り VE の化学構造が解明され、合成されるに至り、VE と内分泌臓器との関係も漸次明らかになった。しかし今なお不明の点も少なくない。Verzar(1931)⁹⁹⁾は VE 欠乏は性 hormone 産生を阻害するとし、Olcott (1934)⁷⁸⁾は VE は生体全組織の酸化還元系に關与し testosterone, 黄体 hormone の酸化を防ぐ抗酸化作用があり酵素系にも大きな影響をおよぼすとし、Shute (1939)⁹⁰⁾は直接下垂体に作用し間脳下垂体系の機能を賦活するとし、Heinsen (1951)²⁹⁾は VE は内分泌臓器、特に副腎、性腺、脾に対し二次的に作用し、性 hormone 分泌を促すのみならず各内分泌腺相互間の作用、下垂体副腎系および神経・内分泌系機能にも關与するとし、Beckmann (1955)⁶⁾は VE は下垂体よりの ACTH の分泌を促し、glucocorticoid の分泌を高めると推測した。Heinsen (1951)²⁹⁾、神村 (1954)³⁹⁾は VE 大量投与により著明な一過性 eosin 細胞の減少、尿中 17 OHCS の増加を認め、VE と下垂体、副腎皮質系との間に密接な関係があるとし、Welsch (1954)¹⁰³⁾は pantothenic acid の触媒作用により VE は体内で tocopheryl hydroquinone と tocophenyl quinone に代謝され、さらに cortisone 様物質前段階に変化し副腎皮質の steroid hormone 分泌生成機転に關与するであろうとし、山元ら (1960)¹¹²⁻¹¹⁵⁾は VE は間脳下垂体副腎系に作用し副腎皮質機能を亢進し内分泌機能を正常閥に規整するとした。上述のごとく VE

は下垂体副腎性腺機能に干渉して、cortisone あるいは ACTH 類似作用、非特異的抗酸化作用、間葉系組織の酵素的均衡障害に対する正常化作用のほか肝機能保護、肝、心筋、血管壁における含水炭素代謝機能亢進、炎症抑制作用などもあるとされ⁴²⁾、また既述のごとく、VE は生殖機能維持に不可欠の vitamin である。著者は VE の男子性腺機能への影響を系統的に追及すべく Wistar 系雄性白鼠へ長期間にわたって VE を投与し、尿中 17 ketosteroid (以下 17 KS と略す)、各臓器(性腺、前立腺、睪丸、副腎、肝、腎)の重量変化、成長状態、組織呼吸、病理組織および組織化学的所見などについて検し、いささか知見を得たのでここに報告する。

実験材料および実験方法

実験材料：Wistar 系雄性白鼠を用い、幼若白鼠は体重 100~120g 前後、成熟白鼠は体重 150~200g 前後を選んだ。白鼠は 1 カ月以上一定食飼をもって飼育したのち実験に供した。

第 1 実験 VE 投与の雄性白鼠尿中 17 KS および体重、臓器重量への影響

尿中 17 KS 値は Zimmerman^{1),4),68),81)}法により測定した。すなわち白鼠 5~6 頭を 1 組として同一箱内に飼育し、一括蓄尿、尿中 17 KS 値測定、1 頭あたりの平均値を算出、3 日ごとの平均値をもってその中間日の平均値とした。白鼠を VE 少量 (2mg)、大量 (5mg)、VE 2mg と pantothenic acid (以下 PaA と略す) 1mg 併用連日筋注、VE 欠乏食飼育、去勢群に分け、各群について追目的に尿中 17 KS 値を測定し、これらと無処置の対照群のそれと比較した。また各 3~7 頭白鼠を 1 群とする別群白鼠に上述と同様処置を行ない、各処置 1 週、3 週、5 週後に屠殺、全性

腺の合計重量および睪丸, 前立腺, 副腎, 肝, 脾の重量を秤量し, 各臓器別に体重100g 当りの重量を算出した. さらに幼若白鼠の各処置群 (VE 5mg, 去勢, 去勢 + VE 5mg 各群) について1週ごとに体重を測定し体重の増加率を無処置対照群のそれと比較した.

第2実験 VE 投与の雄性腺および肝, 腎の組織呼吸への影響

1群5~6頭の白鼠よりなる5群の白鼠群にそれぞれ VE 5mg 連日10日, 30日, 60日および84日筋注後屠殺, 睪丸, 前立腺, 副腎, 肝, 腎の酸素消費量を Warburg 旧法^{18,79,94,107)} によって測定した. 被検組織切片は乾燥重量 10mg 前後を目どとして作製した. 組織浮遊液は食塩, 磷酸塩液 [basic salt solution 80ml (1.12% NaCl, 0.0125% KCl, 0.0132% CaCl₂), phosphate buffer 20ml (M/15 NaH₂PO₄ 1 : M/15 Na₂HPO₄ 9) に 0.1% glucose solution 添加] を用い, gas 環境は空気とした. 実験温度 38°C, 30分ごと3回酸素消費量を測定, 乾量 1mg 当り1時間値に換算, 呼吸量を表わした.

第3実験 VE 投与の雄性腺および副腎, 肝の病理組織, 組織化学所見への影響

VE 5mg 筋注白鼠群, VE 5mg と PaA 1mg 筋注白鼠群, VE 欠乏食飼育白鼠群について, 敘上各処置1週, 2週, 4週, 8週目に各群3頭ずつ屠殺, 睪丸, 前立腺, 副腎, 肝の組織を病理組織的 [hematoxylin eosin 染色⁸⁶⁾ (以下 HE と略す), azan 染色 (Heidenhair 変法)⁷¹⁾, 組織化学的 [alkaline phosphatase (Gomori 法)⁷²⁾, acid phosphatase (Gomori 法)⁷²⁾, steroid-3 β -ol-dehydrogenase (Wattenberg 氏法)^{72,101,102)}] 検索に供し, 無処置対照群のそれらと比較した. HE, azan 染色は formalin 固定, paraffin 包埋, 染色後 balsam 封入を行なった. alkaline phosphatase (以下 Al-P と略す), acid phosphatase (以下 Ac-P と略す) は冷 acetone 固定, paraffin 包埋, 基質液に2時間および6時間入れ, balsam および bioleit 封入とし, steroid-3 β -ol-dehydrogenase (以下 St-DH と略す) は cryostat で新鮮凍結切片作製, 基質液に1時間入れ, glycerine 封入を行ない, 検索に供した.

実験成績

第1実験 VE 投与の雄性白鼠尿中 17KS および体重, 臓器重量への影響

1) VE 少量 (2mg) 連日筋注の幼若白鼠尿中 17KS 値への影響

3群の幼若白鼠 (体重100g 前後) を無処置対照群, VE 2mg 連日筋注群, VE 2mg と PaA 1mg との併用筋注群とした. 1群は2組よりなり各組5~6頭の白鼠群よりなる. 注射前1週間, 注射中の36日間にわたって各組ごとの蓄尿について 17KS 値を測定した. 各群の追日測定の平均値 (1群10~12頭) は Table 1, Fig. 1 のごとくである.

Table 1 幼若白鼠, VE 少量 (毎日 2mg) 連日筋注の尿中 17 KS 値への影響

経過 (日)	対照群 (mg)	VE 2mg 群 (mg)	VE 2mg + PaA 群 (mg)
前	19.8	17.8	20.8
2	17.8	26.3	35.9
5	29.1	46.8	44.2
8	25.5	19.0	31.0
11	34.7	68.2	54.4
14	33.7	49.9	49.2
17	37.3	54.8	52.7
20	41.9	52.7	55.7
23	34.6	50.0	66.3
26	29.0	54.5	32.7
29	29.4	49.3	50.9
32	30.7	51.2	30.1
35	18.3	33.0	45.8

(各群10~12頭)

各群ともに日差変動がかなり著しいが, VE および VE+PaA 注射群のほうが対照群に比べて, 注射2日目ごろより高値となり, 11日以後はかなり判然と高値を持續する. VE 群と VE+PaA 併用群との間には差異はみられない.

2) VE 少量 (2mg) 連日筋注の成熟白鼠尿中 17KS 値への影響

各群5~6頭の白鼠をもって対照群, VE 2mg 連日筋注群および VE 2mg+PaA 1mg 併用連日筋注群を編成, 追日的に3週にわたって尿中 17KS 値を測定した. 各群の追日測定の平均値は Table 2, Fig. 2 のごとくである.

対照群はほとんど平坦な曲線を描き, VE+PaA 群曲線はほぼ対照曲線に類似するが, VE 群では追日的に尿中 17KS 値は17日まで上昇曲線を描き, その後は横ばいとなる. すなわち VE は尿中 17KS 値を上昇せしめ, PaA はそれを抑制するがごとくである.

3) VE 大量 (5mg) 連日筋注の成熟白鼠尿中 17KS 値への影響

各群5~6頭の成熟白鼠をもって対照群, VE 5mg 毎日筋注群および VE 5mg と PaA 1mg 併用毎日筋

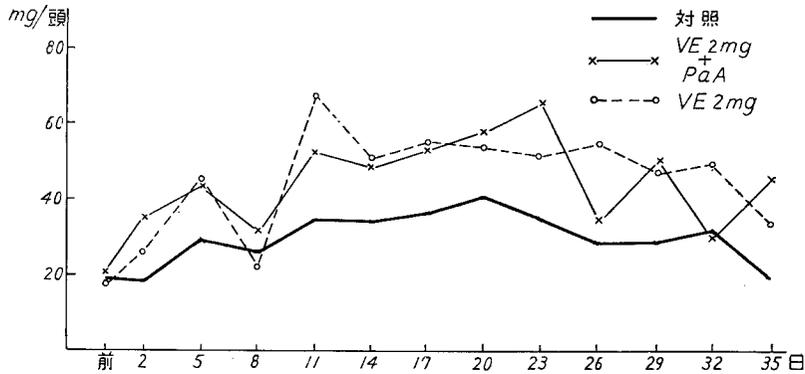


Fig. 1 幼若白鼠における VE 少量 (毎日 2mg) 連日筋注の尿中 17 KS 値への影響 (各群10~12頭)

Table 2 VE少量 (毎日 2mg) 連日筋注の成熟白鼠尿中 17 KS 値への影響

経過(日)	対照群 (mg)	VE 2mg 群 (mg)	VE 2mg + PaA 群 (mg)
2	30.4		
5	19.9	21.0	26.9
8	31.2	40.7	27.3
11	31.3	52.3	30.3
14	30.8	64.7	29.2
17	29.5	68.0	44.0
20		63.4	42.6

(各群 5 ~ 6 頭)

Table 3 VE 大量 (毎日 5mg) 連日筋注の成熟白鼠尿中 17 KS 値への影響

経過(日)	対照群 (mg)	VE 5mg 群 (mg)	VE 5mg + PaA 群 (mg)
前	32.7	25.0	24.5
2	61.5	93.0	71.3
5	25.4	78.7	54.7
8	38.7	109.3	25.3
11	50.0	99.7	48.3
14	46.0	53.0	31.0
17	38.0	51.0	51.0
20	31.0	51.0	67.0

(各群 5 ~ 6 頭)

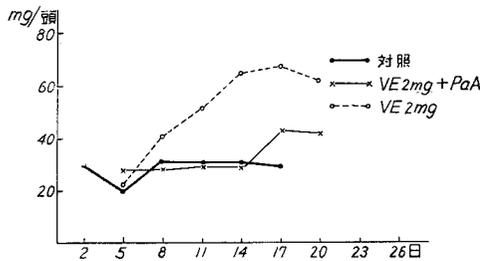


Fig. 2 成熟白鼠における VE 少量 (毎日 2mg) 連日筋注の尿中 17 KS 値への影響 (各群 5 ~ 6 頭)

注群を編成，追目的に3週にわたって尿中 17 KS 値を測定した。各群の追日測定の平均値は Table 3, Fig. 3 のごとくである。

各群ともに日差変動がかなり大きい，VE 群では対照に比べて注射 2 日より 11 日にわたってかなり顕著な上昇をしたのち下降するが，20 日後までなお対照群より高値を維持，VE + PaA 群は注射初期に対照群よりやや高く，いったん低くなり 17 日以後ふたたび上昇

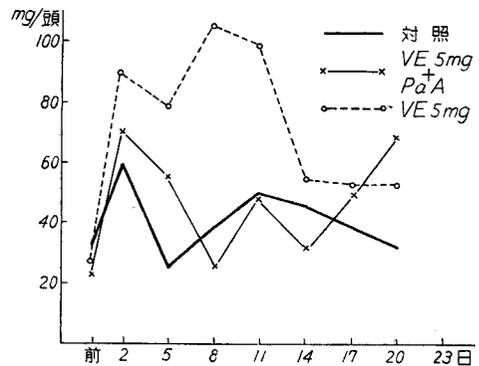


Fig. 3 成熟白鼠における VE 大量 (毎日 5mg) 連日筋注の尿中 17 KS 値への影響 (各群 5 ~ 6 頭)

する。すなわち VE 5mg 群では尿中 17 KS 値は注射後直ちに急激に，しかも VE 2mg 群よりも高値に上昇するが，VE 2mg 群が高値を 20 日後まで持続したにかかわらず，VE 5mg 群では 14 日にして下降傾向

をとる。VE+PaA 群の上昇は VE 群より低く、PaA に抑制作用がうかがわれる。

4) VE 欠乏飼育，去勢，および去勢 +VE 5mg 連日筋注の成熟白鼠尿中 17 KS 値への影響

各群5～6頭の成熟白鼠をもって対照，去勢，去勢と同時に VE 5mg 注射，および VE 欠乏食飼育の各群を編成，各群ごと，処置後33日にわたって尿中 17 KS 値を測定した。各群の追日測定の平均値は Table 4, Fig. 4 のごとくである。

各群ともに日差変動がかなりみられるが，対照群に比べ去勢・VE 注射群は高値を維持して経過し，去勢群および VE 欠乏群は対照群より低い値をもって経過するが，去勢群に比べて VE 欠乏食群において，さらに低い値を示した。すなわち去勢により当然のことながら尿中 17 KS 値は低下するが，VE を投与すると去勢群では 17 KS 値は対照健全白鼠をしのぐ高

Table 4 VE 連日筋注の去勢成熟白鼠尿中 17 KS 値への影響

経過(日)	対照群 (mg)	去勢群 (mg)	去勢 +VE 5mg (mg)	VE 欠乏食群 (mg)
2	41.0		89.0	36.0
5	68.0	42.3	87.0	19.7
8	56.7	22.0	60.0	32.3
11	33.0	48.0	62.7	22.0
14	31.0	28.7	52.0	20.0
17	53.0	23.3	75.7	16.7
20	39.0	20.0		22.0
23	58.7	42.0		24.0
26	34.7		84.7	22.0
29	36.3		69.7	24.0
32		25.3	77.7	40.0

(各群5～6頭)

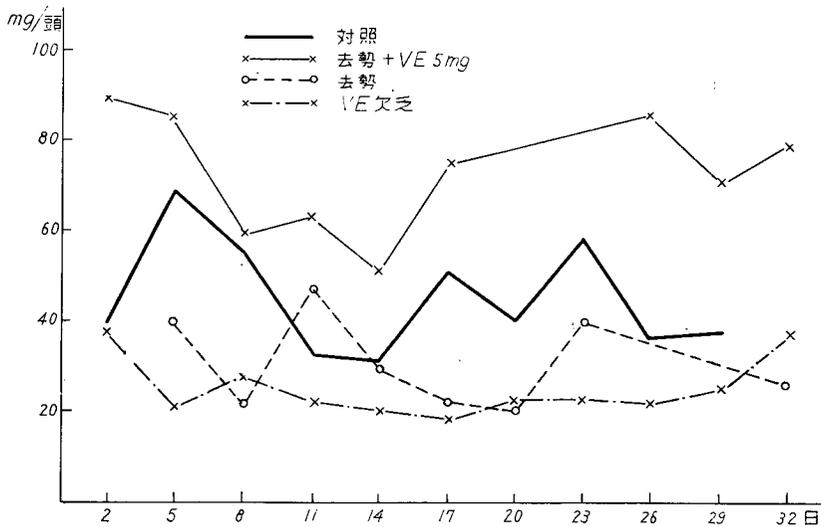


Fig. 4 VE 連日投与の去勢せる成熟白鼠尿中 17 KS 値への影響 (各群5～6頭)

値を示すに至る。この場合の 17 KS は副腎由来と考えられるので，VE が副腎へ影響をおよぼしたと思惟される。VE 欠乏食群の 17 KS 値が去勢群のそれよりも低値であることは，はなはだ興味あることである。

これは要するに，VE 投与により正常白鼠ならびに去勢白鼠の尿中 17 KS 値は無処置健全白鼠のそれよりも高値となる。正常白鼠へ VE を注射した場合 2mg 注射のほうが 5mg 注射よりも，17 KS 値の上昇はゆるやかで上昇度は低いが永続的である。VE へ PaA を併用投与すると VE による 17 KS 値の上昇が抑制される。去勢および VE 欠乏食飼育白鼠の

17 KS 値は健全白鼠のそれよりも低く，特に後者のほうが前者よりも低いようである。

5) VE 投与の雄性腺および肝，脾重量 (比体重) におよぼす影響

対照・1ヵ月以上一定食餌をもって飼育した成熟白鼠 (体重150g 前後) 11頭を屠殺，全性腺 (睾丸，副睾丸，前立腺，精囊腺)，睾丸，前立腺，副腎および肝，脾の重さを化学天秤 (感度 1mg) をもって秤量し，体重 100g 当りの臓器重量を算出した。全性腺重量 1.94 ± 0.86 g，睾丸 1.03 ± 0.29 g，前立腺 0.34 ± 0.29 g，副腎 0.017 ± 0.007 g，肝 3.33 ± 0.57 g，脾 0.35 ± 0.09 g であった。上述の重量を対照として，VE

Table 5 VE 連日筋注の性腺および肝、脾重量（比体重）への影響

		全性腺	辜丸	前立腺	副腎	肝	脾
対照 (無処置)		1.94 [11] (3.28~1.11)	1.03 [11] (1.50~0.56)	0.34 [5] (0.56~0.13)	0.017 [8] (0.024~0.014)	3.33 [11] (5.14~1.10)	0.35 [11] (0.56~0.13)
VE2mg 毎日筋注	1週後	1.93 [6] (2.85~1.29)	0.99 [6] (1.28~0.84)	0.23 [3] (0.33~0.13)	0.023 [6] (0.032~0.018)	3.00 [6] (5.10~1.80)	0.32 [6] (0.51~0.21)
	3週後	3.10 [3] (3.57~2.80)	0.74 [3] (0.82~0.70)		0.017 [3] (0.021~0.015)	3.40 [3] (3.50~3.30)	0.37 [3] (0.50~0.27)
	5週後	3.03 [7] (3.42~2.69)	1.34 [7] (1.45~1.15)	0.38 [7] (0.48~0.27)	0.015 [7] (0.019~0.013)	4.20 [7] (5.40~3.00)	0.59 [7] (0.83~0.36)
VE 2mg + PaA 1mg 毎日筋注	1週後	1.91 [4] (2.24~1.40)	0.91 [3] (0.95~0.86)	0.13 [2] (0.15~0.10)	0.024 [4] (0.027~0.021)	3.10 [4] (4.60~1.80)	0.36 [4] (0.59~0.22)
	3週後	2.60 [3] (3.10~2.40)	0.91 [3] (0.93~0.88)		0.016 [3] (0.017~0.015)	3.46 [3] (3.50~3.40)	0.40 [3] (0.43~0.35)
	5週後	2.98 [5] (3.24~2.55)	1.37 [5] (1.50~1.18)	0.41 [5] (0.52~0.23)	0.016 [5] (0.019~0.014)	4.60 [5] (5.10~4.10)	0.49 [5] (0.90~0.29)
VE 5mg 毎日筋注3週後		3.49 [4] (3.90~3.10)	1.07 [4] (1.33~0.82)		0.018 [4] (0.020~0.014)	3.60 [4] (3.90~3.50)	0.39 [4] (0.47~0.35)
VE 5mg+PaA 1mg 毎日筋注3週後		3.60 [4] (4.30~3.30)	1.13 [4] (1.42~0.94)		0.018 [4] (0.019~0.017)	3.80 [4] (4.10~3.50)	0.48 [4] (0.67~0.35)

() 個体差, [] 白鼠数, 単位 (g)

Table 6 VE 連日筋注の性腺および肝、脾重量（比体重）への影響—体重100g当り増減率(%)

		全性腺	辜丸	前立腺	副腎	肝	脾
VE 2mg 毎日筋注	1週後	- 0.5	- 3.9	-32.4	+35.3	- 9.9	0.0
	3週後	+59.8	-28.2		0.0	+ 2.1	+ 5.7
	5週後	+56.2	+30.1	+11.8	-11.8	+26.1	+68.6
VE 2mg+PaA 1mg 毎日筋注	1週後	- 1.6	-11.7	-61.8	+41.2	- 6.9	+ 2.9
	3週後	+34.0	-11.7		- 5.9	+ 5.1	+14.3
	5週後	+53.6	+33.0	+20.6	- 5.9	+38.1	+40.0
VE 5mg 毎日筋注 3週後		+79.9	+ 3.9		+ 5.9	+ 8.1	+11.4
VE 5mg+PaA 1mg 毎日筋注 3週後		+85.6	+ 9.7		+ 5.9	+14.1	+37.1

+ 増, - 減

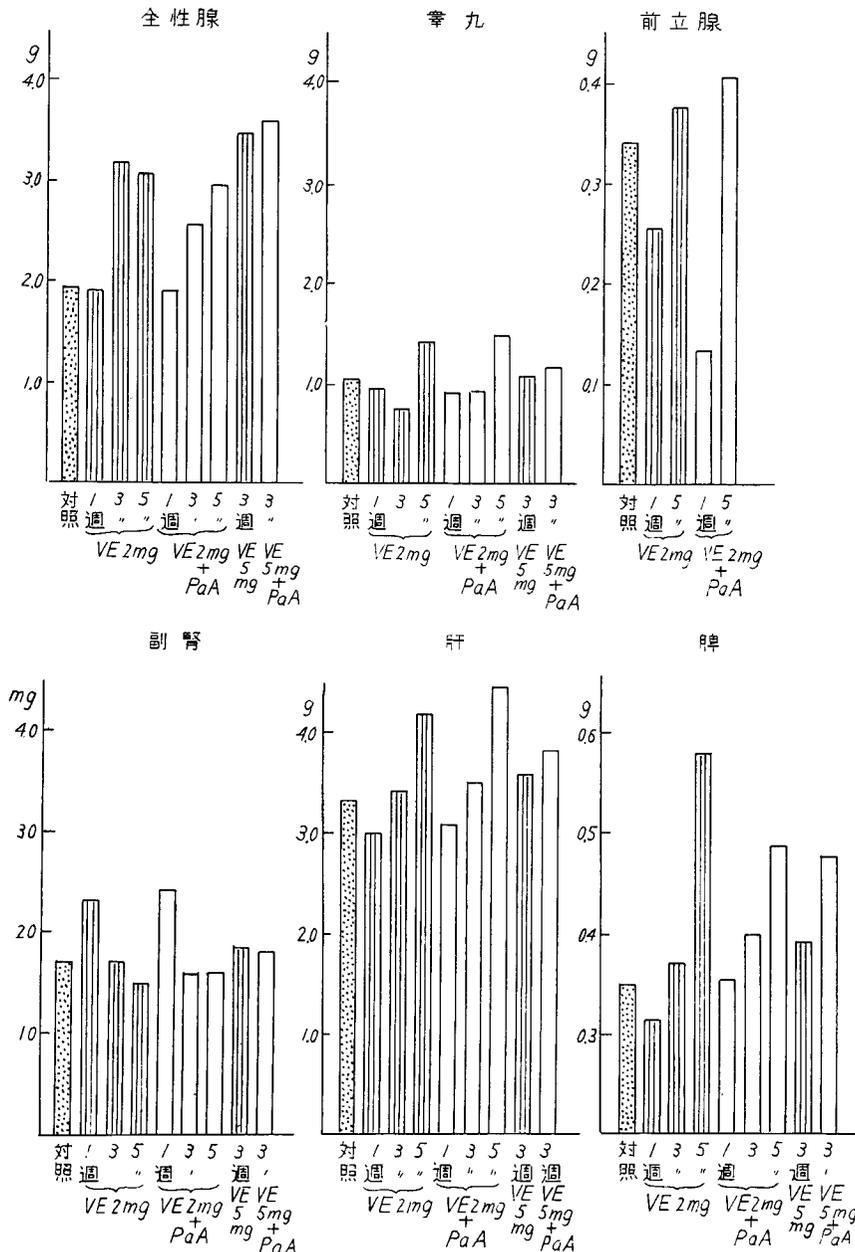


Fig. 5 VE 連日投与の性腺および肝, 脾重量への影響 (体重100g 当りに換算)

2mg, 5mg, および VE に PaA 1mg 併用注射 1, 3, 5 週後屠殺せる白鼠の全性腺, 睪丸, 前立腺, 副腎および肝, 脾重量を測定, 比較した (Table 5, 6 ; Fig. 5 参照).

VE 2mg 毎日筋注群 : 3~7 頭の白鼠を 1 組として VE 2mg 毎日筋注, 1, 3, 5 週後に各組ごとに屠殺, 性腺および肝, 脾重量を秤量した (Table 5, 6 ; Fig. 5 参照). 全性腺の重さでは 1 週後の平均値 1.93g

(対照に比し 0.5% 減) で対照と大差なく, 3 週後 3.10g (59.8% 増), 5 週後 3.03g (56.2% 増) で増量を, 睪丸では 1 週後 0.99g (3.9% 減), 3 週後 0.74g (28.2% 減), 5 週後 1.34g (30.1% 増) で 3 週後減じたのち 5 週後増量傾向が, 前立腺では 1 週後 0.23g (32.4% 減), 5 週後 0.38g (11.8% 増) で 1 週後かなり減少したのち, 5 週後にいくぶんの増量傾向を, 副腎では 1 週後 0.023g (35.3% 増) と増量, 5

週後重量には大差はない(11.8%減), 肝では1週後3.00g(9.9%減), 3週後3.40g(2.1%増)で対照と差なく, 5週後4.20g(26.1%増)で増量傾向を, 脾では1週後0.35g(0%), 3週後0.37g(5.7%増)で対照と大差なく, 5週後0.59g(68.6%増)で増量傾向を示した。

VE 2mg と PaA 1mg 毎日筋注群 全性腺重量では1週後1.91g(1.6%減), 3週後2.60g(34%増), 5週後2.98g(53.6%増)で3週, 5週としだいに増量を, 辜丸では1, 3週で軽度減少(11.7%減), 5週に増加(33.1%増)を示し, 前立腺では1週後著しく減少(61.8%減), 5週後は回復(20.0%増)を示し, 副腎では1週後かなり増量(41.2%増)のあと軽度減量(5.9%減)を, 肝, 脾では1, 3週後対照と大差ない(1週後肝6.9%減, 脾2.9%増, 3週後肝5.1%増, 脾14.3%増)が, 5週では増量(肝38.1%増, 脾40.0%増)が認められる。

VE 5mg 毎日筋注群: 3週後のみを検したが全性腺重量では明らかに増量(79.9%増)がみられたが, 辜丸(3.9%増), 副腎(5.9%増)ではほとんど増減はない。前立腺は秤量していないが全性腺重量が明らかに増量しながら, 辜丸, 副腎などの増量が軽微なことから増量が思惟される。肝(8.1%増), 脾(11.4%増)では増量傾向がうかがわれた。

VE 5mg と PaA 1mg 毎日筋注群: 3週後全性腺重量の明らかな増量(85.6%増), 辜丸(9.7%増), 副腎(5.8%増), 肝(14.1%増), 脾(37.1%増)の軽度増量傾向など VE 5mg 筋注群とほぼ等しい傾向がみられ, PaA 付加により特に顕著な影響はみられなかった。

これは要するに VE 投与3週以後は全性腺の重量増量が招来され, VE 2mg 毎日注射より VE 5mg 毎日注射群において3週後の重量増加は著しい。VE に PaA 1mg 注射を同時併用した場合, 3週後には抑制傾向がみられたが, 5週後には重量増加にほとんどかわりなかった。辜丸では VE 2mg 筋注1週, 3週ではむしろ減量, 5週後になってはじめて重量増加がみられ, VE 5mg 注射群では, 3週後においてほぼ対照値にとどまった。VE に PaA を併用しても VE 単独の場合と著しい差は招来されなかった。前立腺では VE 投与1週後いったん重量減少がみられたのち増量傾向がうかがわれ, PaA 併用の場合も同様であった。副腎では逆に VE, VE+PaA 筋注群いずれも1週後に重量増加し, 以後3週, 5週ともに対照とほぼ等しい重量へ減量した。肝, 脾では VE, VE+PaA 筋注群いずれも3週, 5週と重量は増加傾向を示し,

ことに VE 2mg 筋注群より VE 5mg 群のほうが増量やや顕著のようであった。PaA 併用による影響は特に著しいとはいえない。すなわち VE は全性腺, 辜丸, 前立腺, 肝, 脾の重量に投与当初は減量的影響を, 3~5週後には増量的影響をおよぼすが, 副腎は逆に投与当初増量的に, のち減量的に影響する。VE 5mg 投与は VE 2mg 投与より影響はいくぶん大きく, PaA 併用の影響は顕著でないが, ときに VE の影響に抑制的とみえる場合もある。

6) VE の幼若白鼠の体重増加(成長)への影響

幼若白鼠(体重100g前後)を対照(白鼠6頭), VE 5mg 毎日筋注群(6頭), 去勢群(5頭), およ

Table 7 VE 連日筋注の幼若白鼠の体重増加(成長)への影響

	体重増加率(%)			
	1週	2週	3週	4週
対照 [6] (110g)	11.4 (122.5g)	36.4 (150g)	42.1 (156g)	45.5 (160g)
VE 5mg 筋注 [6] (103g)	11.7 (115g)	43.7 (148g)	45.6 (150g)	55.3 (160g)
去勢 [5] (92g)	12.0 (103g)	29.3 (119g)	38.0 (127g)	57.6 (145g)
去勢+VE 5mg 筋注 [5] (102g)	9.8 (112g)	30.4 (133g)	43.1 (146g)	69.6 (173g)

[] 実験白鼠数, () 平均体重

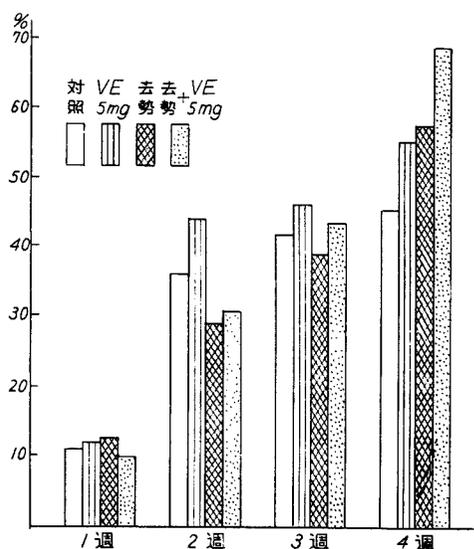


Fig. 6 VE連日筋注の幼若白鼠の体重増加への影響(増加率%)

び去勢し同日より VE 5mg 毎日筋注群 (5頭) に分け、体重増加を4週間にわたって観察した (Table 7, Fig. 6 参照)。

対照群では体重増加率 1 週後11.4%, 2 週後36.4%, 3 週後42.1%, 4 週後45.5%で約1倍半に達し、VE 投与群では1 週後11.7%の増加率で対照群と差はないが2 週後は43.7%, 3 週後45.6%, 4 週後55.3%といずれも対照群をしのぐ増加率を示した。去勢群では1 週後までは対照群と大差ないが (増加率 12.0%), 2 週後には著しく劣る増加率29.3%で、3 週後も対照群より低い38.0%にとどまるが、4 週後には57.6%を示し対照群をしのぐ増加率を呈した。去勢と同時に VE 5mg 筋注群では1 週後 (増加率9.8%), 2 週後 (30.4%) では去勢と大差なく、対照群に劣るが3 週後は対照群と等しくなり (43.1%), 4 週後には69.6%の増加率を呈し、対照、VE、去勢群のいずれよりも大きい。すなわち VE の投与は幼若白鼠に対し、投与2 週後より体重増加を促進する。去勢白鼠では去勢後2, 3 週間までは体重増加が抑制されるが、4 週後には対照をしのぐ増加率を示した。去勢と同時に VE を併用すると2 週後までは VE の影響はみられないが、以降体重増加が促進され、4 週後は去勢のみの白鼠をしのぐ最も著しい増加率を示した。すなわち VE は幼若白鼠の成長を促進する。去勢による抑制的影響期間を短縮し、3 週後より体重増加率に対し促進的影響を示す。

第2 実験 VE 連日筋注の雄性腺および肝、腎の組織呼吸への影響

辜丸：対照健全白鼠群の QO_2 測定 平均値 2.490 mm^3/mg , VE 5mg ずつ10日筋注群平均値 1.765 mm^3/mg (対照に比べ29.1%減), 30日筋注群平均値 2.149 mm^3/mg (13.7%減), 60日筋注群平均値 1.209 mm^3/mg (51.4%減), 84日筋注群 平均値 1.489 mm^3/mg (40.2%減) にして、60日筋注群および84日筋注群 QO_2 において対照群 QO_2 に比べてかなりの抑制がみられる。

前立腺：対照群 QO_2 平均値 0.545 mm^3/mg , VE 5mg ずつ10日筋注群平均値 0.537 mm^3/mg (対照に比し1.5%減), 30日筋注群平均値 0.806 mm^3/mg (47.9%増), 60日筋注群平均値 0.558 mm^3/mg (2.4%増), 84日筋注群平均値 0.800 mm^3/mg (46.8%増) にして VE 30日群と VE 84日群とにおいて QO_2 は対照群に比べかなりの亢進がみられる。

副腎：対照群 QO_2 平均値 1.189 mm^3/mg , VE 5mg 10日筋注群平均値 0.605 mm^3/mg (対照に比し49.1%減), 30日筋注群平均値 0.578 mm^3/mg (51.4%減),

60日筋注群平均値 0.815 mm^3/mg (31.5%減) で、対照群平均値に比べて VE 10日および30日注射群においてかなりの抑制がみられる。

肝臓：対照群平均値 1.642 mm^3/mg , VE 10日筋注群平均値 1.409 mm^3/mg (対照に比し14.2%減), 30日筋注群平均値 1.996 mm^3/mg (26.6%増), 60日筋注群平均値 1.126 mm^3/mg (31.4%減), 84日筋注群平均値 1.677 mm^3/mg (2.1%増) で、対照群に比べて VE 30日群にやや亢進, 60日群に減少をきたすものが多かった。

腎臓：対照群平均値 4.235 mm^3/mg , VE 10日筋注群平均値 4.632 mm^3/mg (対照に比し9.4%増), 30日筋注群平均値 4.363 mm^3/mg (3.0%増), 60日筋注群平均値 3.338 mm^3/mg (21.2%減), 84日筋注群平均値 3.940 mm^3/mg (9.3%減) で、対照群と VE 投与群との間に有意差はないが、60日群で減少傾向がみられた (Table 8 参照)。

すなわち VE 5mg 連日筋注により、辜丸の QO_2 はしだいに減少し VE 60日および84日注射群では明白な減少を示し、前立腺では逆に QO_2 は増加傾向を呈し、副腎では VE 10日, 30日, 60日筋注群において著明な減少が認められた (Fig. 7 参照), 肝では VE 30日筋注により軽度増加後, 60日では減少傾向を、腎では VE 筋注60日において軽度の減少傾向を呈した。これは要するに VE は辜丸, 副腎の QO_2 へ抑制的, 前立腺の QO_2 へは亢進的影響を、肝、腎へも多少抑制的影響をおよぼすがごとくである。

第3 実験 VE の雄性腺および副腎, 肝の病理組織, 組織化学的所見への影響

1) 辜丸組織所見への影響

対照群：精細管の発達きわめてよく、薄い基底膜によってとりかこまれ、その内部に数層の精上皮細胞が規則正しくならび、旺盛な精子形成像が認められ、多数の成熟精子を入れる。Sertoli 細胞は豊富な精細胞のために圧迫され基底膜近くに接して存在するが、fibril の増生顕著である。間質結合組織はきわめて少なく、間細胞もわずかで見だしたい (Photo. 1)。azan 染色では精細管基底膜における膠原線維が繊細な fiber とともに深青色に染まり、間細胞 (Leydig 細胞) が核は赤ないし紫青色、原形質は青く染まる微細顆粒を含む細胞として明瞭に発見できる。Al-P は精細胞に中等度、基底膜に高度の活性を示し、間質間細胞は陰性を呈した。Ac-P 活性は精細胞に軽度みられる。St-DH 活性は精細胞、間質に中等度みられた (Photo. 3)。

VE 欠乏食飼育群：1 週群ですでに明らかな精細胞

の減少が認められ、特に精子細胞 (spermatid) および成熟精子 (spermatozoa) の減少が目だつ。基底膜、間質には著変なく間細胞も特に変化をみない。2週群ではさらに精細胞の減少が進み、精母細胞 (spermatocyte) も著減し、おもに精祖細胞 (spermatogonia) を

見るのみとなり、精子形成過程はすべてに認められない。4週群は精細管わずかに萎縮状で基底膜はむしろ菲薄化し、精細胞はさらに減少し、精祖細胞の配列が乱れ、変性過程も認められる。8週群ではわずかな回復傾向があるごとくで精細胞とくに精祖細胞の増加を

Table 8 VE 連日筋注の雄性成熟白鼠性腺の組織呼吸への影響 (各測定値 5~6頭平均値)

		酸 素 消 費 量 QO_2 (mm ³ /mg)			平均増減率 (%)
		I ₃₀	II ₃₀	III ₃₀	
辜 丸	対 照	2.617 (2.050~3.233)	2.505 (1.673~3.394)	2.348 (1.864~2.833)	2.490
	VE 5mg 10 日 群	2.256 (0.944~4.343)	1.831 (0.995~3.791)	1.208 (0.971~1.514)	1.765 (-29.1)
	VE 5mg 30 日 群	2.432 (1.789~2.819)	2.177 (1.314~2.761)	1.838 (1.592~2.243)	2.149 (-13.7)
	VE 5mg 60 日 群	1.203 (0.768~1.578)	1.165 (0.528~1.987)	1.261 (0.841~1.507)	1.209 (-51.4)
	VE 5mg 84 日 群	1.458 (1.294~1.641)	1.637 (1.474~1.728)	1.302 (1.101~1.507)	1.489 (-40.2)
前 立 腺	対 照	0.540 (0.409~0.626)	0.527 (0.395~0.716)	0.569 (0.409~0.667)	0.545
	VE 5mg 10 日 群	0.601 (0.271~0.972)	0.502 (0.344~0.642)	0.518 (0.258~0.677)	0.537 (-1.5)
	VE 5mg 30 日 群	0.837 (0.368~1.345)	0.822 (0.381~1.050)	0.759 (0.368~1.247)	0.806 (+47.9)
	VE 5mg 60 日 群	0.575 (0.327~1.497)	0.578 (0.307~1.498)	0.520 (0.285~1.324)	0.558 (+2.4)
	VE 5mg 84 日 群	0.766 (0.578~1.907)	0.861 (0.137~1.571)	0.675 (0.364~1.739)	0.800 (+46.8)
副 腎	対 照	1.223 (0.731~1.492)	0.989 (0.503~1.772)	1.355 (0.487~1.843)	1.189
	VE 5mg 10 日 群	0.720 (0.288~1.784)	0.539 (0.162~0.844)	0.556 (0.098~0.973)	0.605 (-49.1)
	VE 5mg 30 日 群	0.733 (0.461~1.174)	0.501 (0.384~0.648)	0.501 (0.195~0.734)	0.578 (-51.4)
	VE 5mg 60 日 群	0.905 (0.709~1.152)	0.751 (0.493~0.889)	0.789 (0.493~1.112)	0.815 (-31.5)
肝	対 照	1.538 (1.316~1.853)	1.654 (1.184~2.363)	1.734 (1.447~2.067)	1.642
	VE 5mg 10 日 群	1.632 (1.047~2.275)	1.201 (0.667~1.517)	1.396 (0.952~1.874)	1.409 (-14.2)
	VE 5mg 30 日 群	2.141 (1.839~2.500)	1.835 (1.606~2.146)	2.012 (1.471~2.500)	1.996 (+26.6)
	VE 5mg 60 日 群	1.335 (0.990~1.575)	0.974 (0.724~1.205)	1.068 (0.566~1.504)	1.126 (-31.4)
	VE 5mg 84 日 群	1.462 (0.885~1.823)	2.226 (1.306~2.869)	1.344 (1.306~1.382)	1.677 (+2.1)

腎	対 照	4.010 (3.267~4.742)	4.174 (3.751~4.838)	5.060 (4.031~6.871)	4.235
	VE 5mg 10 日 群	4.987 (3.664~6.722)	4.392 (3.351~5.494)	4.516 (3.491~5.536)	4.632 (+9.4)
	VE 5mg 30 日 群	4.341 (3.454~5.161)	4.549 (3.832~5.419)	4.200 (3.715~4.774)	4.363 (+3.0)
	VE 5mg 60 日 群	3.478 (2.629~4.269)	3.324 (2.482~4.199)	3.212 (2.629~4.309)	3.338 (-21.2)
	VE 5mg 84 日 群	3.778 (3.230~4.229)	4.654 (3.979~5.599)	3.046 (2.697~3.331)	3.940 (-9.3)

+ 増, - 減, () 個体差

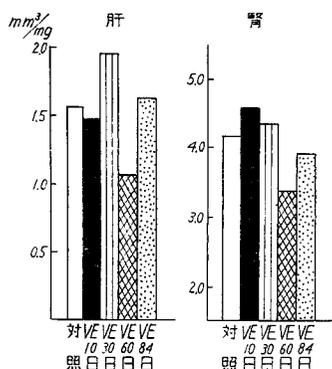
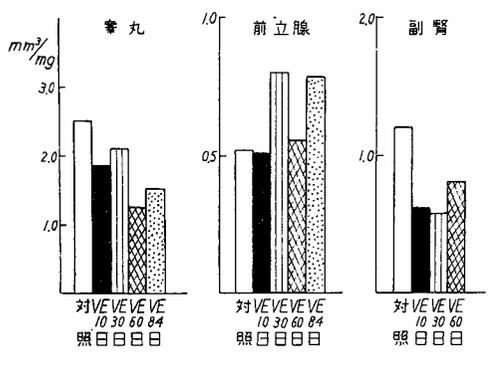


Fig. 7 VE連日筋注の雄性腺および肝、腎の組織呼吸 (mm³/mg) への影響

見, 精母細胞も認め得るが, 精子細胞以下は認められない (Photo. 2). azan 染色における 膠原線維は 2 週, 4 週群においてわずかながら減少傾向がうかがわれ, 間細胞には特に変化は認められない. Al-P 活性は 1 週群で精細胞では低下, 基底膜では変化をみない. しかし 2 週, 4 週群では精細胞はもちろん基底膜も低下を示し, 8 週群でもこの変化が持続する. Ac-P は一般に変化に乏しく, St-DH 活性は 2 週, 4 週群に精細胞に活性低下が認められ, 間質ではほとんど変

化はなかった (Photo. 4).

VE 5mg 群: 1, 2 週群ではほとんど対照群と差がなく, 強い精子形成能が認められ, 間質でも変化はない. 4, 8 週群ではわずかに成熟精子および精子細胞の減少がみられるが, なお造精能はきわめて旺盛である. azan 染色でも基底膜における 膠原線維にはいずれの群も明らかな変化は認められず, 間細胞は 4, 8 週群においてわずかに細胞の肥大が認められるものごとくである. Al-P, Ac-P 活性ともに全群を通じて変化なく, St-DH 活性は 1, 2 週群ではほとんど変化をみないが, 4, 8 週群において精細胞, 間質ともにわずかな上昇が認められた (Photo. 5).

VE+PaA 併用群: 1 週群ではほとんど変化はみられないが, 2 週群では精細胞わずかに減少傾向があり, 4 週, 8 週群でもこの変化が持続する. 間質の変化はみられない. azan 染色では基底膜における 膠原線維にはほとんど変化なく, 間細胞は 4, 8 週群でわずかに肥大増殖が認められる. Al-P は 1 週群においても精細胞, 基底膜ともに活性の上昇がわずかに認められ, 2 週, 4 週群にも上昇がみられるが, 8 週群では証明されない. Ac-P 活性は全群を通じてほとんど変化を示さない. St-DH は 1 週群で精細胞, 間質ともに活性上昇が軽度ながら認められ, 2 週, 4 週群にも同様変化をみるが, 8 週群では明らかでなく, Al-P 活性とほとんど同様の推移を示す.

2) 前立腺組織所見への影響

対照群: 白鼠前立腺は一對の腹, 中, 背, 側, 前の 5 葉に組織像からかなり明確に区別できる. すなわち腹葉は尿道の腹側にあり, 大きな腺葉で緊張性の腺胞からなり, 間質はきわめて少ない. 上皮は割合にたけの高い単層の円柱上皮からなる. 中葉は尿道の背側にある小さい腺葉で間質に富み, 腺胞は小さい. 背葉は中葉のさらに背側に存在し, 腺胞は大きい緊張性を欠き, 上皮はたけの低い一層の円柱上皮で皺襞形成が認められる. 側葉は背葉の側方への延長であって, 組

織像は背葉に似る。前葉は精囊腺断端に接して腺腔が複雑に分岐し皺襞形成の著しい数層の上皮からなる。しかし中葉、前葉は小さく切片によっては常に認められるとは限らないので、観察はおもに腹、背側、葉にとどめた。Al-P, Ac-P, ことに Ac-P 活性は前立腺上皮細胞の原形質、核に強く認められた。St-DH 活性は腺上皮細胞および基底膜に中等度に認められた (Photo. 13)。

VE 欠乏食飼育群: 1 週群ではわずかに腺胞の萎縮が認められ、皺襞形成が増強する。2 週群もほぼ同様の变化で間質に浮腫が見られる。4 週群では腺胞の萎縮はわずかに進行するが上皮細胞の透明帯はなお明瞭で強い分泌能を維持する。8 週群ではかなりの萎縮がおこり、皺襞形成が顕著となり、上皮細胞は扁平化し、間質に強い浮腫が認められる。Al-P 活性は 1 週群においては対照群と差は見られないが、2 週群ではわずかな活性低下が見られ、4 週群、8 週群も軽度の低下が持続する。Ac-P 活性もほぼ同様の推移を示す。St-DH 活性は全群を通じて明らかな活性低下が認められた (Photo. 14)。

VE 5mg 群: 1 週群では対照群とほとんど変わらないが、あるいはむしろ腺胞の緊張増大の傾向が認められるが、2 週群に至るとかえって腺胞はわずかに萎縮する。しかし上皮細胞には変化がなく、強い分泌能を維持する。4 週、8 週群においても同様軽度の腺胞緊張減退が見られ、皺襞形成がわずかに増す。Al-P, Ac-P 活性はともに対照群に比しわずかに高い活性が全群を通じて見られた。St-DH 活性には変化が見られない。

VE+PaA 併用群: 1 週群においては腺胞は緊張し、上皮細胞の透明層顕著となり分泌能は増強する。この変化は VE 単独投与群に比して程度は著しい。2 週群では腺胞はわずかに萎縮傾向がみられ、4 週、8 週群では腺胞の緊張低下は明らかとなり、皺襞形成が増強するが、上皮細胞の分泌能には変化ない。Al-P, Ac-P はともにわずかに高い活性上昇が全群を通じて認められた。St-DH 活性には変化がみられない。

3) 副腎組織所見への影響

対照群: 皮質は被膜直下に小さな細胞がわずかに群在を示す薄い球状層、eosin に淡染する微細顆粒を含む大きな原形質をもつ細胞が束状に排列する束状層、eosin 可染、やや小さい細胞が網状に錯綜した細胞束を形成する網状層からなる。球状層は厚い束状層に圧迫されて薄いが、両層の境界は比較的明瞭で、束状層および網状層の境界は不明瞭であるが、細胞の大きさおよび細胞配列より両者を区別できる。髓質は大多角

形、塩基性顆粒をもつ細胞が球状ないし短索状に配列する。また神経細胞も散見され、静脈に富み静脈洞を形成、皮質髓質境界はきわめて明瞭である (Photo. 6)。Al-P 活性は皮質とくに球状、網状層に強く、束状層にもかなりの活性が認められ、髓質ではごく弱い活性しか示さない (Photo. 11)。Ac-P 活性もほぼ同程度認められるが、Al-P に比べてやや弱い。St-DH は皮質に強い活性を示し、特に束状層に多数の青紫色粗大沈殿を原形質内に認め、球、網状層にてもかなりの陽性を示すが束状層に比べていくぶん小さい。髓質においては弱い活性を示す (Photo. 8)。

VE 欠乏食飼育群: 1 週群では皮質、特に束状細胞の萎縮が認められ、原形質顆粒の減少が認められる。髓質には変化を見ない。2 週群ではさらに皮質細胞の萎縮が著しく毛細管の拡大が目立つ。萎縮は束状層に著しいが、網状層細胞にもかなり強く、球状層も一般に扁平化する。髓質の変化は少ない。4 週に至ると皮質細胞索の配列が乱れ、細胞萎縮、原形質顆粒の粗大化をみる。8 週群では皮質細胞の境界不鮮明、配列の著しい不規則化をきたすが、特に束状層において著しい。髓質では髓質細胞の軽度の萎縮、原形質の淡明化、静脈洞の拡大を認める (Photo. 7)。Al-P 活性は 1 週群では明らかに皮質において低下、2 週群ではさらに皮質の活性低下を見、4 週、8 週群でも同程度の变化を持続、髓質では活性変化を認めない (Photo. 12)。Ac-P 活性もほぼ同様の推移を示した。St-DH 活性は 1、2 週群では明らかな低下は認めないが、皮質束状層の青紫色沈殿がわずかに細小化する。4、8 週ではともに明らかな皮質の活性低下があり、沈殿の減少、細小化を認め、特に束状層において著しい。髓質の活性変化はみられない (Photo. 9)。

VE 5mg 群 1 週群で明らかな皮質、特に束状層の肥大が認められ、各細胞は円形化し、微細顆粒の増加をみる。毛細管間隙はほとんど認められない。2 週群でも同様の变化で束状層に限らず網状層細胞も原形質の増加、eosin 可染を示す。髓質の変化は少ない。4 週、8 週群においても同程度の肥大を示すが、細胞索の配列が乱れ、原形質内微細顆粒の減少が認められる。Al-P 活性は 1 週群にて軽度ながら上昇傾向があり、ことに束状層において著しい。2 週群では 1 週群と大差なく、4 週、8 週群では対照群に比し明らかな活性上昇はみられない。髓質における活性変化はない。Ac-P 活性は 1 週群に束状層の軽度の上昇のみで、他群に変化はない。St-DH は 1、2 週群でわずかの、4、8 週群では明らかな活性上昇が認められ、特に束状層、網状層では沈殿の粗大化、数の増加がみ

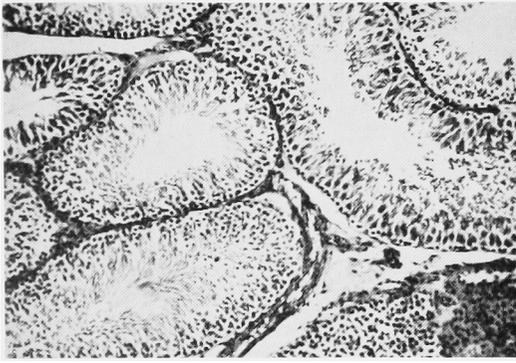


Photo. 1 辜丸 (対照, H. E.)

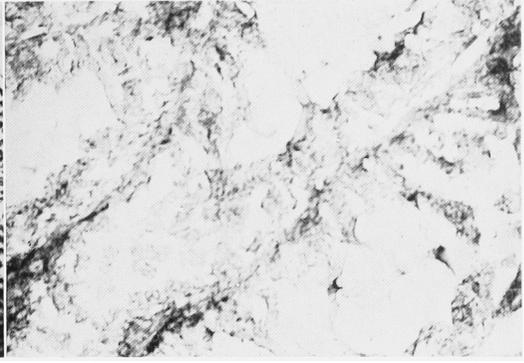


Photo. 4 辜丸 (VE 欠乏食 2 週, St-DH)
精細胞における著しい活性低下.



Photo. 2 辜丸 (VE 欠乏食 8 週, H. E.)
精細管はわずかに萎縮し基底膜は菲薄化している。
精祖細胞の配列の乱れ, 精細胞の減少をみる。

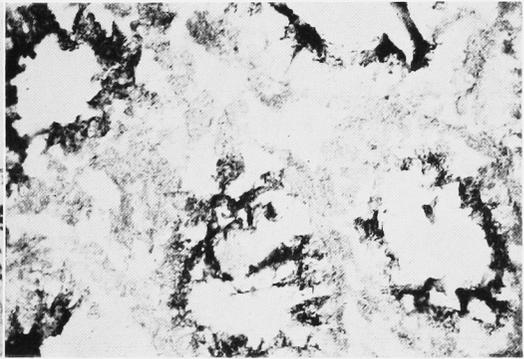


Photo. 5 辜丸 (VE 5mg 4 週投与, St-DH)
精細胞, 間質ともに活性のわずかな上昇。

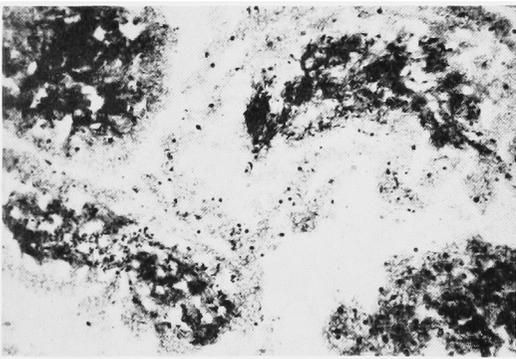


Photo. 3 辜丸 (対照, St-DH)
精細胞に強い活性を示し, 基底膜,
間質は弱い活性を示す。

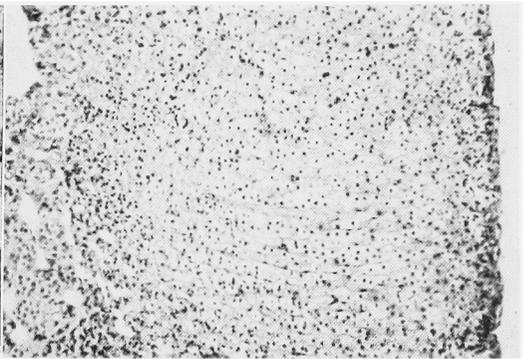


Photo. 6 副腎 (対照, H. E.)

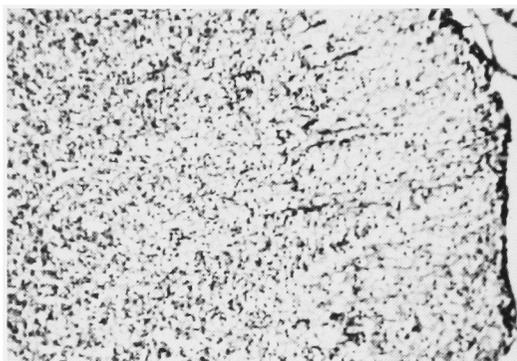


Photo. 7 副腎 (VE 欠乏食 8 週, H. E.)
束状層, 網状層細胞の萎縮, 細胞配列の乱れ, 原形質顆粒の粗大化をみる。

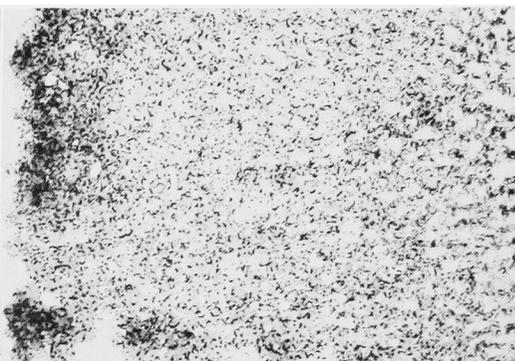


Photo. 10 副腎 (VE 5mg+PaA 8 週投与, St-DH)
束状層に粗大沈殿をみ, 特に網状層には微細沈殿の増加が著しい。

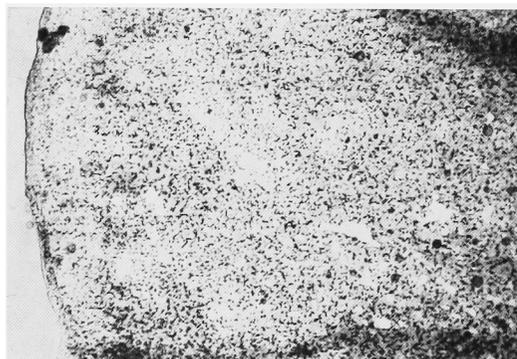


Photo. 8 副腎 (対照, St-DH)
束状層, 網状層に強い活性を示し, 原形質内に多数の青紫色粗大顆粒の沈殿をみる。

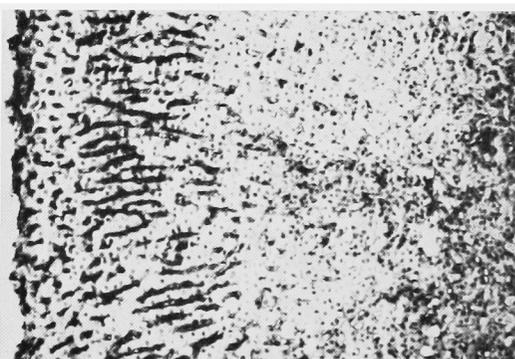


Photo. 11 副腎 (対照, Al-P)
球状層に特に活性強く, 束状層の毛細血管網状層に強い陽性を示す。



Photo. 9 副腎 (VE 欠乏食 4 週, St-DH)
皮質の活性低下, 沈殿顆粒の細小化, 特に束状層の沈殿減少が著しい。

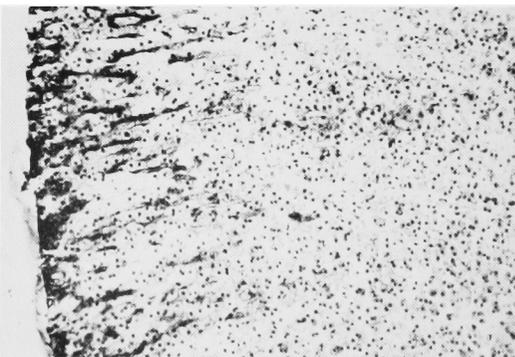


Photo. 12 副腎 (VE 欠乏食 4 週, Al-P)
皮質全般の活性低下, 特に網状層の低下が著しい。

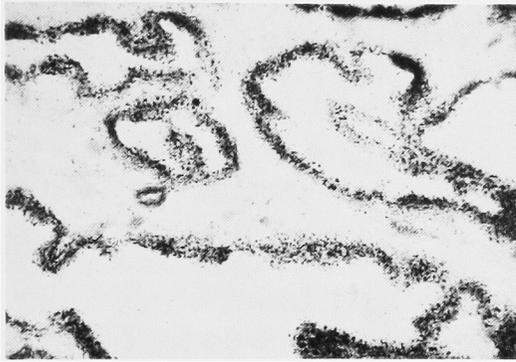


Photo. 13 前立腺 (対照, St-DH)
腺上皮細胞および基底膜に中等度の活性を示す。

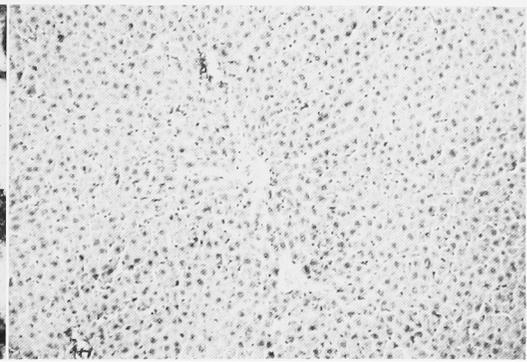


Photo. 15 肝 (対照, H.E.)

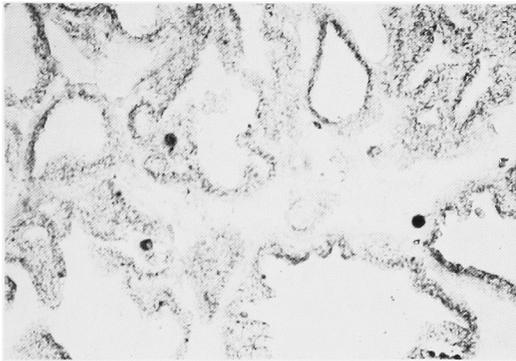


Photo. 14 前立腺 (VE 欠乏食 8 週, St-DH)
腺上皮のあきらかな活性低下をみる。

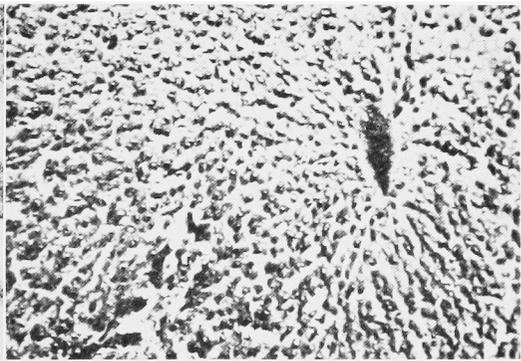


Photo. 16 肝 (VE 欠乏食 8 週, H.E.)
小葉中心部の細胞変性著しく、小葉辺縁には壊死巣をみる。

られ、髄質では弱い活性を示したのみで各群間に差はない。

VE+PaA 併用群 1 週群では明らかな皮質、特に束状層、網状層細胞の肥大、充実がみられる。この変化は VE 単独投与群よりさらに著しい。2 週群では 1 週群とほぼ同様変化であり、4 週群に至ると束状層細胞の肥大は存続するが細胞索が乱れ、原形質顆粒が粗大化する。8 週群では細胞配列はさらに不規則となり、特に束状層において細胞境界不鮮明、原形質の空洞化さえ認められる。髄質の変化は各群を通じてみられない。Al-P 活性は 1, 2, 4 週群にて皮質に上昇がみられ、8 週群でやや活性低下の傾向がある。Ac-P 活性は Al-P に比して変化が少なくほぼ同様の推移を示す。St-DH 活性は 1, 2 週群にて著しい上昇が認められ、束状層には粗大沈殿、球、網状層には微細沈殿の顕著な増加がみられる。8, 4 週群でも 1, 2

週群ほどではないが、皮質においてかなり著しい活性上昇がつづく。髄質ではわずかな活性上昇をみるが各群を通じてほとんど変化がない (Photo 10)。

4) 肝組織所見への影響

対照群：肝細胞索は規則正しい配列を示し、個々の肝細胞は大きく、eosin によく染まる微細顆粒状の原形質をもち、核は円形ないし楕円形で中心小体が 1, 2 個明瞭に認められる。星細胞は楕円形ないし紡錘形の chromatin に富む核をもち肝細胞索をおおう。sinusoid は狭く中に赤血球を入れる。小葉間結合織はきわめて少ないが、数個の小葉が会合するところで見られ、小葉間動脈、胆管を導く (Photo. 15)。Al-P 活性は間質の胆管上皮および血管壁に陽性で肝細胞は陰性。Ac-P 活性は肝細胞、星細胞に強陽性を示す。St-DH 活性は肝細胞に中等度陽性を示す。

VE 欠乏食飼育群：1 週群では肝細胞の混濁腫脹あ

るいは萎縮がみられ、2週群ではさらに増強、肝細胞索の乱れおよび解離が認められる。4週群では肝細胞核にも変化をきたし、濃縮 chromatin に富み、中心小体が明瞭にみられ核が少なくなる。原形質は境界不鮮明となり粗大顆粒を認める。8週群に至ると中心部小葉辺縁部の細胞変性、一部に壊死巣さえ認める (Photo. 16)。Al-P 活性は胆管上皮、血管壁にのみ陽性で全群を通じて変化なく、Ac-P も 4, 8週群で肝細胞の萎縮が強く見られるにもかかわらず、活性の低下はない。St-DH 活性も全群を通じてほとんど変化がない。

VE 5mg 群：1週群では肝細胞は肥大し、核は中心小体きわめて顕著となり、2週群でも同様の変化であるが細胞索の配列に乱れが見られ、sinusoid は狭小化する。4, 8週群では肝細胞の肥大が持続する。Al-P 活性は対照群とかわりなく、Ac-P 活性はいずれも対照群と同程度の強陽性を示す。St-DH 活性には変化が見られない。

VE+PaA 併用群 1週群では VE 投与群と同様肝細胞の肥大、核は中心小体顕著で機能亢進を思わせる。2週群でも同様変化で細胞索の配列に乱れがみられ、4週群では肝細胞の腫大はさらに著しく、sinusoid は狭小化するが、原形質は homogen となり境界不鮮明となる。核も染色性を減じ、中心小体、核網も不明瞭となる。8週群に至ると肝細胞の変性像は著しく、小葉中心あるいは辺縁部に壊死巣さえ認められる。Al-P 活性は変化なく、Ac-P 活性は 4, 8週群で低下の傾向がある。St-DH 活性には変化ない。

睾丸は VE 欠乏食飼育群では精細胞の著減、造精能の著しい障害、精細胞における Al-P 活性の減退がみられる。VE 5mg 群、VE+PaA 併用群では変化は軽度で、わずかに成熟精子の減少をみた。副腎は VE 欠乏食群では皮質とくに束状層の萎縮、Al-P, Ac-P および St-DH 活性の明らかな低下を認めた。VE 5mg 群、VE+PaA 併用群では皮質とくに束状層、網状層の肥大、Al-P, St-DH 活性の上昇がみられ、ことに VE+PaA 併用群に著しかった。肝は VE 欠乏食群では肝細胞の萎縮、細胞索の乱れ、一部に変性壊死がみられた。VE 5mg 群では肝細胞の肥大、核の機能亢進像が認められるが、投与長期にわたると細胞索の乱れを生じる。VE+PaA 併用群では初期に肝細胞の肥大を、晩期には変性所見を呈する。前立腺の変化は軽微で VE 欠乏食群でわずかに萎縮、VE 5mg 群、VE+PaA 併用群で初期に肥大、あとではかえって萎縮傾向がみられる。

総括ならびに考按

VE に間脳下垂体系機能の調節^{51, 112-115}。下垂体副腎系機能亢進、向性腺刺激 hormone の分泌促進、それらに由来する性 hormone 分泌亢進^{29, 117}、あるいは ACTH 分泌促進による glucocorticoid の分泌亢進^{6, 29}。また cortisone 生成および cortisone 様作用の増加⁶⁴、蛋白同化 steroid 類似作用⁵⁶、antioxydant として testosterone の酸化からの保護とその作用の増強¹⁰。の諸作用を認めた報告など VE は下垂体副腎皮質、性腺系を中軸とする hormone の生成、分泌、代謝に重要な関連が思惟される。

尿中 17 KS は睾丸および副腎皮質由来の androgen 代謝産物であり^{34, 38, 58, 65, 97}、その増減から生体内 androgen の消長をおおよそ推察できる^{9, 26, 120}。Heinsen (1951)²⁹、神村 (1954)³⁹ は VE 大量投与により著明な一過性 eosin 細胞減少、尿中 17 hydroxy-dehydrocorticosterone の増加を、山元 (1959)¹¹¹ は VE 投与は vitamin C 投与の場合と同様に尿中 17 KS の上昇、および副腎皮質機能亢進による steroid hormone の増加を、Staudinger (1953)⁸⁷ は in vitro で VE に corticosterone の生合成の増進を、Pirtkin et al. (1954)⁷⁴ は VE に副腎皮質機能亢進を、安田 (1957)¹¹⁷ は VE に尿中 17 KS の増量作用を認めるなど、VE 投与による尿中 17 KS の増量をきたすとなすものが多い。また正岡 (1930)⁵⁴ は VE 過剰によりいわゆる連続性交尾現象の出現を認めた。しかし VE 投与による尿中 17 KS の増量を認めない報告 (加藤 1961⁴⁰、浪方 1960⁶⁴)、VE と下垂体副腎系との関係を否定するもの (Sampter 1928)⁶⁴ より引用もある。VE 欠乏による副腎皮質 (Tonutti 1945⁹⁶、野田 1941⁶⁶、李 1960⁷⁵、方 1960²⁴)、睾丸 (李 1960⁷⁵、方 1960²⁴)、黄 1961⁶⁹) の変性萎縮、副腎の steroid 含有量の減少 (Meunier 1943)⁷⁰ より引用を認めた報告があり、また VE 欠乏による尿中 17 KS の減少、VE 投与によるその回復をみると報告 (Beckmann 1955)⁶ などもみられる。両側睾丸の摘除により尿中 17 KS 値はいったん下降するが、下垂体よりの性腺刺激 hormone の分

泌亢進により、副腎性 androgen の分泌は亢進し尿中 17 KS 値は増加する (志田 1958⁸⁰⁾, Scott 1954⁸⁶⁾, William 1955¹⁰⁴⁾, 内宮 1959⁹⁷⁾) とされる。松原 (1960)⁵¹⁾ は去勢雄性白鼠に VE を投与、副腎皮質機能亢進による corticosterone 産生増加を認め、同様の報告も 2, 3 みられる (51, 87, 111)。

著者の幼若白鼠 (体重 100 g 前後) についての実験では尿中 17 KS は対照無処置白鼠群においても、VE 注射白鼠群においてもかなりの日差変動はあるが、VE 2mg 連日筋注白鼠群では無処置対照白鼠群に比べて明らかに増量が招来され、30 余日にわたって高値を持続した。VE 2mg に PaA 1mg を併用投与しても尿中 17 KS は VE 単独注射白鼠群のそれと大差なく、PaA の影響はみられない。しかるに成熟白鼠 (体重 200 g 前後) 実験では VE 2mg 連日投与白鼠群では追日的に増量して、投与 17 日後には 60mg/day を越え、以後ほぼその値を維持する。対照白鼠群の尿中 17 KS 値にはほとんど変動なく、VE 2mg に PaA 1mg 併用投与白鼠群では尿中 17 KS 値にほとんど増量はみられず、PaA は VE 作用を抑制するかのごとくであった。さらに成熟白鼠への VE 大量 (5mg) 投与実験ではかなり大きな日差変動がみられるが、VE 注射白鼠群では対照白鼠群に比べて急速で明らかな上昇が招来され、VE 投与 8 日には 109.3mg/day に達したのち下降、14 日以後には軽度高値の 51~53mg/day を持続する。しかるに VE 5mg に PaA 1mg 併用注射白鼠群では 14 日まで明らかな上昇は招来されれないが、以後急速に増量し、20 日には 67.0mg/day へ上昇する、VE 単独注射白鼠群で増量した 17 KS 値が下降をはじめる 14 日に、VE・PaA 併用注射白鼠群の 17KS 値がはじめて上昇傾向をとったことははなはだ興味あることである。その解明は容易ではないが VE と PaA の相互作用により、尿中 17 KS の増量が招来されず、VE 作用が減弱する時期になって、はじめて PaA 単独としての 17 KS 増量を招来する作用が発現したとも解される。去勢白鼠群においては当然のことながら対照白鼠群の 17

KS 値より低く、去勢と同時に VE 5mg を毎日注射すると健常白鼠群の 17 KS 値よりはるかに高値が維持された。すなわち睪丸なき白鼠においても VE は副腎から健常動物をしのぐ多量の hormone の分泌を促す。また VE 欠乏食で飼育した場合には尿中 17 KS 値は去勢動物よりなお低値を示した。VE が下垂体を介して副腎あるいは睪丸へ作用するか、直接副腎あるいは睪丸へ作用するかは別として、副腎および睪丸よりの androgen の分泌は VE 欠乏により著しく抑制されることは明らかである。佐々木 (1960)^{82, 83)} は VE は動物の発育を促進し、臓器重量を増加せしめる。しかも少量持続投与が効果的とし、山元 (1959)¹¹²⁾ は成熟去勢白鼠への VE 投与は副腎皮質機能を亢進し前立腺、精囊腺、甲状腺の重量を増加せしめるとし、Kochakian (1950)⁴⁶⁾、斎藤 (1958)⁸⁵⁾ らは VE 投与により体重増加に並行して性腺重量の増加を認め、山元 (1960)¹¹⁶⁾ は雄性白鼠への estrogen 大量投与による睪丸の萎縮が VE 併用により防止されたとした。Drummond (1939)¹²⁾、黄 (1961)⁶⁹⁾、正岡 (1930)⁵⁴⁾ らは VE 欠乏食飼育動物において睪丸あるいは副性器の著しい萎縮を認め、赤須 (1955)³⁾ は雄性白鼠を去勢し副腎重量の増加を認め、Winter (1963)¹⁰⁶⁾、Jones (1950)³⁵⁾、内宮 (1959)⁹⁷⁾ も同様実験結果を得、山元 (1959)¹¹²⁾ は成熟去勢白鼠において VE 投与により副腎重量の増加をきたしたとした。安田 (1957)¹¹⁷⁾ は VE には成長促進作用はあるが副腎重量の増加はきたさないとした。寺尾 (1963)⁹²⁾ は VE により体重増加率は亢進されるが、肝の比体重には増加は見られないとし、Greenbaum (1950)²¹⁾ は体重増加に伴って肝重量が増加するに過ぎないとし、Kochakian (1954)⁴⁹⁾ は雄性白鼠は去勢により肝重量は減少し、Selye (1939)⁸⁸⁾、Korenchevsky (1935)⁴⁸⁾ は androgen の適量投与により肝は肥大するとした。

著者の実験では全性腺重量は VE 2mg あるいは 5mg 注射、これらに PaA 1mg を併用注射した白鼠群いずれにおいても 3 週、5 週後明らかに比体重の増加が招来された。睪丸では

VE 2mg, VE 2mg+PaA 1mg 投与白鼠群では、1～3週はむしろ減量し、5週にして増量傾向を示し、VE 5mg, VE 5mg+PaA 1mg 注射白鼠群では3週にしてすでに増加傾向を呈した。前立腺では1週にして著しい減量を、5週にして増量をもたらした。副腎ではVE 2mg, VE 2mg+PaA 1mg 投与で1週後増量し、以後減量を呈し、VE 5mg, VE 5mg+PaA 1mg 投与白鼠群では3週にしてなお軽微の重量増加傾向がうかがわれた。肝、脾においては3週にて軽度、5週にしてかなりの重量増加を呈した。いずれの場合も PaA 併用によってVEの作用が特に増強されたとは思えなかった。すなわち全性腺、睪丸、前立腺の比体重がVE投与により追目的にあるいはいったん減量後増量する。それと逆に、副腎のそれはいったん増量後減量することははなはだ興味がある。既述の赤須³⁾の雄性白鼠においての実験で去勢により副腎重量はいったん減少後、4～5週にして増加するごとく、男性 hormone は副腎に対して抑制的に作用することを考えあわせ著者の実験においてVE投与により睪丸など性腺重量の漸増、副腎重量のいったん増加後減少がみられたことは、VE投与後尿中17KSの増量も考慮にいれると、VEがandrogen分泌に促進的に作用し、その結果によることが思惟される。佐々木(1960)⁸²⁾はVE少量持続投与により幼若動物の発育は促進されるとし、勝井(1957)⁴¹⁾は幼若白鼠の発育はVE少量投与にて促進され、大量では劣るとし、Evans(1946)¹⁴⁾、Gordon(1948)²⁰⁾、Greenbaum(1950)²¹⁾らは幼若、成熟白鼠ともにVEによる成長促進を認め、安田(1957)¹¹⁷⁾、堀川(1958)²⁴⁾、山下(1958)¹¹⁰⁾らはVEに成長促進効果を、山元(1959)¹¹¹⁾は体重、尿量増加作用を、Evans(1931)¹⁵⁾、Kochakian(1950)⁴⁶⁾は去勢動物においても同様成長促進作用を認めた。Dinning(1955)¹¹⁾はVEの成長促進は顕著でないとし、佐々木(1960)⁸²⁾、黄(1961)⁶⁹⁾、李(1960)⁷⁵⁾らはVE欠乏食飼育動物において発育阻害はみられなかったとし、品川(1958)⁸⁴⁾、米川(1938)¹¹⁸⁾はこれに反対の結果を得た。VEの成長促進作用機

序については、VEそのものの作用(Evans 1928)¹⁶⁾、VEによる動物のcasein利用の助長(Hove 1946)⁸¹⁾、VEによる筋組織内の水分、蛋白の増加(志田 1958)⁸⁰⁾、核蛋白合成に関与し蛋白質消耗の抑制(Hove 1947)⁸²⁾、Victor(1945)⁹⁹⁾などによるとされるが、じゅうぶん明らかではない。著者の幼若白鼠についての実験では、VE 5mg 筋注では対照白鼠群に比べて2週以後成長率はいくぶん促進を示した、去勢雄性白鼠群では2週、3週において明らかに体重増加率が阻害されたが4週後には対照をしのぐ増加率を示した。しかるに去勢と同時にVE 5mg 筋注を併用すると対照無処置白鼠群と等しい体重増加がみられ、ことに4週後においては対照白鼠群をはるかにしのぐ体重増加がみられたことは、去勢により睪丸由来のandrogenは消失し、よってandrogenの副腎への阻制的影響は除かれ、副腎機能は亢進するが、VE投与はさらにこの機能を賦活し、VE投与4週後には副腎由来のandrogenの分泌が著しく高まったことによるとも考えられる。すなわち去勢により一時体重増加が阻害されたのは去勢による睪丸由来のandrogen欠乏のためである。VE投与は健常白鼠では副腎、睪丸を、去勢動物では副腎を賦活しandrogen分泌を亢進させると想像される。友野(1960)⁹¹⁾はVEは酸化還元系に関与し、あるいは特殊な酵素系の一部として作用するとし、Hummel(1951)⁸⁰⁾、Nasen(1955)⁶⁸⁾、1956⁶⁷⁾)はVEは磷酸化の過程、特に呼吸酵素系に関与し、VE欠乏により酸化的磷酸化が障害されるとし、Michaelis(1950)⁹¹⁾より引用、Koch(1952)⁴⁵⁾より引用はVEの生物学的活性は酸化還元系にもとづくものとし、co-fermentとして脱水素作用と密接な関係が推論されるとし、黄(1961)⁶⁹⁾はVEは生体内でtocopheryl 磷酸として存し酵素系に関与するとし、本間(1952)³³⁾は組織の QO_2 は組織中のcytochrome Cによって抑制されるとし、Kaunitz(1943)⁴⁷⁾はVE欠乏動物の筋 QO_2 はまず亢進し、のち抑制されるとし、Friedman(1941)¹⁰⁾、Madson(1936)⁶²⁾、Ringsted(1935)⁷⁶⁾、Victor(1934)¹⁰⁰⁾、Telford(1938)⁹⁵⁾らも

いずれも多かれ少なかれ VE 欠乏動物の筋 QO_2 は亢進するとした。Houchin (1942)²⁷⁾ は筋 QO_2 は VE 注射後抑制され、4 時間にして回復する。VE 欠乏動物の亢進せる QO_2 は VE 投与により正常化するとし、Kaunitz (1938)⁴⁷⁾ は VE 投与により筋 QO_2 は著明に抑制されるとし、森下 (1961)⁶¹⁾ は卵巣 QO_2 は亢進するとした。Rudolph (1954)⁷⁸⁾、山本 (1955)¹¹⁹⁾ は前立腺、精囊腺 QO_2 は睾丸摘除後抑制され、androgen 投与で回復するとし、本間 (1952)³³⁾ は健全動物に androgen を投与しても前立腺 QO_2 はほとんど影響されないとした。Rosenkrantz (1955)⁷⁷⁾、Weinstock (1956)⁴⁵⁾ より引用は VE 欠乏動物の副腎 QO_2 は亢進するとし、Brummel (1954)⁸⁾ は *in vitro* で androgen 付加により副腎 QO_2 は亢進するとした。神村 (1962)⁴²⁾ は VE は下垂体などの上位腺を経て組織の anoxia の解除のほか、VE 独自の局所作用があるが、投与量によっては、逆作用もあり得るとした。Rosenkrantz (1955)⁷⁷⁾、Weinstock (1956)⁴⁵⁾ より引用は VE 欠乏動物では肝 QO_2 は亢進するとし、Kaunitz (1938)⁴⁷⁾ は VE 欠乏動物、VE 投与動物間の肝 QO_2 には著明な差がないとし、Eisenberg (1949)¹⁷⁾、Hayano (1950)²⁵⁾ は睾丸摘除により肝 QO_2 は抑制される傾向があるとした。かくのごとく VE の組織呼吸への影響は報告者によって全く相反するものがあるが、多くは VE 欠乏動物では組織 QO_2 は亢進され、VE 投与により抑制されるものごとくである。著者の VE 5mg 連日投与実験では睾丸 QO_2 は VE 投与10日にして抑制され、60日、84日になると QO_2 は対照の半量ないしそれに近くまで抑制される。副腎では VE 投与10日後すでに QO_2 は49%の減少をきたし、その後ほぼその値にとどまる。しかるに前立腺では VE 投与30日、84日において50%近くの亢進を示し、睾丸、副腎のそれと相反する傾向を示した。肝、腎においては日によって軽度の増減を呈し一定の傾向は認めたいが腎ではやや減少傾向がうかがわれた。

上述の事象から VE の組織呼吸への影響機序を解明することは至難であるが、睾丸、副腎

の組織呼吸は VE 投与の場合、筋肉の組織呼吸などに一般的にみられたごとく、抑制されたと解されるが、睾丸、副腎からの男性 hormone の分泌は VE の影響により亢進され、ために前立腺の組織呼吸は Rudolph⁷⁸⁾、山本¹¹⁹⁾ の報告のごとく亢進したのではあるまいか。肝、腎の組織呼吸は VE の抑制的影響と増量せる男性 hormone の亢進の影響とが相まって軽度の増減を呈したのではないかと思われる。睾丸、副腎の組織呼吸に対してのみ VE の抑制的影響が強く、前立腺では男性 hormone の作用が VE の影響をしのいで呼吸量は増量し、肝、腎では VE、男性 hormone 両作用が相拮抗し呼吸量への影響が判然としない理由は明らかでないが、睾丸、副腎はいずれも性 hormone 分泌臓器であり、前立腺は男性 hormone 依存臓器であり、肝、腎は性 hormone 代謝関与臓器であるなど各臓器の特異性によるものと解するほかはない。

Pantothenic acid $-HO \cdot CH_2C(CH_3)_2 \cdot CHOH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH-$ は vitamin B 複合体に属し、古くからニワトリの抗皮膚炎因子および酵母などの繁殖因子として知られる。動物を PaA 欠乏状態となすと成長の停止、皮膚毛髪の変化、神経障害、抗体産生の障害、抵抗力の減弱、副腎障害、消化管変調などが招来される。これは PaA が構成成分をなす補酵素 A (CoA と略す) の肝での生合成阻害の結果惹起された広範な代謝障害によるものと考えられている。また acetyl CoA は cholesterol の出発材料であり、副腎皮質の性 hormone あるいは cortisone などが cholesterol を材料として合成されることは一般に認められている。(Welsch 1954)¹⁰³⁾、Daft (1940)⁴³⁾ より引用は PaA 欠乏白鼠の副腎に出血、壊死、萎縮が招来され、PaA 投与によりその回復を認め、Gaunt (1946)⁴³⁾ より引用、Winter (1952)¹⁰⁵⁾ は PaA 欠乏動物においては副腎皮質機能低下ないし不全をきたすとして、Melampy (1951)⁵⁷⁾ は成長の抑制、副腎皮質の肥大、steroid を含む脂肪性物質の減少を認めた。PaA と副腎皮質、ことに性 hormone 合成との間に密接な関係が思

惟されるので VE 投与に PaA を併用投与することにより、VE の作用への影響を検したが、PaA は VE 投与による尿中 17 KS 排泄の増量を抑制するようであり、また VE 投与による性腺あるいは肝、脾の比体重への増減に対して PaA 投与は大きな影響はないか、ときに抑制的である。すなわちその作用機序は明らかでないが、VE に対し PaA は拮抗的影響をおよぼすごとくで両者の併用は好ましくないと思われる。

Mason (1938)⁶⁰⁾は VE 欠乏食にて動物を飼育50~60日後に精子の退行変性、精母細胞の核融解を認め、Evans (1929)¹³⁾は VE 欠乏は生殖障害をきたし、雄では授精能を失うとした。このほか VE 欠乏食飼育動物の睪丸においては精細管の萎縮^{53,69)}、精細胞の減少¹¹⁰⁾ および変性^{24,75,109)}、精子形成能不全²³⁾、無精子症⁴⁴⁾をきたすとなす報告が多い。しかし間質の変化は一般に軽微で、なかには Leydig細胞の増加⁶⁹⁾ないし減少¹¹⁰⁾の報告もあるが、変化がなかったとするものが多い^{53,54)}。著者の実験においても VE 欠乏食飼育により睪丸において初期には成熟精子、精子細胞の減少がみられ、追日的に精母、精祖細胞にも変性変化がみられ、数も減少した。しかし間質には変化乏しく軽度の浮腫がみられたのみで、Leydig細胞には変化なく、山下(1958)¹¹⁰⁾、正岡(1932)⁵³⁾、Drummond (1939)¹²⁾らの組織像とはほぼ等しい所見を得た。また組織化学的には精細胞の Al-P 活性の減少が認められた。李 (1960)⁷⁵⁾、方 (1960)²⁴⁾は VE 欠乏により下垂体前葉細胞に変性壊死が惹起され、ために ACTH の分泌が減少し、副腎皮質の萎縮をきたすとし、Tonutti (1945)⁹⁶⁾、李 (1960)⁷⁵⁾、方 (1960)²⁴⁾は VE 欠乏により副腎は萎縮し、脂質の減少、束状層、網状層の混濁腫脹が著明となるとし、黄 (1961)⁶⁹⁾も髓質の変化は軽度であるが、皮質は萎縮し脂質も減少して、特に束状層、網状層に著明であるとし、Biddulph (1941)⁷⁾、Müller (1937)⁵⁹⁾は VE 欠乏により副腎皮質の肥大をきたすと述べているなど、VE の生殖腺への影響を下垂体副腎系を介して行なわれると思惟せる報告が多い

が、野田 (1941)⁶⁶⁾は VE 欠乏で球状層、束状層に脂質の減少消失をきたすがこれのみで VE が副腎皮質と密接な関係があるとは結論しがたく、形態学的所見と機能的所見とが一致しない場合もあり得るとし、米川 (1938)¹¹⁸⁾は VE 欠乏飼育約1年にして副腎に全く変化を認めなかったとするなど見解はかならずしも一致していない。著者の実験では VE 欠乏食飼育1週群にすでに束状層の萎縮がみられ、追日的に細胞束の乱れが招来された。また組織化学的には皮質において Al-P 活性の低下、St-DH 活性の明らかな低下が認められたことは、VE 欠乏によって副腎皮質の機能異常も招来されたと考えて差しつかえない。VE大量投与により浪方(1960)⁶⁴⁾は睪丸組織に特に認めるべき変化を招来しないとし、野田 (1941)⁶⁶⁾も VE は組織学的に性器に変化をきたさず、性腺刺激作用はないとしている。著者の実験でも VE 投与は睪丸への影響は少なく、大量を長期にわたり投与すると成熟精子にわずかな減少がみられたが、Leydig細胞にはほとんど影響はなかった。すなわち VE の睪丸組織への直接的影響は軽微と思惟される。浪方 (1960)⁶⁴⁾は VE 大量 (500mg/kg) 投与により副腎束状層の細胞増殖、肥大および Sudan III 可染物質の増量を認め、Bastiani (1952)⁵²⁾より引用は VE 大量投与により副腎束状層は刺激されるとした。著者の実験では VE 大量投与により皮質とくに束状層の肥大、網状層細胞の肥大をきたしたが、球状層には変化は見られなかった。組織化学的には Al-P 活性、St-DH 活性の上昇が特に束状層に見いだされた。宮崎 (1960)⁵²⁾は VE 投与により VE は束状層にことに多く含有し、網状層がこれにつき、球状層には少ないとした。すなわち VE 投与は直接ないし間接に副腎皮質、特に束状、網状層の機能を賦活するものごとくである。VE 投与時、VE 欠乏時の前立腺組織についての文献は少なく、Drummond (1939)¹²⁾は VE 欠乏により睪丸は萎縮をきたすが、間質細胞は障害されないため、前立腺、精囊腺には変化はないとした。著者の実験でも VE 欠乏時前立腺にはわずかな腺胞の緊張減退、皺襞形成が見られた

のみで、上皮の分泌能、間質結合織にも変化はなく Al-P Ac-P 活性も変化に乏しかったが、St-DH のみ明らかな低下をみた。すなわち VE 投与は前立腺に、投与初期に肥大、あとではかえって萎縮傾向をきたす 組織化学的には変化はほとんど見られなかった。すなわち VE 投与は前立腺に対し大きな影響をおよぼさない。

Seidel (1960)⁸⁹⁾、Hove (1947)³²⁾は VE 欠乏時肝に高度の中心脂肪化、壊死を、Hinsworth (1949)²⁸⁾、György (1949)²²⁾ははじめ脂肪変性を、ついで肝壊死を起こすとし、木谷 (1958)⁴⁵⁾、大北 (1962)⁷⁰⁾は肝細胞に萎縮、混濁腫脹から広範な壊死、ことに強度の出血を伴う肝小葉の壊死が招来されるとし、黄 (1961)⁶⁹⁾、方 (1960)²⁴⁾も VE 欠乏は肝小葉の中心性脂肪化、変性壊死をきたし、肝細胞索の配列の乱れ、部位によっては肝細胞の解離、星細胞の膨大をきたすが、間質の変化は一般に軽微で、結合織の増生は認められないとした。著者の実験では VE 欠乏初期には肝細胞の混濁腫脹を、ついでしだいに萎縮、肝細胞索の配列の乱れ、解離をきたし、一部では変性壊死にまで発展する所見がみられた。浪方(1960)⁶⁴⁾は VE 投与により肝に特に認めるべき変化はきたさないとしたが、寺尾 (1963)⁹²⁾は VE 3 カ月投与で肝細胞の核は顕著となり、2 核を示す肝細胞も増し、肝細胞索は肥大、sinusoid は著しく狭小となるとともに細胞質は塩基性となり、核に機能亢進を思わせる像がみられるとした。森下 (1963)⁵⁰⁾は VE は lipotropic の作用があり、核蛋白の合成に関与し肝細胞の代謝に重要な役割を演ずるとした。著者の実験では VE 投与初期にすでに肝細胞の肥大、核の中心小体が顕著となり、sinusoid は狭小化したが、肝細胞索の乱れはあとで認められた。VE+PaA 併用投与では初期に肝細胞の肥大、核に機能亢進像がみられたが、長期投与ではかえって肝細胞の変性傾向が認められた。すなわち VE 欠乏により肝細胞は萎縮変性をきたし、VE 投与では肥大、機能亢進が招来されるが、VE 負荷が大量、長期におよぶと肝は障害され、特に VE+PaA 併用では初期には機能亢進像を、あとではかえって肝

障害像をきたす

これは要するに、健常白鼠は VE 投与により尿中 17 KS 値の上昇をきたし、除睾により尿中 17 KS 値は健常白鼠のそれよりも低値となり、除睾動物に VE を投与すると尿中 17 KS 値は健常白鼠よりもはるかに高値となる。VE 欠乏食飼育白鼠は去勢白鼠よりも低い尿中 17 KS 値を示した。また VE 注射により睾丸および前立腺比体重量は注射当初より 3 週ごろまでは減量し、のち増量するが、副腎では注射当初増量し、のち減量傾向をとる逆の関係にあった。肝、脾重量は睾丸、前立腺の重量の推移とほぼ同様な傾向を示した。幼若白鼠に大量の VE を連続投与しても体重増加は無処置健常幼若白鼠のそれと大差はないが、雄性成熟白鼠に去勢とともに VE 投与を行なうと、投与当初は去勢白鼠にみられたような体重増加阻止の現象はなく、健常無処置白鼠と同様の増加率を示し、VE 投与 4 週後にはむしろ健常白鼠をしのいで体重増加を示した。睾丸、副腎組織呼吸は VE 投与によって、投与当初より抑制され、androgen 依存臓器である前立腺 QO_2 は亢進するという両者相反する事象を呈した。VE に PaA 併用投与はほとんど影響ないか、多くの場合 VE に対して PaA は拮抗的で VE の作用に抑制的影響をおよぼすようであり、少なくとも両者の併用投与に相乗作用は認められなかった。また VE 欠乏食飼育白鼠睾丸では精子形成の障害がみられ、副腎では早期から束状層の萎縮がみられ、しだいに細胞束が乱れ、Al-P、St-DH 活性の低下が認められた。VE 投与による睾丸組織への影響は軽微であったが、副腎では皮質とくに束状層の肥大、網状層細胞の肥大がみられ、Al-P、St-DH 活性の上昇が束状層においてとくに認められた。VE 欠乏および VE 投与による前立腺組織の変化は軽微であったが、VE 欠乏により Al-P、Ac-P 活性の軽度の低下、St-DH のあきらかな低下をみた。また VE 欠乏により肝細胞の萎縮変性、VE 投与による肥大、機能亢進がみられたが、長期におよぶと肝障害像があらわれた。

上述の実験結果から VE の欠乏は androgen

の分泌低下を, VE の連続投与は androgen 分泌亢進をきたすことは立証された。しかし、VE はおそらくは下垂体 副腎系および下垂体・睪丸系両機能を賦活するものごとくであるが、副腎機能亢進が主体をなし、睪丸機能の亢進は副腎機能亢進の結果として招来されたもののように考えられる。もちろん VE そのものに副腎、睪丸組織への直接作用の存在することも否定できない。

結 論

著者は Wistar 系幼若あるいは成熟雄性白鼠を用い、VE の主として雄性性器機能への影響を検索して、つぎのような結果を得た。

1) 幼若白鼠へ VE 2mg を連日投与すると、尿中 17 KS 排泄は亢進する。VE 2mg 投与に PaA 1mg を併用投与しても尿中 17 KS 排泄量は VE 単独投与とほとんど差異はない。成熟白鼠へ VE 2mg を連日投与すると、尿中 17 KS 排泄は著しく亢進するが、VE 2mg へ PaA 1mg を併用投与すると尿中 17 KS 排泄量は無処置対照白鼠のそれとほぼ等しい程度へ抑制される。VE 大量 (毎日 5mg) 連日投与により尿中 17 KS 排泄は VE 少量投与に比べて、著しく亢進するが、2 週後より 17 KS 排泄量は低下傾向を示す。PaA 併用は VE 投与による 17 KS 排泄を明らかに抑制する。

2) 成熟白鼠を去勢するか VE 欠乏食で飼育すると、尿中 17 KS 排泄量は対照無処置白鼠のそれよりも低くなる。しかも VE 欠乏食飼育白鼠のほうが去勢白鼠よりいくぶん低くなるようである。しかるに去勢と同時に VE 5mg 連日投与すると対照健常白鼠の尿中 17 KS 排泄量をはるかにしのぐ高値を持続する。

3) 雄性成熟白鼠に対する VE 連日投与は体重 100g 当りの全性腺、睪丸、前立腺および肝、脾重量に対し、VE 投与 1 週ないし 3 週までは抑制的影響を、5 週後には促進的に影響する。しかるに副腎重量は VE 投与 1 週後軽微の増量を示したのち軽度の減少傾向を呈した。VE 5mg 投与は VE 2mg 投与に比べて影響がいくぶん大きい。VE へ PaA 1mg の併用投与は多くの場合大きな影響はないが、ときに VE の影

響に抑制的に作用する。

4) 幼若白鼠に VE を連日投与すると対照無処置健常白鼠をしのぐ体重増加が招来される。去勢白鼠の体重増加率は対照白鼠に劣る。去勢と同時に VE 投与を併用すると去勢白鼠の体重増加をしのぐが、対照白鼠にはやや劣る。しかるに 4 週後においては対照白鼠が最も小さく、VE 投与、去勢、去勢+VE 併用投与の順に体重は大きかった。

5) VE 連日投与により睪丸、副腎の組織呼吸量は抑制される。逆に前立腺の組織呼吸量は亢進する。肝、腎の組織呼吸にもいくぶん抑制的傾向がみられた。

6) VE 欠乏食飼育白鼠の睪丸では精細胞の著減、造精能の著しい障害、精細胞における Al-P 活性の低下が、副腎では皮質束状層の萎縮、Al-P、Ac-P および St-DH 活性の低下が、肝では肝細胞の萎縮、細胞索配列の乱れ、一部に変性壊死が、前立腺では軽度の萎縮が認められた。VE 大量投与および VE、PaA 併用投与白鼠では睪丸において成熟精子のわずかな減少、副腎において皮質束状および網状層の肥大、Al-P、St-DH 活性の上昇、肝においては VE 投与初期に肝細胞の肥大、核の機能亢進像、あとで軽度の変性所見、前立腺においては VE 投与初期に肥大、あとでわずかな萎縮がみられた。

これを要するに VE 投与は雄性白鼠の副腎および肝に対し機能を亢進せしめるごとく影響する。睪丸に対する影響は軽度で、下垂体ないし下垂体・副腎系を介して二次的に影響するものようである。VE 欠乏は睪丸、副腎に明らかに障害的に影響する。VE 投与に対する PaA の併用投与は VE の性腺への賦活的影響を抑制する場合が多い。

(終りに、組織学的、組織化学的検索にあたり直接ご指導、援助をいただいた緒方二郎講師に深謝する。)

文 献

- 1) 安藤晴弘・ほか：日内分泌会誌，33：900，1958。
- 2) 赤須文男：内分泌のつどい，11集，共同医書出版社，1959。

- 3) 赤須文男：日産婦誌，7：655，1955.
- 4) 安藤晴弘・ホと臨，3：1118，1955.
- 5) 安東洪次・ほか：医学研究動物実験法。朝倉書店，1956.
- 6) Beckmann, R. : Z. Vitamin-Hormon-Ferment Forsch., 7 : 163, 1955.
- 7) Biddulph, C. et al. : Am. J. Physiol., 132 : 259, 1941.
- 8) Brummel, E. et al. : J. Endocr., 10 : 111, 1954.
- 9) Callow, W. H. : Biochem. J., 7 : 32, 1938.
- 10) DeWatterille, H. et al. : J. Clin. Endocrinol., 8 : 982, 1948.
- 11) Dinning, J. S. : J. Biol. Chem., 212 : 735, 1955.
- 12) Drummond, J. C. : J. Endocr., 1 : 275, 1939.
- 13) Evans, H. M. et al. : Am. J. Physiol., 89 : 371, 1929.
- 14) Evans, H. M. et al. : Endocr., 39 : 71, 1946.
- 15) Evans, H. M. et al. : Am. J. Physiol., 98 : 511, 1931.
- 16) Evans, H. M. : J. Nutr., 1 : 23, 1928.
- 17) Eisenberg, E. et al. : Endocr., 45 : 113, 1949.
- 18) 藤田秋治：検圧法とその応用。岩波書店，1932.
- 19) Friedman, I. et al. : Am. J. Physiol., 131 : 595, 1941.
- 20) Gorden, G. S. et al. : Endocr., 42 : 153, 1948.
- 21) Greenbaum, A. L. et al. : Nature, 165 : 521, 1950.
- 22) György, P. et al. : J. Exp. Med., 89 : 245, 1949.
- 23) 堀川真澄：医学研究，28：423，1958.
- 24) 方 壬癸：ビタミン，21：59，1960.
- 25) Hayano, M. et al. : Endocr., 46 : 387, 1950.
- 26) Holtorff, A. F. et al. : J. Biol. Chem., 135 : 377, 1940.
- 27) Houchin, O. B. et al. : J. Biol. Chem., 146 : 309, 1942.
- 28) Hinsworth, H. P. et al. : Nature, 163 : 30, 1949.
- 29) Heinsen, H. A. et al. : Dtsch. Med. Wschr., 76 : 487, 1951.
- 30) Hummel, J. P. et al. : J. Biol. Chem., 191 : 391, 1951.
- 31) Hove, E. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 63 : 508, 1946.
- 32) Hove, E. W. et al. : J. Biol. Chem., 134 : 571, 1947.
- 33) 本間運隆：医学と生物学，23：133，1952.
- 34) 板井忠生：日本生理学誌，15：564，1953.
- 35) Jones, C. I. : Am. J. Anat., 86 : 371, 1950.
- 36) 金子丑之助 組織学実習，3版，南山堂，1954.
- 37) 児玉伸二・ほか：皮と泌，19：139，1957.
- 38) 河原 節・ほか：ホと臨，6：613，1958.
- 39) 神村瑞夫：皮性病誌，64：561，1954.
- 40) 加藤浩志 ほか：診断と治療，49 908, 1961.
- 41) 勝井五一郎 ほか：ビタミン，12 518, 1957.
- 42) 神村瑞夫・ほか：札幌医誌，21：71，1962.
- 43) 小堀辰治・ほか：ホと臨，2：720，1954.
- 44) 小林一雄：日本衛化会誌，10：304，1938.
- 45) 木谷威男・ほか：総合臨床，7：825，1958.
- 46) Kochakian, C. D. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73 : 388, 1950.
- 47) Kaunitz, H. et al. : Am. J. Physiol., 138 : 328, 1938.
- 48) Korenchevsky : J. Biochem., 31 : 780, 1935.
- 49) Kochakian, C. D. : Am. J. Physiol., 177 : 413, 1954.
- 50) 森下宗司：ビタミンEの生理作用と臨床，ビタミン学の進歩第6集，1963.
- 51) 松原一太：名古屋医学，83：115，1960.
- 52) 宮崎 治：ビタミン，19：279，1960.
- 53) 正岡 旭：岡山医会誌，44：1187，1932.
- 54) 正岡 旭：生理研究，7：30，1930.
- 55) 前田盛久：日本内分泌誌，3：825，1927.
- 56) 三宅 儀・ほか：治療，44：228，1962.
- 57) Melampy, R. M. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76 : 24, 1951.
- 58) Meyer, X. Z. et al. : J. Clin. Endocr., 10 : 692, 1950.
- 59) Müller, J. H. et al. : Endocr., 18 : 369,

- 1937.
- 60) Mason, K. E. : *Biochem. J.*, **32** : 1785, 1938.
- 61) 森下宗司・ほか：日産婦誌，**13** : 1135, 1961.
- 62) Madson, L. L. : *J. Nutri.*, **11** : 471, 1936.
- 63) 増田正和：日新医学，**38** : 546, 1951.
- 64) 浪方晃長：日皮会誌，**70** : 504, 1960.
- 65) 西川光夫：最近医学，**10** : 1091, 1955.
- 66) 野田律夫：日婦会誌，**36** : 779, 1941.
- 67) Nason, A. et al. : *J. Biol. Chem.*, **222** : 511, 1956.
- 68) Nason, A. et al. : *Science*, **122** : 19, 1955.
- 69) 黄逢鑫：ビタミン，**22** : 207, 1961.
- 70) 大北速男・ほか：臨内小，**17** : 1291, 1962.
- 71) 緒方知三郎：病理組織顕微鏡標本の作り方手ほどき。南山堂，1957.
- 72) 岡本耕造・ほか：顕微鏡的組織化学。医学書院，1965.
- 73) Olcott, J. : *J. Biol. Chem.*, **104** : 423, 1934.
- 74) Pirtkin, R. et al. : *Zschr. Exp. Med.*, **123** : 396, 1954.
- 75) 李師智：ビタミン，**21** : 528, 1960.
- 76) Ringsted, A. : *Biochem. J.*, **29** : 788, 1935.
- 77) Rosenkrantz, H. : *J. Biol. Chem.*, **214** : 789, 1955.
- 78) Rudolph, G. G. et al. : *Am. J. Physiol.*, **179** : 415, 1954.
- 79) 関根隆光・ほか：続ワールブルグ検圧計。南江堂，1955.
- 80) 志田圭三：ホと臨，**6** : 36, 1958.
- 81) 志田圭三：ホと臨，**4** : 631, 1956.
- 82) 佐々木光司：日不妊会誌，**5** : 228, 1960.
- 83) 佐々木光司：日不妊会誌，**5** : 402, 1960.
- 84) 品川孝雄・ほか：ビタミン，**15** : 455, 1958.
- 85) 斎藤宗吾：日泌尿会誌，**49** : 849, 1958.
- 86) Scott, W. W. : *J. Urol.*, **72** : 504, 1954.
- 87) Staudinger, H. : *Probleme des Hypophyher Nebennierenrinden*, 1953.
- 88) Selye : *J. Endocr.*, **1** : 208, 1939.
- 89) Seidel, J. C. et al. : *J. Nutr.*, **70** : 147, 1960.
- 90) Shute, E. V. : *Endocr.*, **24** : 744, 1939.
- 91) 友野隆：内科，**5** : 292, 1960.
- 92) 寺尾清・ほか：老年病，**7** : 587, 1963.
- 93) 友野隆・ほか：ホと臨，**2** : 1611, 1954.
- 94) Tamura, S. : *Kumamoto Med. J.*, **16** : 161, 1963.
- 95) Telford, I. R. et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **38** : 623, 1938.
- 96) Tonutti, E. : *Z. Exper. Med.*, **114** : 453, 1945.
- 97) 内宮礼一郎：日泌尿会誌，**50** : 22, 1959.
- 98) Verzar, F. et al. : *Biochem. Z.* **240** : 19, 1931.
- 99) Victor, J. et al. : *J. Exp. Med.*, **82** : 375, 1945.
- 100) Victor, J. : *Am. J. Physiol.*, **108** : 229, 1934.
- 101) Wattenberg, L. W. : *J. Histochem & Cytochem.*, **6** : 225, 1958.
- 102) Wattenberg, L. W. : *J. Histochem & Cytochem.*, **9** : 203, 1961.
- 103) Welsch, A. L. : *Arch. Dermat.*, **70** : 181, 1954.
- 104) William : *J. Urol.*, **73** : 591, 1955.
- 105) Winter, R. W. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **79** : 695, 1952.
- 106) Winter, C. A. et al. : *Anat. Rec.*, **66** : 401, 1936.
- 107) 吉川春寿：ワールブルグ検圧計。南江堂，1956.
- 108) 山本清：ホルモン作用と酵素。金原出版，1955.
- 109) 山崎義男：皮膚紀要，**6** : 342, 1925.
- 110) 山下泰正：ビタミン，**15** : 330, 1958.
- 111) 山元清一：ビタミン，**16** : 181, 1959.
- 112) 山元清一・ほか：ビタミン，**17** : 148, 1959.
- 113) 山元清一：ビタミン，**19** : 449, 1960.
- 114) 山元清一：ビタミン，**20** : 587, 1960.
- 115) 山元清一：ビタミン，**21** : 437, 1960.
- 116) 山元清一・ほか：日産婦誌，**12** : 743, 1960.
- 117) 安田利顕・ほか：皮と泌，**19** : 69, 1957.
- 118) 米川義郎：医学研究，**12** : 183, 1938.
- 119) 山本清：総合医学，**12** : 883, 1955.
- 120) Zarrow, M. X. et al. : *J. Clin. Endocr.*, **10** : 692, 1950.

(1968年12月28日受付)