

hCG 負荷に対する内精静脈血漿レニン活性の 反応性について

健保連大阪中央病院泌尿器科 (部長: 藤岡秀樹)

近藤 宣幸, 高 栄哲, 竹山 政美*, 藤岡 秀樹

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

野々村祝夫, 中村 正広, 並木 幹夫, 奥山 明彦

INDUCTION OF PLASMA RENIN ACTIVITY IN HUMAN INTERNAL SPERMATIC VEIN AFTER TREATMENT OF HCG

Nobuyuki KONDOH, Eitetsu KOH, Masami TAKEYAMA
and Hideki FUJIOKA

From the Department of Urology, Osaka-Central Hospital

Norio NONOMURA, Masahiro NAKAMURA, Mikio NAMIKI
and Akihiko OKUYAMA

From the Department of Urology, Osaka University Hospital

To investigate the secretion of renin from the Leydig cells of human testis, plasma renin activity (PRA) in left internal spermatic vein (ISV) and cubital vein (CV) was measured at the time of surgical repair of varicocele in 30 patients between 26 and 39 years old. Sixteen of them were given a single i.m. injection of hCG (10,000 iu) 4 days before operation, whereas the remaining fourteen were not treated. Although mean PRA levels of CV in treated and non-treated groups were similar (1.35 ± 0.46 and 1.19 ± 0.59 ng/ml/hr, respectively), mean PRA level of ISV in the treated group (2.85 ± 1.15 ng/ml/hr) was significantly higher than that of CV in the same group (1.35 ± 0.46 ng/ml/hr), and that of ISV in the non-treated group (1.39 ± 0.67 ng/ml/hr) (both $P < 0.01$). Mean testosterone level of the same ISV was clearly higher in the treated than in non-treated group ($P < 0.005$). These data seem to suggest the secretion of hCG-induced renin from the human testis in vivo and the possibility of relation between androgens and secretion of renin.

(Acta Urol. Jpn. 35: 997-1000, 1989)

Key words: Renin, Human chorionic gonadotropin (hCG), Leydig cell, Varicocele

緒 言

腎の傍系球体細胞より産生されるレニンは340個のアミノ酸からなる分子量37,236の蛋白ホルモンであり、循環血中に分泌されると血漿中のレニン基質であるアンギオテンシノーゲンに酵素学的に作用し、angiotensin I (以下 AI) を産生する¹⁾。AI は angiotensin-converting enzyme (以下 ACE) の働きにより、生物学的活性を有する angiotensin II (以下 AII) となり、血管収縮およびアルドステロン分泌促進作用を示す。以上の腎を中心としたレニン-アンギオテンシ

ン系 (以下 R-A 系) が、血圧制御に中心的役割を担っていることは周知であるが、最近、免疫組織化学や酵素学的手法により、下垂体²⁾、副腎³⁾、胎盤、精巣⁴⁾などの内分泌臓器を始めとする腎外組織中のレニンの存在が動物において知られ、その生理的役割が注目されている。とくに精巣については、最近ラットの培養ライディッシュ腫瘍細胞にて、hCG に依存したレニン活性の著明な上昇、および AI, AII の合成が認められている^{5,6)}。またヒト精巣でもレニンの局在が報告されている⁷⁾。ヒト精巣よりのレニンの産生、分泌を知ることを目的として精索静脈瘤症例に対し、術前にhCG を負荷し、内精静脈血漿中の PRA を求め、負荷していないものとの比較検討を試みた。

* 現: 市立堺病院泌尿器科医長

対象および方法

対象は、不妊を主訴とし、精液所見に異常を有する左側精索静脈瘤症例のうち、1987年3月より12月の間に、Palomo法にもとづき、内精静脈高位結紮術を施行した30例である。全例、末梢血中の血漿レニン活性(以下PRA)が0.5~2.7 ng/ml/hの正常値を示し、また正常血圧、心循環器系および内分泌系に異常のないことを確認している。症例を無作為にhCG投与群16例と、非投与群14例に分類。両群とも術前少なくとも1カ月前にhCG負荷試験を施行、血清テストステロン(以下T.)の基礎値(Basal)および反応値(Peak)を求めた²⁾。さらにhCG投与群には、術前4日前にhCG 10,000 iu筋注し、非投与群ともに術中内精静脈精巢側より5~10 ml採血し、PRA, T., 血清プロゲステロン(以下P.)をいずれもRIA³⁾にて求めた。統計学的有意差は、t-testにて判定した。

Table 1. Characteristics of patients

| | hCG treatment (n=16) | No treatment (n=14) |
|--|----------------------|----------------------|
| Age (years) (mean±SD) | 26~39 (31.9±4.4) | 28~39 (32.1±2.9) |
| Sperm density (×10 ⁶ /ml) (mean±SD) | 2~76 (18.0±20.6) | 5~29 (14.0±7.8) |
| Sperm motility (%) (mean±SD) | 0~50 (24.0±8.5) | 3~71 (29.1±18.5) |
| Hormones in CV (mean±SD) | | |
| LH (mIU/ml) | 7.3~23.2 (12.0±4.4) | 6.4~25 (15.5±5.7) |
| FSH (mIU/ml) | 4.6~28.3 (11.4±6.9) | 4.8~24 (12.0±5.3) |
| PRA (ng/ml/h) | 0.51~2.6 (1.32±0.61) | 0.58~2.6 (1.27±0.60) |

Table 1に両群症例の年齢、術前に行った精液検査所見、および末梢血中LH, FSH, PRA値を示したが、いずれについても両群間に統計学的有意差は認めない。

Table 2. The levels of PRA and serum testosterone in CV and ISV before and during operation in two groups of patients

| | PRA (ng/ml/h) | | | Serum testosterone (ng/ml) | | |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------------|
| | CV ² | CV ³ | ISV ³ | Basal ² | Peak ² | ISV ³ |
| hCG treatment (n=16) | 1.32±0.61 (0.5-2.6) | 1.35±0.46 (0.6-2.3) | 2.85±1.15 (1.2-4.6) | 5.8±1.8 (3.5-9.8) | 11.1±2.5 (7.9-15.4) | 1261±374 ^b (620-1900) |
| No treatment (n=14) | 1.27±0.60 (0.6-2.6) | 1.19±0.59 (0.3-2.6) | 1.39±0.67 (0.3-2.6) | 5.6±1.5 (3.0-7.9) | 11.6±2.6 (8.2-15.2) | 396±129 (188-600) |

¹Normal PRA in CV 0.5-2.0 ng/ml/h. ²Blood obtained before operation. ³Blood obtained during operation. Serum testosterone levels in CV before (Basal²) and after (Peak²) hCG stimulation. a: Mean±SD. Differences from no treatment b: p<0.01. Differences from CV² c: p<0.01.

結 果

1) hCG 負荷試験 (Fig. 1).

負荷後全例にT.の有意の反応を認めており、また両群間のBasalおよびPeakに統計学的有意差がないことから、今回の対象は精子形成障害があるものの、ライディッヒ細胞機能は良好に保たれており、また両群のライディッヒ細胞機能に有意差がないものと判断した。

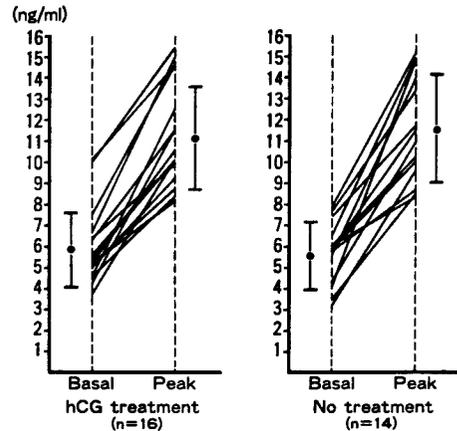


Fig. 1. Serum testosterone levels in hCG test performed before operation

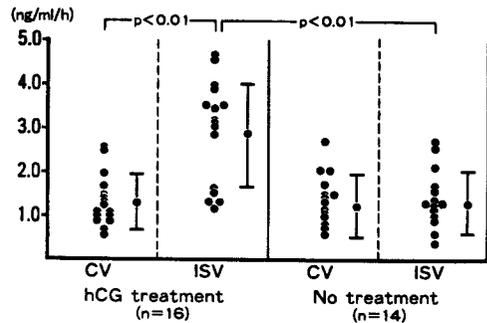


Fig. 2. PRA in cubital vein (CV) and internal spermatic vein (ISV) during operation in two groups of patients.

2) 末梢および内精静脈血中PRA (Fig. 2).

hCG投与群の術中末梢血中PRAのmean±S.D.は1.35±0.46、内精静脈血中PRAは2.85±1.15(いずれもng/ml/h)であり、両群間に統計学的有意差を認めた(p<0.01)。一方、非投与群の末梢血中PRAは1.19±0.59、内精静脈血中PRAは1.39±0.67(いずれもng/ml/h)であり、両群間に統計学的有意差を認めなかった。また両群間の内精静脈血中PRAに関して、投与群は非投与群と比較して、統計

学的有意に高値を示した ($p < 0.01$). このことはレニンの産生に hCG 依存性があることを示唆している. なお投与群の内精静脈血中 PRA のうち 5 例は正常範囲内であった.

3) 内精静脈血中 T 値 (Fig. 3).

hCG 投与群は非投与群に比較して, 統計学的有意に高値を示した ($p < 0.01$).

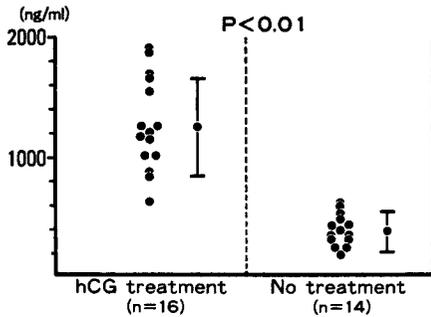


Fig. 3. Serum testosterone levels in ISV during operation in two groups of patients

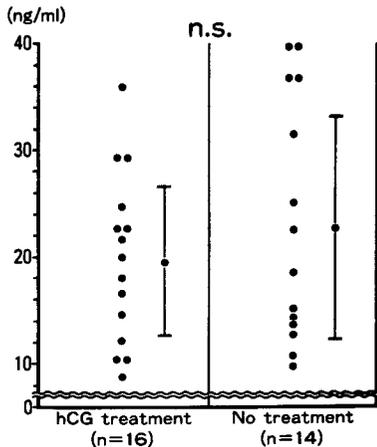


Fig. 4. Serum progesterone levels in ISV during operation in two groups of patients

4) 内精静脈血中 P 値 (Fig. 4).

P. に関しては, 両群間に統計学的有意差を認めなかった.

考 察

レニン (レニン様物質) が腎外組織に存在することは指摘されてきたが^{10,11)}, 最近免疫組織化学的手法を用いて, 下垂体²⁾, 副腎²⁾, 精巣⁴⁾など腎外組織中レニンの存在が報告され, さらにヒトについても, 下垂体, 甲状腺, 副腎, 前立腺, 胎盤, および精巣ライディッヒ細胞内のレニンの局在が確認されている⁷⁾. こ

れらのレニンが, 実際におのおのの局所で産生されるのか, あるいは循環血中レニンの細胞内への取り込みかという点に関し議論されてきたが, 最近レニンの cDNA プローベを用いた hybridization 法により, 局所でのレニン合成が証明されている¹²⁾. しかしながらこの合成課程の詳細や, そのコントロール機構についてはまだ不明な点が多い. 最近ラットのライディッヒ細胞中には, AI や AII, さらに ACE も存在していることが示され¹³⁾, とくに AII の細胞内合成が確認されたことにより, 細胞内 R-A 系の存在とその生理的意義が注目され始めた. さらにラットの培養ライディッヒ腫瘍細胞を用いた実験でも, hCG に依存した PRA の著明な上昇と, AI, AII の生合成が確認された⁹⁾.

われわれは, 以前ヒト精巣よりのレニンの産生, 分泌を知る目的で, hCG 負荷による内精静脈血中 PRA を測定した¹⁴⁾. 症例を追加した今回の結果でも, hCG 投与によって, 非投与群より, および末梢血より有意に高い PRA 値を示したことは, ヒト精巣においてもゴナドトロピンに依存したレニンが産生, 分泌されていることを示唆するものと考えられる. このレニンの分泌制御へのアンドロジェンの関与は, これまでも検討されており, 代表的なものとして, マウスの顎下腺細胞でのレニン遺伝子発現とアンドロジェンの関係が知られている¹⁵⁾. 一方, 今回の結果は, hCG 投与群においては Fig. 3 に示したごとく, テストステロンとレニンとの相関性を示唆する結果を示した反面, 非投与群では, 末梢血と内精静脈血中テストステロン値との間に約70倍の差があるにもかかわらず, 内精静脈血中の PRA には上昇を認めず, レニン産生および分泌とテストステロンとの相関性を今回の *in vivo* の検討から評価することは困難である. 次にプロゲステロンに関しては, レニンとの相関性は認められなかったが (Fig. 4), 同様の結果は文献的にも指摘されている⁹⁾. Fig. 2 において, hCG 投与群 5 例の内精静脈血中 PRA が正常範囲であったが, この 5 例のライディッヒ細胞機能に, hCG 負荷試験に反映されない何らかの障害が存在していた可能性はある.

また今回の結果は, hCG の刺激によって睾丸内微小循環や血管壁透過性に変化が生じ¹⁶⁾, 血管壁に存在するレニン (レニン様物質)¹⁷⁾が血中へ流出される可能性も否定できず, ライディッヒ細胞を介するよりも血流変化などを介したかなり非特異的な変化としてとらえられる可能性も否定できない. しかし, ヒトにおいてもライディッヒ細胞内 R-A 系の存在とその生理学

的意義の解明は興味深く、今後の *in vivo*, *in vitro* の成果を期待するところである。

結 語

1) ヒト精巣よりのレニン産生、分泌を知ることを目的として、精索静脈瘤30例を hCG 投与群および非投与群に分類。術中に得た内精静脈血中 PRA, テストステロンおよびプロゲステロンの各値を比較検討した。

2) hCG 非投与群では、末梢および内精静脈血中 PRA に有意差を認めなかったが、hCG 投与群の内精静脈血中 PRA は、末梢、および非投与群の内精静脈血中 PRA に比較して有意に高値を示した。

3) hCG 投与群では内精静脈血中テストステロン値が非投与群に比較して有意に高値であり、内精静脈血中 PRA との相関性も疑われた。

4) プロゲステロンについては、テストステロンに認められた PRA との相関性を認めなかった。

本論文の要旨は第76回日本泌尿器科学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った恩師園田孝夫教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 河野 剛: 血漿レニン活性 (PRA), 広範囲血尿・尿化学検査, 免疫学的検査 (上巻). 日本臨床 1985年秋期増刊, p. 1108-1111, 日本臨床社, 大阪, 1985
- 2) Hirose S, Ohsawa T, Inagami T and Murakami K: Brain renin from bovine anterior pituitary. *J Biol Chem* 257: 6316-6321, 1982
- 3) Naruse M, Takii Y and Inagami T: Renin exists in high concentration in the adrenal gland of the rat. *Biomed Res* 2: 583-586, 1981
- 4) Naruse M, Naruse K, Shizume K and Inagami T: Gonadotropin-dependent renin in the rat testes. *Proc Soc Exp Biol Med* 177: 337-342, 1984
- 5) Pandey KN, Ascoli M and Inagami T: Induction of renin activity by gonadotropic hormones in cultured Leydig tumor cells. *Endocrinology* 117: 2120-2126, 1985
- 6) Pandey KN and Inagami T: Regulation of renin angiotensins by gonadotropic hormones in cultured murine Leydig tumor cells. *J Biol Chem* 261: 3934-3938, 1986
- 7) Naruse K, Murakoshi M, Osamura Y, Naruse M, Toma H, Watanabe K, Demura H, Inagami T and Shizume K: Immunohistological evidence for renin in human endocrine tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 172-177, 1985
- 8) Okuyama A, Namiki M, Koide T, Itatani H, Mizutani S, Sonoda T, Aono T and Matsumoto K: A simple hCG stimulation test for normal and hypogonadal males. *Arch Androl* 6: 75-81, 1981
- 9) Ikeda I, Iimura K, Takai M, Yanagawa Y, Kurata K, Ogihara T and Kumahara Y: Measurement of plasma renin activity by a simple solid phase radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 423-428, 1982
- 10) Ryan JW: Renin-like enzyme in the adrenal gland. *Science* 158: 1589-1590, 1967
- 11) Skeggs LT, Lentz KE, Kahn JR, Doter FE and Levine M: Pseudorenin; a new angiotensin-forming enzyme. *Circ Res* 25: 451-462, 1969
- 12) Pandey KN, Maki M and Inagami T: Detection of renin mRNA in mouse testis by hybridization with renin cDNA probe. *Biochem Biophys Res Commun* 125: 662-667, 1984
- 13) Pandey KN, Misono KS and Inagami T: Evidence for intracellular formation of angiotensins; coexistence of renin and angiotensin-converting enzyme in Leydig cells of rat testis. *Biochem Biophys Res Commun* 122: 1337-1343, 1984
- 14) Okuyama A, Nakamura M, Namiki M, Takeyama M, Fujioka H, Matsuda M, Matsumoto K and Sonoda T: Demonstration of gonadotropin-induced plasma renin activity in human internal spermatic vein. *Acta Endocrinol* 117: 268-272, 1988
- 15) Pratt RE, Dzau VJ and Ouellette AJ: Influence of androgen on translatable renin mRNA in the mouse submandibular gland. *Hypertension* 6: 605-613, 1984
- 16) Bergh A, Rooth P, Widmark A and Damber JE: Treatment of rats with hCG induces inflammation-like changes in the testicular microcirculation. *J Reprod Fert* 79: 135-143, 1987
- 17) Re R, Fallon JT, Dzau V, Quay S and Haber E: Renin synthesis by arterial smooth muscle cells. *Circulation (Suppl II)*: 10, 1979

(1988年7月15日受付)