

性腺に対する Human Chorionic Gonadotropin 集積性の動態に関する研究

川崎医科大学 産婦人科学教室 (主任: 小川重男教授)

中山 雅 人

(昭和57年2月26日受付)

Studies on the Dynamics of Human Chorionic Gonadotropin Accumulation to the Gonad

Masato Nakayama

Department of Obstetrics and Gynecology
Kawasaki Medical School

(Accepted on February 26, 1982)

Human chorionic gonadotropin (hCG) の性腺集積性に着目しその動態を Sprague-Dowley 系ラットについて検討し次の結果を得た.

1. 全身各臓器の集積を $^{125}\text{I-hCG}/^{131}\text{I-HSA}$ 比により表わし経時的に観察した結果 $^{125}\text{I-hCG}$ の単位重量当りの集積は、卵巣>腎>尿>精巣となった、また卵巣の集積は投与後2時間から6時間にかけ高値を持続するのに対し、精巣の集積は投与30分より6時間まで漸増したが低値であった。
2. 72時間後の各組織における $^{125}\text{I-hCG}$ の残留量は腎が最大であったがその値は $0.138 \pm 0.013 \% \text{ dose/g of tissue}$ であった。
3. $^{125}\text{I-hCG}$ 投与2時間後の投与量に対する各臓器当りの分布量は卵巣2.4%、精巣1.9%、腎12.5%、肝8.1%、肺0.8%、脾0.8%であった。
4. 卵巣の集積と性周期の関係については、**proestrus** が最も高い値を示したが他周期との有意差はなかった。
5. 各組織の有効半減期は **fast phase** 3.0-6.8, **slow phase** 16.2-30.1時間であった。
6. $^{125}\text{I-hCG}$ に対する性腺内結合部位数は卵巣と精巣では単位重量当り卵巣が精巣の23.8倍であったが性腺全体ではほぼ同じとなった。
7. FSH 前処理により対照の約4-10倍 hCG 結合部位が誘導された。

The detailed dynamics of the accumulation of human chorionic gonadotropin (hCG) to the gonad in Sprague-Dowley rats were experimentally studied and the results described below were obtained.

1. The accumulation of $^{125}\text{I-hCG}$ on various organ tissues of the animals were estimated with the ratio $^{125}\text{I-hCG}/^{131}\text{I-HSA}$ and it revealed that the highest accumulation/gram of tissue of hCG was determined in the ovary and followed by kidney>urine>testis. The accumulation in the ovary showed continuous higher values from 2 to 6 hours after hCG administration and in the testis showed lower values with gradual increase from 30 minutes to 6 hours.

2. Remaining accumulation of ^{125}I -hCG in organs 72 hours after hCG administration was highest in the kidney with 0.138 ± 0.013 % dose/g of tissue.
3. Percentage of the accumulation of ^{125}I -hCG in organs 2 hours after hCG administration to the administered dose was 2.4 % in the ovary, 1.9 % in the testis, 12.5 % in the kidney, 8.1 % in the liver, 0.8 % in the lung and 0.8 % in the spleen.
4. Correlation of the accumulation of ^{125}I -hCG in the ovary with the estrus cycle was not significant, though the tendency of higher accumulation in proestrus was suggested.
5. The effective half-life of ^{125}I -hCG in organ tissues showed the figures of 3.0-6.8 hours in the fast phase and 16.2-30.1 hours in the slow phase.
6. Number of binding sites/gram of tissue for ^{125}I -hCG in the ovary was 23.8 times as much as in the testis, but showed approximately the same number/whole gonads in both.
7. FSH administration prior to hCG administration induced 4-10 times increases of hCG binding sites comparing to the control without FSH priming.

はじめに

本邦における卵巢悪性群腫瘍の5年生存率はわずか17%にすぎず、その理由として、1) 早期発見の困難性、2) 腫瘍発生の初期より腹腔内播種が発生することによるとされており卵巢悪性群腫瘍の早期発見は現在の腫瘍学における重要な課題である。これに対して卵巢腫瘍の良悪性の判定には従来より腫瘍 marker を利用した血清学的検査、超音波断層法、computed tomography, ^{67}Ga scintigraphy などが行なわれてきたが正診率は必ずしも高くなく、より精度の高いものが望まれている。このような観点から性腺に集積性の高い human chorionic gonadotropin (hCG) に着目し、これを放射性物質で標識し、scan を行なうことができれば臨床精度の高い正診率が得られ有用であろうと考え、臨床応用のための基礎的研究として ^{125}I で標識した hCG を用い、ラットの各組織内の経時的 hCG 集積、性周期と卵巢内 hCG 集積率の相関性、hCG の臓器別有効半減期、hCG の性腺内結合部位数、FSH による卵巢内 hCG 結合部位誘導作用について検討した。

研究方法

1) hCG の標識化

ヒト尿より抽出された hCG (帝国臓器 Lot No. 46H-2-H, 生物活性 10337 IU/mg) を dimethyl sulfoxide (以下 DMSO と略) にて chloramine-T の作用を control した DMSO-chloramine-T 法^{1),2)}により ^{125}I で標識した (Fig. 1). ついでヒト血清 albumin (以下 HSA と略) 50 mg で前処理した sephadex G 50

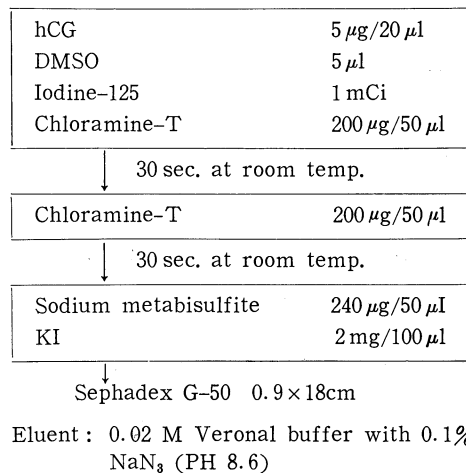


Fig. 1. Labeling of hCG with ^{125}I

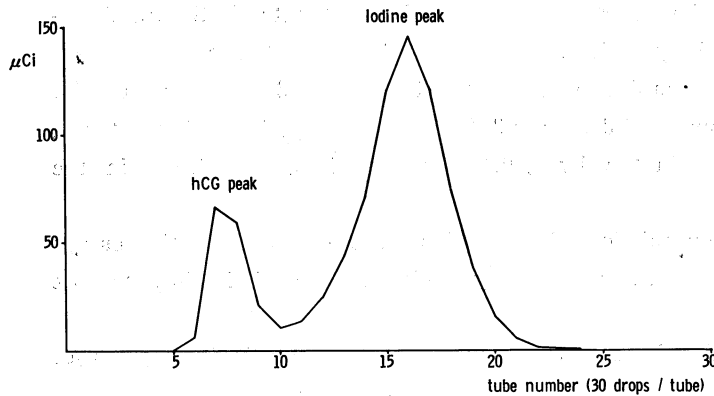


Fig. 2. ^{125}I -hCG elution pattern

0.9×18cm の column gel chromatography により ^{125}I -hCG の溶出ピークの tube No. 7 と No. 8 を採取使用した (Fig. 2). 本法により hCG が標識化されていることは radioimmunoassay (二抗体法) による標準曲線の作製 (Fig. 3) と, 抗 hCG 抗体過剰 (1:1000 倍

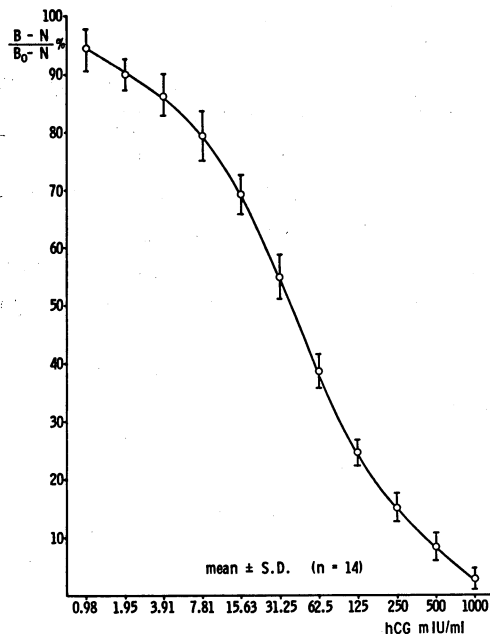


Fig. 3. hCG standard curve

希釈) による抗原抗体結合率により確認したが, 本法により ^{125}I -hCG は specific activity (以下 SA と略) $61.9 \pm 6.1 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ (以下すべて mean ± S.D.), ㊟素化率約 1.5, 抗原抗体結合率 $90.1 \pm 2.8\%$ であった.

2) hCG の組織内集積の 検索方法

実験前日に前記標識を行ない, 実験当日, 2週間前よりルゴール液による前処理を行なった Sprague-Dowley 系成熟ラット体重 180~330g (8~11週齢) に, 各ラット 1匹に対し ^{125}I -hCG $17.1 \pm 2.3 \mu\text{Ci}$ と第一ラジオアイソトープより購入した ^{131}I -HSA $7.4 \pm 0.5 \mu\text{Ci}$ (SA 0.04 mCi/mg)

を混合し尾静脈より注入した. 静注後, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72時間の各時期にエーテル麻酔下の急速脱血により屠殺し, 以下に示した各組織を採取, 生理食塩水で洗浄, 湿重量を測定し, ^{125}I , ^{131}I の放射活性を well type γ -scintillation counter (Packard 5320) にて同時測定した. 被検組織及び採取物は肺, 心, 肝, 膵, 脾, 腎, 空腸, 大腿部横紋筋, 大腿骨, 皮膚, 卵巣 (精巣), 子宮, 腔, 乳腺, 甲状腺, 胸腺, 副腎, 大脳, 小脳, 視床下部, 下垂体, 血液, 尿であった. なお, 屠殺時腔スミアを採取し, 小山・中尾ら³⁾ の分類による性周期の決定を行ない卵巣組織集積率との関連性を比較検討した. 各組織への集積率は各組織の $^{125}\text{I}/^{131}\text{I}$ 比 (cpm) を投与前混合時の比で除し R とした.

$$R = \frac{\text{組織内 } ^{125}\text{I cpm}}{^{131}\text{I cpm}} \div \frac{\text{混合時 } ^{125}\text{I cpm}}{^{131}\text{I cpm}}$$

R が 1.0 より大のときは投与した hCG がその組織に集積していることを示し, 1.0 より小のときは hCG の集積のないことを表わすものとした. さらに投与前の ^{125}I -hCG の cpm に対する検体 g 当り cpm を動物体重 200g に標準化した百分率, つまり % dose/g of tissue (以下 % D/g と略)^{4), 5)} とし, この係数による集積率も検討した. また R をもって集積率を算定する基礎とした ^{131}I -HSA についても同様に % D/g で表わした.

3) ^{125}I -hCG の臓器別有効半減期
 ^{125}I -hCG の % D/g において、経時的な減少を示したすべての臓器について $\log y = ax + \log b$ の指数関数に回帰させ、その傾き a より有効半減期 ($T_{1/2}$) の算出を行なった。

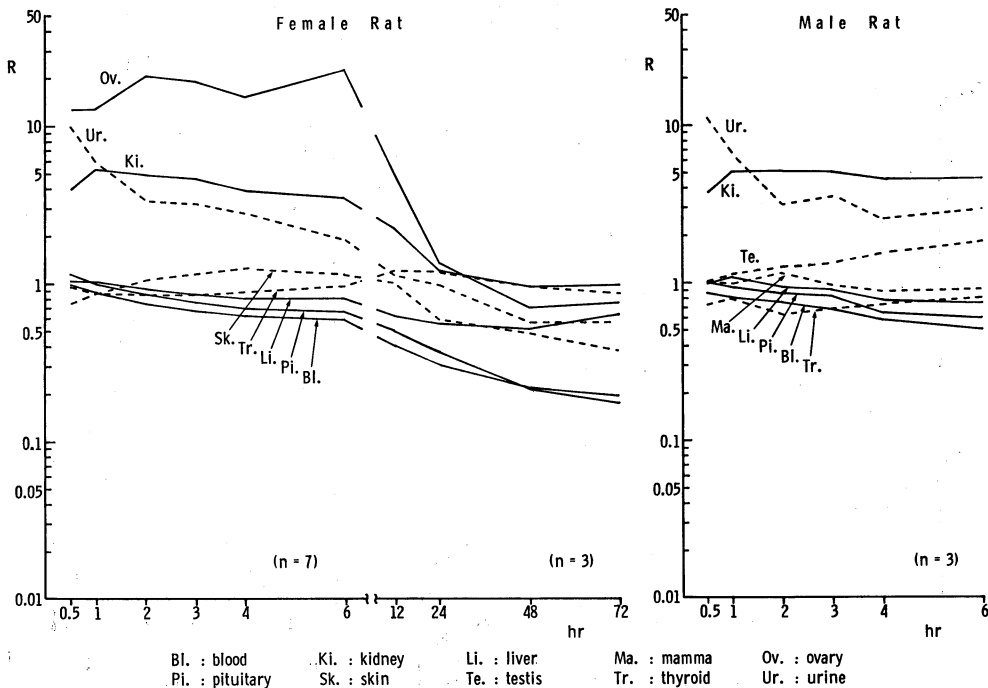
4) ^{125}I -hCG 結合部位数
 hCG の分子量を 46000 と仮定して、卵巢と精巢の ^{125}I -hCG 投与 4 時間後の cpm, 湿重量及び SA より結合部位数の算出を行なった。

5) FSH による hCG 結合部位の誘導作用
 実験 56 時間前に FSH (Humegon) 7.5 IU の皮下投与を施したラットに実験当日 ^{125}I -hCG のみ投与し 2 時間後、これらラットを 2 群に分け一群は無処理群とし、他の群には unlabeled hCG (モチダ) を 1000 IU 静注し、卵巢集積に促進あるいは抑制が見られるか否かを ^{125}I -hCG 投与 4, 8, 12 時間後の % D/g で表わし、さらに 2) で得られた ^{125}I -hCG の % D/g を対照と

して比較検討した。但し、8 時間値は 6 時間値と 12 時間値より算出した。さらに 8 時間目の卵巢について結合部位数の算出も行なった。

結 果

1) 各組織内 hCG 集積
 前記した R より集積率を検討すると雌ラットにおける集積は検索標本中卵巢が最大で、2 時間目と 6 時間目にピークを示し各々 R は 21.8 ± 12.3 , 22.4 ± 8.2 であった。これに次ぐ集積は腎で 1 時間目に R はピーク 5.2 ± 0.3 を示し、尿中の集積が 3 番目となり 30 分後の最高値より経時的に減少した。その他の諸臓器中の集積で最大のものは皮膚の 6 時間目における $R = 1.26 \pm 0.29$ であった。また血液中の集積は 3 時間目より最低値を示し、その他の組織の集積は皮膚と血液の間の R の値に分布した。また 48 時間目以後 $R = 1.0$ を超える値、すなわち集積を示した組織はなかった (Fig. 4).



Solid and dotted lines indicated the regular and irregular decreasing accumulation of ^{131}I -HSA in samples in time course, respectively.

Fig. 4. Time course of hCG accumulation estimated by formula "R" in tissues and body fluids

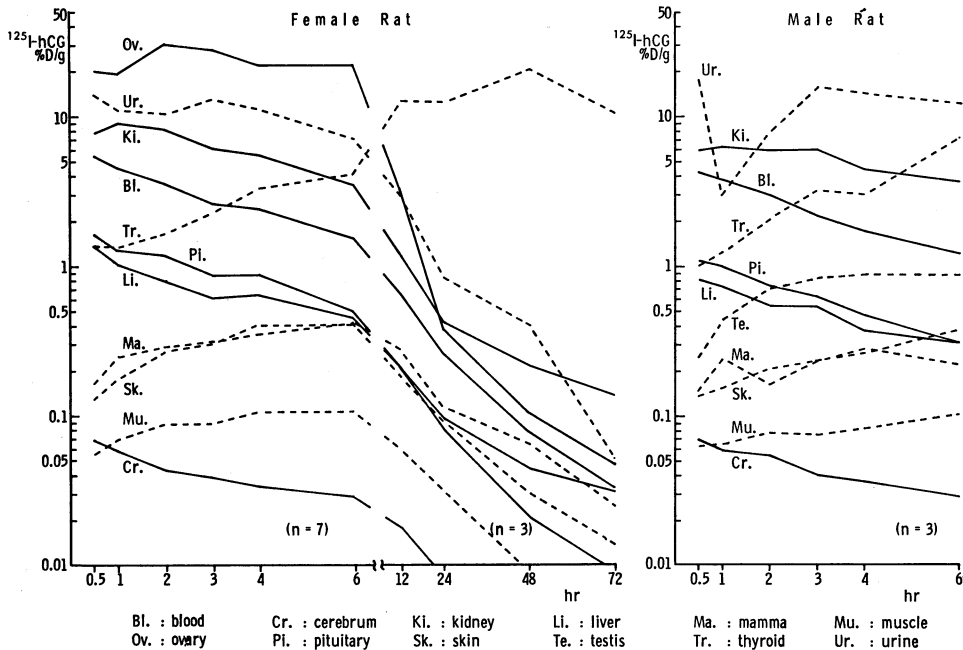
雄ラットでは最大の集積を示したのは腎で2時間目の $R=5.16 \pm 0.71$ であった。また尿中の集積は30分後の最高値より経時的減少を示したがRは腎について高値であった。3番目の集積を示したのは精巣で6時間値は $R=1.85 \pm 0.11$ であった。その他の諸臓器中の最大の集積は乳腺の2時間目における $R=1.14 \pm 0.10$ であった。また血液中の集積は低値を示し雌ラットと同様であり、その他の組織の集積は乳腺と血液の両者の間の値に分布した (Fig. 4)。

% D/g より検討すると雌ラットにおいて臓器中最大値を示したのは卵巣で2時間目に $30.1 \pm 15.5\%$ D/g を示し以後漸減し、また尿中の集積が腎の集積より大で、12時間後でも $2.88 \pm 0.35\%$ D/g となり、各時期およそ腎の2倍の値であった。

これに次ぐのは腎で1時間目にピーク $9.10 \pm 0.90\%$ D/g を示し以後減少した。23時間目で卵巣と腎の関係が逆転し腎の集積が卵巣のそれより大となった。卵巣、尿、腎について4

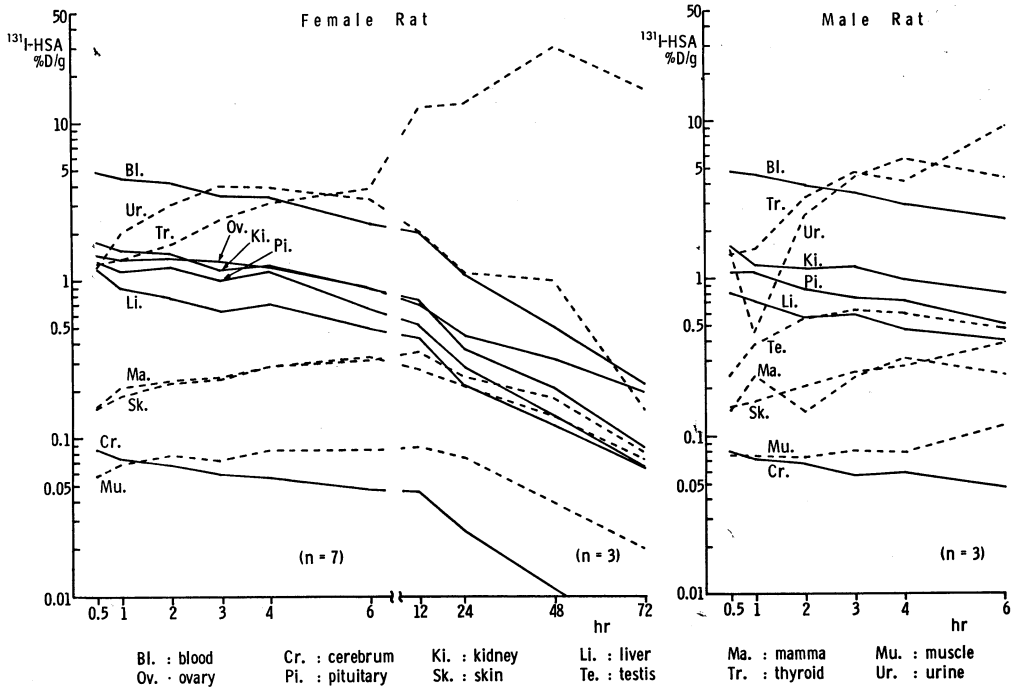
番目に集積の大であるのは血液で30分の $5.49 \pm 1.01\%$ D/g より経時的に漸減し72時間では $0.33 \pm 0.02\%$ D/g となった。甲状腺を除くその他の組織中最大のものは下垂体の30分値 $1.67 \pm 0.09\%$ D/g であった。甲状腺は6時間で $4.08 \pm 2.62\%$ D/g を示し48時間の $20.76 \pm 7.64\%$ D/g をピークに漸増漸減の経過を示した。また大脳、小脳、視床下部は低値を示した (Fig. 5)。

雄ラットにおいて最大の集積を示したのは尿で最大 $17.89 \pm 5.44\%$ D/g を示し腎に比べ2~3倍に達した。これに次ぐのは甲状腺を除けば腎で1時間目にピーク $6.33 \pm 1.38\%$ D/g を示した後、漸減した。ついで3番目に大なる集積は血液で30分の $4.34 \pm 0.18\%$ D/g より経時的に漸減した。精巣は30分の $0.25 \pm 0.07\%$ D/g より6時間の $0.90 \pm 0.21\%$ D/g までピークなく漸増した。甲状腺を除くその他の組織中最大のものは下垂体の30分値 $1.13 \pm 0.19\%$ D/g であった。甲状腺は0.5時間の $1.04 \pm$



Solid and dotted lines indicated the regular and irregular decreasing accumulation of ^{131}I -HSA in samples in time course, respectively.

Fig. 5. Time course of ^{125}I -hCG accumulation estimated by “% dose/g of tissue” in tissues and body fluids



Solid and dotted lines indicated the regular and irregular decreasing accumulation, respectively.

Fig. 6. Time course of ^{131}I -HSA accumulation estimated by “% dose/g of tissue” in tissues and body fluids

0.58 % D/g より漸増し 6 時間には 7.46 ± 2.27 % D/g を示した。低値を示したものは雌ラットと同様であった (Fig. 5)。

一方、72 時間後の各組織内 hCG 残留量を % D/g について検討すると甲状腺を除けば標本中最大残留量を示したのは腎で 0.138 ± 0.013 % D/g、最少残留量を示したのは大脳 0.00097 ± 0.00008 % D/g で中枢神経系を除けば最少量は筋の 0.003 ± 0.0004 % D/g であった (Fig. 5)。また以上の結果より投与 2 時間後の各臓器毎の集積 (% D/g) に各臓器別総重量を乗じて得た % D を求めると卵巣 2.4、精巣 1.9、腎 12.5、肝 8.1、肺 0.8、脾 0.8 % D となった。尚、計算式 R の基礎とした ^{131}I -HSA の臓器別 % dose/g of tissue の経時的変化は甲状腺、尿、乳腺、皮膚、筋、子宮、腔などを除いて、経時的指数関数的に減少した (Fig. 6)。

2) 卵巣集積率と性周期の相関性

卵巣集積率を R として性周期との相関性をみ

ると diestrus 19.4 ± 10.9 , proestrus 24.3 ± 7.3 , estrus I 15.7 ± 6.6 , estrus II 11.5 ± 3.1 となり proestrus に高く次いで diestrus の傾向があるも 5 % の危険率では有意とならなかった (Table 1)。

3) ^{125}I -hCG の臓器別有効半減期

図 5 における如く ^{125}I -hCG の % D/g において経時的に減少を示したすべての臓器は 2 本の指数関数に回帰することができ半減期の早い時期を fast phase とし、遅い時期を slow phase とすると、血液で 30 分から 6 時間までの fast phase の半減期 ($T_{1/2}$) は 3.0 時間、12 時間から 72 時間までの slow phase のそれは 16.2 時間を示した。腎は 2 時間から 12 時間までの fast phase が 3.6 時間、24 時間より 72 時間までの slow phase が 30.1 時間となり slow phase の $T_{1/2}$ は検索臓器中最長であった。また fast phase の $T_{1/2}$ で最長を示したのは骨の 6.6 時間であり、その他の臓器で経時的に

Table 1. Accumulation of hCG in rat ovary in every estrus cycle estimated by "R" and "% dose/g of tissue"

Hr	Diestrus	Proestrus	Estrus I	Estrus II	Mean±S. D.
0.5	10.8 (14.5) 5.8 (10.2) 10.5 (19.3)	34.2 (53.1)	10.2 (12.2) 5.3 (11.8)		12.8±9.8 (20.2±15.0)
1	30.3 (38.6) 9.2 (11.5) 13.5 (19.3) 10.5 (15.8)		12.8 (26.9)	6.3 (10.8) 7.7 (11.5)	12.9±7.4 (19.2±9.5)
2	46.2 (60.3)	16.9 (24.4)	7.0 (9.4) 21.3 (38.2) 25.4 (16.8) 14.2 (36.4)	14.2 (25.1)	20.7±11.7 (30.1±15.5)
3	30.9 (40.0) 12.1 (21.5) 28.3 (39.0)	21.7 (38.8)		16.4 (23.4) 12.2 (16.5) 12.3 (16.4)	19.1±7.4 (27.9±10.1)
4	13.5 (15.6) 15.5 (21.5)		14.1 (21.8) 15.4 (16.7) 24.2 (48.4)	12.9 (15.6) 10.3 (14.1)	15.1±4.0 (22.0±11.0)
6	36.8 (38.7) 19.2 (20.0) 17.5 (24.5) 10.7 (11.8) 27.7 (12.4)		22.7 (25.0)		22.4±8.2 (22.1±9.1)
Mean±S. D.	19.4±10.9 (24.1±13.2)	24.3±7.3 (38.8±11.7)	15.7±6.6 (24.0±12.0)	11.5±3.1 (16.7±4.8)	

Parenthesis: % dose/g of tissue

Table 2. Regression line ($\log y=ax+\log b$) and half-life ($T_{1/2}$) of ^{125}I -hCG in tissues

		a	b	r	n	t	$T_{1/2}$
Blood	(0.5—6 hrs.)	-0.0996	5.709	0.925	40	6.908	3.0
	(>6 hrs.)	-0.0186	0.668	0.980	9	13.115	16.2
Kidney	(2—12 hrs.)	-0.0842	11.415	0.935	30	13.945	3.6
	(>12 hrs.)	-0.0100	0.693	0.946	9	7.738	30.1
Bone	(0.5—12 hrs.)	-0.0444	0.387	0.800	43	8.546	6.8
	(>12 hrs.)	-0.0159	0.0915	0.970	9	10.510	19.0

r: correlation coefficient n: number of the samples t: t-test value, $p<0.001$

減少したものの $T_{1/2}$ は fast phase では 3.0 時間と 6.8 時間の間の値を, slow phase では 16.2 時間と 30.1 時間の間の値を示した (Table 2).

4) ^{125}I -hCG に対する性腺内結合部位数
結合部位数は 4 時間値の卵巣 $1.016 \pm 0.163 \times 10^{-15}$ mol/mg wet weight に対し同じく精巣 $0.0427 \pm 0.0024 \times 10^{-15}$ mol/mg wet weight と

Table 3. Number of binding sites in ovary and testis of ^{125}I -hCG (at 4 hr)

	$\times 10^{-15}$ mol/ mg wet weight	weight of ovary or testis (mg)	$\times 10^{-13}$ mol/ovary or testis
female rat (n=7)	1.016 ± 0.163	79.60 ± 12.47	0.815 ± 0.201
male rat (n=3)	0.0427 ± 0.0024	2634 ± 163	1.125 ± 0.065

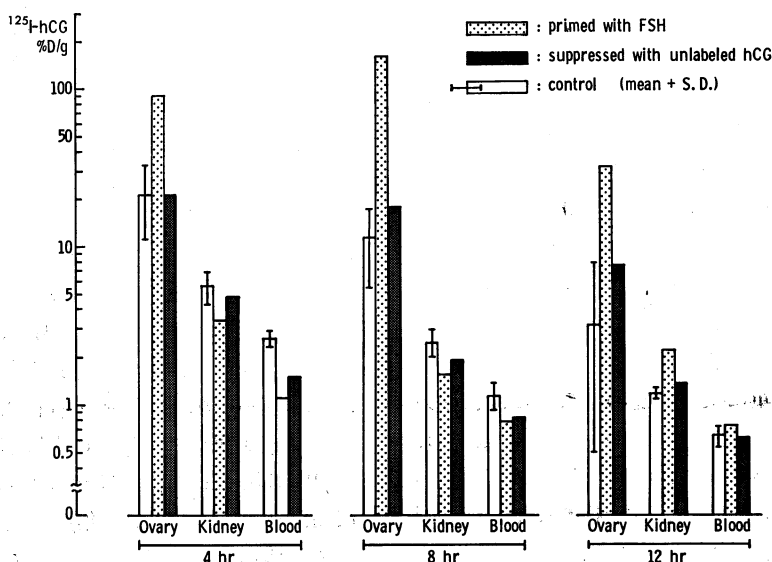


Fig. 7. HCG binding sites induction with FSH (Humegon) and its suppression with unlabeled hCG after treated with FSH

Table 4. Number of binding sites in ovary of ^{125}I -hCG primed with FSH and suppressed with unlabeled hCG (at 8 hr)

	$\times 10^{-15}$ mol/mg wet weight	Ovarian weight (mg)	$\times 10^{-13}$ mol/ovary
Primed with FSH (Humegon)	9.413	98.6	10.825
suppressed with unlabeled hCG	1.026	96.8	0.934
control (n=7)	0.928 ± 0.243	78.07 ± 17.88	0.768 ± 0.186

単位重量当り23.8倍卵巣が精巣より大であったが、性腺全体では卵巣 $0.815 \pm 0.201 \times 10^{-13}$ mol/ovary に対し精巣 $1.125 \pm 0.065 \times 10^{-13}$ mol/testis と、むしろ逆の結果となった (Table 3).

5) FSH による hCG 結合部位の誘導作用

FSH 前処理を行なったラットでは 卵巣集積率 R は 4 時間値 90.6, 8 時間値 161.4, 12 時間値 32.0 と対照群の 4 時間値 22.0 ± 11.2 , 8 時間値 11.3 ± 5.9 , 12 時間値 3.2 ± 2.7 に比べ 4~10 倍の集積の亢進が認められ、また unlabeled hCG 1000 IU の投与により 4 時間値 22.1, 8

時間値 17.6, 12 時間値 7.7 と ^{125}I -hCG の卵巣集積率は正常閾まで減少し FSH により誘導された結合部位が hCG 結合部位であることが証明された、その他の臓器では対照群に比し有意差は認められなかった (Fig. 7). さらに 8 時間値について結合部位数で比較すると正常周期状態の $0.928 \pm 0.243 \times 10^{-15}$ mol/mg wet weight に対し、FSH による誘導により 9.413×10^{-15} mol/mg wet. weight と 10.1 倍結合部位が増加し、卵巣全体に換算すると 14.1 倍の増加となった (Table 4).

考 察

hCG の各組織内集積については、Kazetoら⁶⁾ は ¹²⁵I-hCG をマウスに使用し、Brandleら⁷⁾ は ¹³¹I-hCG を、Rajaniemiら⁸⁾ は ¹²⁵I-hCG を共に疑妊ラットに投与し、Ashitakaら⁹⁾ は ³H-hCG を過排卵ラットに投与し、それぞれ組織内集積を cpm/g で表わし、いずれも卵巣に有意に集積することを示し、小林ら¹⁰⁾ Tanizawaら¹¹⁾ は ¹²⁵I-hCG, ¹³¹I-HSA の同時投与によりそれぞれラットの卵巣、腎に集積する結果を示した。また Mizejewski¹²⁾ は ¹²⁵I-hCG を用い mouse, rat, hamster, guinea pig, monkey の組織内分布を tissue/blood ratio で調べ、動物種の差異にもかかわらず卵巣に最大の集積が認められることを報告している。しかしこれらの報告例は、卵巣に集積を認めるものの、投与方法、集積の判定方法の相違から互いに成績を比較するのが困難であり、また各種臓器における定量的な報告は少ない。この様に従来報告では標識化された hCG の組織内集積を表わすのに cpm/g や tissue/blood ratio が一般的に使用されてきたが、これらの方法では標識化された hCG が真に組織内に集積しているのか血液分布に従って組織内にあるのかを区別することはできない。そこで本検索では ¹²⁵I-hCG と ¹³¹I-HSA を投与前に混合して投与し、両放射能を同時測定し、前記した R の計算式を利用する小林ら^{10), 11)} の方法に準じて血液中の ¹²⁵I-hCG 量の影響を除外し検討した。その結果、卵巣の集積は hCG 投与後 1~6 時間にかけて腎の 2.5~6.4 倍で有意 ($p < 0.05$) に集積し、精巣も腎には及ばないが他組織に比べ明らかな集積を示し、その他に 1.0 を大きく超えるものは尿以外になく ¹²⁵I-hCG が集積するのはこれら 4 者のみであると考えられた。計算式 R が組織内集積を示す正当性については、¹³¹I-HSA の % D/g が一定の減少率を示す臓器は回帰直線により R の補正を行ない得るが、甲状腺、尿など一定の率を示さず漸増漸減の経過を示すものは時間ごとの補正を必要とする。しかし HSA と hCG の減少率を臓器ごとに比較する

と hCG の方が減少率が大きいため補正を行わずそのまま R で表わした。また各組織内集積量を定量的に表わすために % dose/g of tissue を用い、さらに % D で組織内集積量を個々の臓器全体について表わしたが、本検索で得られた数値は Markkanenら¹³⁾ の報告に肝を除いてよく一致した。Markkanenらは肝への取り込みは 2.2% とし、小林ら¹⁰⁾、Tanizawaら¹¹⁾ は microradioautography で、肝、脾の Kupffer 細胞に取り込まれると報告し肝にかなり集積するとも考えられるが、本検索では集積はほとんど血液中の集積によるものであり実際に Kupffer 細胞に取り込まれるのは量的に少ないものと思われた。一方、72 時間後の hCG の残留量については腎が大であり、これは hCG が腎排泄性によるものと考えられたが、その値は 0.138 ± 0.013 % D/g と軽微であった。

性周期と卵巣集積との関係は Bortolussiら¹⁴⁾ Siebersら¹⁵⁾ Nimrodら¹⁶⁾ いずれも diestrus, proestrus に集積が高いと報告している。本検索では diestrus, proestrus に高い傾向は認められたが有意差はなかった。

人の血中半減期は外因性 hCG については Rizkallahら¹⁷⁾ が、内因性 hCG については Midgleyら¹⁸⁾ の報告があり、またラットの血中半減期については Markkanenら¹³⁾ の報告がある。いずれも fast phase 5~9 時間、slow phase 24~37 時間の biexponential な変化となっている。本検索では血液のみならず各臓器の ¹²⁵I-hCG 半減期を検討したが血中半減期は fast phase 3.0 時間、slow phase 16.2 時間となり他の報告者よりやや短縮した値を示した。また腎における半減期は fast phase では血液に比し差はないが slow phase では 16.2 時間に対し 30.1 時間と検索臓器中最長を記録し排泄が遅延していることを示した。

卵巣と精巣の結合部位について Cattら¹⁹⁾ はそれぞれ可溶化し、物理化学的性状が酷似していると報告しているが、本検索において卵巣と精巣に対する hCG 集積は前述の如く大きな差があり、また精巣において、経時的漸増という卵巣と異なった集積の経過を示したことは、性

腺全体の結合部位数に差は見られないものの性状においては差のあることが推定された。

卵巣における hCG 結合部位数は性周期により、年齢により変動することは Davies ら²⁰ や 仲野²¹⁾ が述べている。Erickson ら²²⁾ の培養されたラット卵巣の顆粒膜細胞を用いた in vitro の実験によると FSH 前処理の後、¹²⁵I-hCG を投与すると、前処理を行わない場合に比べ約 10 倍、またラットをあらかじめ FSH で前処理した in vivo の実験の場合、Lee ら²³⁾ によるとラット卵巣の LH 結合部位数は対照が 2.8×10^{-15} mol/mg wet weight (0.35×10^{-13} mol/ovary) であるのに対し 18×10^{-15} mol/mg wet weight (22×10^{-13} mol/ovary) と 6.4 (62.9) 倍、Zeleznik ら²⁴⁾ も約 5 倍の結合増加を示し、FSH により卵巣内に hCG/LH 結合部位の誘導が認められたとしている。また Siebers ら²⁵⁾ は妊娠ラットの hCG 結合部位数が非妊時 1.67×10^{-15} mol/mg wet weight であるのに対し

妊娠 17 日で 128×10^{-15} mol/mg wet weight と 76 倍結合部位が増加したことを報告している。本検索は in vivo で行なわれ saturation analysis²⁶⁾ によるものではないが hCG 結合部位数は 10.1 倍増加を示し他の報告と同様の結果であると思われた。正常性周期における集積に比べ結合部位誘導による集積が数倍以上大きいことは、臨床に応用する場合考慮されるべき事実と思われた。

本研究の要旨は第 55 回日本内分泌学会にて講演した。

また、本研究の一部は文部省科学研究費の援助を受けた。

稿を終るにあたり終始貴重な御助言を戴いた川崎医科大学核医学教室伊藤安彦教授に感謝し、また hCG を恵与された帝国臓器製薬化学研究部奥村一博士に深謝します。最後に直接懇切なる御指導と御校閲を賜った川崎医科大学産婦人科学教室小川重男教授に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) 奥村 一, 須藤忠満, 藤沢宗駿, 沢井政信, 早川 秀: hCG の免疫化学的測定法. ホルモンと臨床 26: 301—308, 1978
- 2) Stagg, B. H., Temperley, J. M., Rochman, H. and Morley, J. S.: Iodination and biological activity of gastrin. Nature 228: 58—59, 1970
- 3) 藤井儔子, 小山良修: 動物実験手技. 改訂第 6 版. 東京, 協同医書出版社. 1975, pp. 159—169
- 4) 久田欣一: がん親和性放射性薬剤 —IAEA “腫瘍親和性放射性薬剤” に関する会議に出席して— Radioisotopes 24: 204—213, 1975
- 5) Chase, G. D. and Rabinowitz, J. L.: Principles of radioisotope methodology, 3rd ed. Minneapolis, Minn. Bergess Publishing Company. 1967, pp. 465—471
- 6) Kazeto, S. and Hreshchyshyn, M. M.: Tissue distribution of human chorionic gonadotropin. Am. J. Obstet. Gynecol, 106: 1229—1234, 1970
- 7) Brandle, W., Breckwoldt, M., Graesslin, D. and Weise, H. C.: Distribution and binding of ¹²⁵I-human chorionic gonadotropin (HCG) in different organs of pseudopregnant female rats. Fertil. Steril. 24: 126—130, 1973
- 8) Rajaniemi, H. J., Hirshfield, A. N. and Midgley, A. R. Jr.: Gonadotropin receptors in rat ovarian tissue. I. Localization of LH binding sites by fractionation of subcellular organelles. Endocrinology 95: 579—588, 1974
- 9) Ashitaka, Y., Tsong, Y.-Y. and Koide, S. S.: Distribution of tritiated chorionic gonadotropin in superovulated rat ovary (37030). Proc. Soc. exp. Biol. Med. 142: 395—397, 1973
- 10) 小林彌仁, 正田常雄, 三井 磐, 松尾 健, 都竹 理, 谷沢 修: Radioautography による ¹²⁵I-HCG のラット臓器内分布に関する研究. 日産婦会誌 22: 405—406, 1970
- 11) Tanizawa, O., Kobayashi, Y., Fukada, N., Ueda, G. and Kurachi, K.: Studies on the uptake

- of 125-I labeled hCG in rat organs using radioautography. *Med. J. of Osaka Univ.* 24: 129—139, 1973
- 12) Mizejewski, G. J.: Human chorionic gonadotropin: Comparative studies of ovarian uptake in mammals. *Comp. Biochem. Physiol.* 52A: 29—34, 1975
 - 13) Markkanen, S., Töllikkö, K., Vanha-Perttula, T. and Rajaniemi, H.: Disappearance of human (¹²⁵I)-iodochorionic gonadotropin from the circulation in the rat: Tissue uptake and degradation. *Endocrinology* 104: 1540—1547, 1979
 - 14) Bortolussi, M., Marini, G. and Reolon, M.L.: A histochemical study of the binding of ¹²⁵I-HCG to the rat ovary throughout the estrus cycle. *Cell Tissue Res.* 197: 213—226, 1979
 - 15) Siebers, J. W., Peters, F. and Engel, W.: Ovarian HCG-binding capacity during the oestrus cycle of the rat. *Acta endocrinol. (Copenh)* 85: 850—854, 1977
 - 16) Nimrod, A., Bedrak, E. and Lamprecht, S.A.: Appearance of LH-receptors and LH-stimurable cyclic AMP accumulation in granulosa cells during follicle maturation in the rat ovary. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 78: 977—984, 1977
 - 17) Rizkallah, T., Gurbide, E. and Weile, R. L. V.: Metabolism of HCG in man. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 29: 92—100, 1969
 - 18) Midgley, A. R. Jr. and Jaffe, R. B.: Reguration of human chorionic gonadotropins: II. Disappearance of human chorionic gonadotropin following delivery. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 28: 1712—1718, 1968
 - 19) Catt, K. J. and Dufau, M. L.: Gonadotrophin receptors of the rat testis and ovary. *In* Recent progress in reproductive endocrinology, ed. by Crosignani, P.G. and James, V. H. T. 1st ed. New York, Accademic Press. 1974, pp. 83—112
 - 20) Davies, T. F., Dufau, M. L. and Catt, K. J.: Gonadotropin receptors: Characteristics and clinical applications. *Clin. Obstet. Gynecol.* 5: 329—362, 1978
 - 21) 仲野良介: ゴナドトロピン. 東京, 医学の世界社. 1977, pp. 118—128
 - 22) Erickson, G. F., Wang, C. and Hsueh, A. J. W.: FSH induction of functional LH receptors in granulosa cells cultured in a chemically defined medium. *Nature* 279: 336—338, 1979
 - 23) Lee, C. Y. and Ryan, R. J.: Interaction of ovarian receptors with human luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin. *Biochemistry* 12: 4609—4615, 1973
 - 24) Zeleznik, A. J., Midgley, A. R. Jr. and Reichert, L. E. Jr.: Granulosa cell maturation in the rat: Increased binding of human chorionic gonadotropin following treatment with follicle-stimulating hormone *in vivo*. *Endocrinology* 95: 818—825, 1974
 - 25) Seibers, J. W., Wuttke, W. and Engel, W.: HCG-binding capacity of the rat ovary during pregnancy. *Acta endocrinol.* 86: 173—179, 1977
 - 26) 宮地幸隆: 各種ホルモンレセプターの生化学: ゴナドトロピン. —特に卵巣のゴナドトロピン・レセプターについて—. *総合臨床* 23: 1239—1245, 1974