castrated woman. It shows that the conversion of progesterone into PG and its excretion may vary with the functional state of the endocrine glands.

9) Only a slight difference was found in the time of appearance of PG in urine according as the progesterone was given by intravenous, intramuscular or oral administration, though no difference was found in the total amount of PG in urine.

10) No difference was remarkable in the amount of PG in urine according as the estrogen treatment was done or not before administration of progesterone to the castrated woman.

11) Administration of ACTH, cortisone acetate, T.B.H. or testosterone propionate to the castrated woman had no influence upon the amount of PG in urine, though the number of eosinophile leucocytes in blood or the amount of 17K.S. in urine was influenced.

Influence of Thyroid Hormone on the Release of Antidiuretic Hormone from Neurohypophysis.

By

Takashi UENO and Michie KUOKAWA

Institute of Physiology, School of Medicine, University of Nagoya.

The effect of the thyroid activity on the antidiuretic potency of blood serum and on the ADH content in neurohypophysis was studied in rats biologically and also by means of Gomori's alum-chrome-hematoxylin-phloxine staining.

In the thyroidectomized rats, 28 days after the operation, the ADH content in neurohypophysis and the blood ADS were slightly higher than normal levels.

In rats injected hypodermically with 0.05 or 0.5ml of Thyradin (corresponded to 10 or 100mg of desicated thyroid) per 100g body weight daily for the periods of 12 or 28 days, ADH content and blood ADS were moderately lower than normal values.

In neither above mentioned cases, any significant cytological change in the posterior pituitary gland and in neurosecretory nuclei of hypothalamus occurred.

甲状腺ホルモンの脳下垂体後葉 抗利尿ホルモンに及ぼす影響

名古屋大学医学部生理学教室第1講座

上野 喬・黒川道江

各種動物の水代謝が甲状腺の投与によつて影響をうけることが知られている¹⁻⁶⁾。ネズミに thyroxine を与えると、水分摂取量と尿量が2倍になり、Cl濃度の低い尿が大量に分泌せられるようになったという報告もある⁷⁾。尿崩症動物で甲状腺を剔除すると尿量が $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{2}$ にへり、甲状腺を与えると元にもどる⁸⁻¹¹⁾。即ち水代謝の観点で、甲状腺は脳下垂体後葉と拮抗的であるといえる。さらに甲状腺と後葉との関係について、Courrier¹²⁾はウサギの静脈内に注射した labeled thyroxine が特に後葉に蓄積することを、Jentzer¹³⁾はウサギの静脈内に注射した I^{131} が同様後葉に蓄積することを報告した。この事実は、甲状腺ホルモンが後葉の機能に何等かの影響を与えるであろうことを暗示している。そこで著者は、甲状腺機能の消長が後葉のADH量に及ぼす影響を、組織化学的並びに生物学的に観察することとした。

実験方法

実験動物として、数年来同一系統間のみで交配繁殖せしめてきた体重100—150gの雄シロネズミを用いた。これらネズミはすべて同一環境で一定条件の下に飼育し、飼料としては、ふすま、小麦、青野菜及び魚粉を与えた。通常実験に先立つて約18時間絶食せしめたが、水は自由に摂取せしめた。

組織学的検索 本実験は5月より10月にわたつて次の5群のネズミについて行つた。

(1) 甲状腺剔除(13例) ether 麻醉下に甲状腺を剔除した。上皮小体は小鉤で甲状腺組織を附着せしめないうちに充分注意しつつえぐり取り、気管側部に埋没した。4例は手術後第24日に、9例は手術後第30日に屠殺、検索に供した。屠殺後、甲状腺剔除部位は連続切片を作つて腺組織の残存並びに再生の有無を検した。

(2) 甲状腺偽剔除(8例) 上記と同様の手術的侵襲を与えたが、甲状腺の剔除を行わなかつたもので、剔除群と同じく手術後第24日及び第30日目に屠殺、検索に供した。

(3) 甲状腺剤投与(7例) Thyradin(帝国臓器)を体重100g当り0.05ccづつ(乾燥甲状腺10mgに相当)1日1回、連続皮下注射、3例は12日後、4例は23日後に屠殺検索に供した。

(4) 生理的食塩水注射(3例) Thyradin 注射群の対照として、同容量の生理的食塩水を12日間及び23日間連続注射した。

(5) 無処置対照(5例) 上記4群と同一環境で、全く無処置のまゝ飼育したものである。

動物は屠殺に当り、Chloroformで急速に麻醉し、直ちに開胸して、心内に生理的食塩水、ついでZenker-Formalin液を注入固定した。この製作後直ちに頭蓋を開き視床下部及び脳下垂体部を頭蓋底骨と共に小塊として切り出し、更にZenker-Formalin液にて固定した。Paraffinに包埋後、5 μ の厚さに切り、視床下部の視索上核及び傍脳室核部並びに下垂体後葉部について、Gomoriのchrome-alum-hematoxylin-phloxine染色、Heidenheinのiron-hematoxylin染色及びhematoxylin-eosin染色を行い、この部のADH量の消長並びに組織学的変化を観察した。

生物学検索 この実験は9月から11月にわたる3ヶ月間に(1)甲状腺剔除(2)甲状腺剤投与(3)無処置対照の3群のネズミについて行つた。甲状腺の剔除は上記と同様で、手術後28日目に屠殺、実験に供した。甲状腺剤としてはThyradinを用い、体重100g当り0.05cc(乾燥甲状腺として10mg)を1日1回、連続12日間皮下注射、また0.5cc(乾燥甲状腺として100mg)を1日1回、連続28日間皮下注射して後、屠殺実験に供した。

脳下垂体 ADH 量の測定: ネズミの頸部を骨はさみで扼殺, 頸部血管を切断して致死せしめ, 直ちに頭蓋を開き脳下垂体を取り出した。脳下垂体は乳鉢で清浄な海砂と共によくすりつぶし, 0.25% 醋酸を加えた生理的食塩水 2 cc を加え, これを更によく磨砕した。この磨砕液を小試験管にうつし, 38°C の温水中に 5 分間おいてから, これを濾過した。乳鉢並びに小試験管を生理的食塩水でよく洗い (第 1 回 2 cc, 第 2 回 1 cc), この洗液をも漏斗上の残渣にそいで濾過した。このようにして得た透明な濾液について ADH 量を検定した。抗利尿ホルモン (ADH) 量の測定には Silvert の方法¹⁴⁾を用いた。即ちあらかじめ 18 時間絶食, 水だけを自由にとらしめておいたネズミに, 体温にあたためた 0.2% 食塩水を体重 100g 当り 0.5cc 腹腔内に注射した。このように処置したネズミを 3 匹ずつ同じ代謝籠に入れ, その後 6 時間の尿を集めて, その Cl 濃度を Volhard-Harvey の方法で測定した。この方法では, Vasopressin の投与量が体重 100g 当り 30mU から 80mU までの範囲内にあれば, 投与量と尿中 Cl 濃度との関係が直線になる。この検量曲線はネズミの種族及び実験条件によって多少変動する。それゆえ同群のネズミを用い, 試験の約 2 週間前に標準 Vasopressin 液による反応を試験し, 試験に際しては対照群をもうけ 30 又は 50mU の Vasopressin を注射, さらに試験の約 2 週間後に再び標準液による反応をみることにした。その結果同じ群のネズミは, これら 3 回の測定では一定した値が得られることを確かめた。なおこの実験に用いた Vasopressin 標準液は大日本臓器研究所において調製せられたものである。

血清 ADS の検定: 血清中の抗利尿物質 (ADS) の検定には Burn の方法¹⁵⁾を応用した。即ちあらかじめ 18 時間絶食, 水だけを自由に摂取せしめたシロネズミを用い, 体重の 5% 量の温水を経口投与, 直ちに血清を体重 100g 当り 0.5cc 腹腔内に注射した。その後の排出された尿量を時間的に計測し, 注射後 90 分間に排出された尿量の負荷水量に対する百分比をもつて, 被検血清の抗利尿作用を比較することとした。血清は, 頸部切断によって血液を採取し, 直ちに遠心分離したもので, 採取後可及的速かに使用に供した。

実験成績

〔I〕組織学的所見

1) 無処置対照群, 生理的食塩水注射群並びに甲状腺偽剔出群

これら 3 群は殆ど同一所見を示すので一括記述する。下垂体後葉の Gomori 物質は, 後葉の辺縁部及び中葉に接する部分では微細顆粒乃至中等大顆粒として濃厚に, 後葉の中央部ではやや稀薄に分布していた。

第 1 図

下垂体茎部に連なる部分でも分布が若干稀薄であつた。いわゆる Herring 体と称せられる様な比較的大きいものでは, 均一に染色せずその中央部でやや稀薄になつてゐるものがあつた。一般に Gomori 物質の濃度はそれ程濃密ではなく, 間質の構造を覆いかくすには至らなかつた。即ち Gomori 物質を透して間質組織或は Pituicyte の輪廓を透見し得た。Pituicyte の核は, 円形乃至楕円形で, chromatin 網は微細, 核膜は明瞭であつた。原形質は, 核をとり囲む狭い空隙様の嫌色素性, 鬆疎な構造を示すものと, Gomori 物質が核に密接して分布するためこれを認め得ないもの

のものがあつた。Pituicyte の分裂像は認め得なかつた。毛細血管の拡張, 充血も認められなかつた (第 1 図)。

視床下部の視索上核並びに傍脳室核の神経細胞は, 核, 原形質共に繊細な構造を示し, Nissl 体は原形質内に広く分布していた。原形質が Gomori 物質をふくむため青色調を示すものもあつた。神経細胞間及び脳底面に接する神経線維間に滴状或は連珠状に連なる Gomori 物質をみとめ得た。

2) 甲状腺剔出群

第2図

た、原形質は密在する Gomori 物質のため認め得ないものが多かった。間質組織は繊細であつた。Pituicyte の分裂像、毛細血管の拡張、充血は共に認めなかつた (第2図)。

視床下部の視索上核、傍脳室核の神経細胞の大きさは概ね正常であるが、中にはやゝ小型のものもあつた。Nissl 体の分布はほぼ正常、核が原形質に比べてやゝ大きいものがあつた。Gomori 物質が神経細胞間には滴状に、原形質内には瀰漫性にみとめられ、その量は正常対照と殆ど変りなかつた。

第3図

示すものが認められた。Nissl 体は原形質内に広く分布していた。核は正常大で、特に変化を認めなかつた。神経細胞間並びに脳底部神経線維内に若干の Gomori 物質を点状或は絮状に認めた。

なお、甲状腺剤12日間投与例と23日間投与例との間に特別な差異をみなかつた。

以上を総括するに、脳下垂体後葉の Gomori 物質は、甲状腺剤投与動物の方が対照動物におけるよりも豊富に存在しており、甲状腺剤投与動物では対照動物に比べて若干少なかつた。Pituicyte 並びに間質組織には各実験群を通じて著しい機能的変化を思わせる像を見なかつた。視床下部の傍脳室核、視索上核では、甲状腺剤投与動物において、細胞体が小さく核が比較的大きい神経細胞を若干認めた以外、特異の所見を得なかつた。

〔Ⅱ〕 生物学的測定結果

1) 脳下垂体 ADH 量

正常雄シロネズミ11例での脳下垂体 ADH 含量は 710~380mUで、平均 507mUであつた。体重 100g 当りに計算すると 460~300mU 平均 $362 \pm 18\text{mU}$ (S.E.) であつた。甲状腺剤投与28日後のネズミ10例では 720~425mU 平均 580mUで、体重100g 当りの値は 464~321mU、平均 $390 \pm 13\text{mU}$ であつた。即ち甲状腺剤投与ネズミの脳下垂体 ADH 含量は正常ネズミのそれよりやゝ増加の傾向にあつた。一方甲状腺剤投与ネズミでは、10

脳下垂体後葉の Gomori 物質は微細顆粒状のものより小乃至中等大顆粒をなすもので豊富に分布し、その量は前項記述の無処置対照群或は甲状腺剤投与群より多かつた。特に中等大顆粒をなす Gomori 物質が豊富で、中葉に接する部分並びに後葉周辺部はもとより中央部にも濃厚に分布する。間質はこの密在する Gomori 物質におゝわれて透見し難く、一部の例では Pituicyte すら充分にその輪廓を認め得なかつた。Pituicyte はやゝ小型のものが多く、核も概して小さく、円形或は楕円形をなし、chromatin 網は繊細であつた。

3) 甲状腺剤注射群

下垂体後葉において Gomori 物質が若干減少していた。その分布は不均一となつており、比較的濃厚な部分と稀薄な部分とがあつて、稀薄部分では間質組織を明瞭に認め得た。Pituicyte は、核は繊細な構造を示し、原形質が Gomori 物質を含まず、その鬆疎な構造を認め得るものが少なくなつた。Pituicyte の分裂像、毛細血管の拡張、充血はいずれも認められなかつた (第3図)。

視索上核、傍脳室核の神経細胞では、原形質が繊細で、Gomori 物質を入れて青色調を

第4図 脳下垂体 ADH 含量の変動

第5図 血清 ADS の変動
(血清注射後の排尿速度を示す)

mgを12日間投与した8例において442~270mU平均374mUであり、体重100g当り284~195mU平均214±15mUであった。また28日間にわたって100mgを毎日与えた5例では532~332mU平均427mU、体重100g当り310~240mU平均267±15mUとなった。即ち甲状腺剤の投与によって脳下垂体のADH量が明かな減少を示した。以上の成績をまとめて第4図に示す。

2) 血清 ADS

正常対照ネズミの血清注射後90分における排尿率 $\left(\frac{90分排尿量}{負荷水量} \times 100\right)$ は、5例平均47.4±4.9%であったが、甲状腺剤ネズミのそれは7例平均33.5±2.3%に低下しており、他方甲状腺剤を10mg12日間連続皮下注射したネズミの血清を注射した場合には6例平均61.0±4.8%であった(第5図)。即ち正常血清に比べて甲状腺剤ネズミの血清は抗利尿作用が強く、甲状腺剤投与ネズミの血清はその作用が弱いという結果になった。

なおこの実験で各群のネズミ5匹づつについて尿量の測定を試みたが、甲状腺剤群の12日間の尿量は正常対照群のそれの34%にすぎず、甲状腺剤10mg投与群のそれは正常対照群より20%多いことを認めた。この尿量の増減は上記血清ADSの変動と軌を一にするものである。

考 按

以上の実験によつて、甲状腺剤ネズミでは脳下垂体後葉のGomori物質が豊富となり、又生物学的測定によつてもADHの含量が増加の傾向にあることを認めた。甲状腺剤投与ネズミでは反対に後葉のGomori物質が減少し、ADH含量が低下していた。即ち甲状腺ホルモンは後葉のADH量を減少せしめる。このホルモンが欠如すれば後葉のADH量が増加すると考えられる。

Courrier¹²⁾, Jentzer¹³⁾の報告、即ちlabeled thyroxine 或は¹³¹Iが特に後葉に集積するという事実からみると、甲状腺ホルモンが直接後葉に何等かの影響を与えるかも知れない。もし甲状腺ホルモンが後葉に作用し

て ADH の分泌を促すことによつて後葉の ADH 含量が減少すると考えると, 甲状腺の投与によつて利尿抑制が現れるべき筈である。ところが事實はこれに反して, 甲状腺ホルモン投与で利尿が促進する。しかも本実験で認めた如く, 甲状腺剤投与後血清 ADS の減少があるから, 甲状腺ホルモンは ADH の産生を減じ, 且その分泌を抑制するのではなからうか。一方甲状腺を欠如するときには ADH の産生並びに放出が増し, 血清 ADH の増加を来し, これが尿量減少の原因の一つになるかと思われる。

しかし本実験において, 甲状腺剔除或は甲状腺剤投与ネズミの後葉に見出された変化は決して強いものではない。甲状腺剔除動物の後葉で Gomori 物質の量が対照動物のそれより豊富であつたが, 特に分泌機能亢進像というべき所見は認め得なかつた。即ち Gomori 物質の分布の不均一化, 微細顆粒状 Gomori 物質の減少, Gomori 物質の血管或は Pituitary 周辺への集積, その他組織学的変化をみなかつた。又生物学的に測定した ADH 量も甲状腺剔除ネズミで僅かに増加の傾向を示したに過ぎない。他方甲状腺剤投与動物でも, 後葉の Gomori 物質が若干減少した以外特記すべき所見がなく, 視床下部核の神経細胞にも殆ど変化がなかつた。

Hare 等¹⁶⁾によると, 実験的尿崩症のイヌに甲状腺剤を長期投与した場合, 腎細尿管の ADH に対する感受性が低下し, その閾値は 0.5mU から 20mU まで上昇したという。従つて, かりに後葉からの ADH 分泌の変動が甲状腺の利尿効果に関係すると考えても, その分泌速度以外に, 腎細尿管の感受性の変化が重要な問題となる。さらに ADH の生体内における不活化も何等かの影響を与えるものと思われる。しかし甲状腺の利尿効果は後葉以外の内分泌系を介して現れるかも知れない。たとえば White 及び Heinbecker^{17, 18)} は下垂体前葉の利尿因子が甲状腺ホルモンの存在の下で効果を発現すると考え, Gaunt 等¹⁹⁾ は甲状腺ホルモンが副腎皮質機能をたかめることによつて利尿を促進する可能性を指摘した。更に, 甲状腺の利尿機序を一般代謝の亢進に求めるものや²⁰⁾, 甲状腺ホルモンが腎臓に直接作用するものがある。Brull²¹⁾ は thyroxine を投与したイヌの腎が投与しないイヌの腎よりも多量の水を排出することを知り, thyroxine の利尿効果は腎に対する直接作用であるとし, Eiler²²⁾ は thyroxine が細尿管における phosphorylation を昂めることによつて分泌を促進すると考えた。これらの文献からみると, 甲状腺の利尿効果は後葉 ADH の分泌の変化と特に重大な関係にあるとは云えない。殊に実験的尿崩症の多尿が甲状腺の剔除によつて軽快し, 甲状腺を投与すると再現するという事實は, 甲状腺の尿分泌に及ぼす影響が ADH と殆ど無関係であることを暗示していると云つてよからう。

伊藤²³⁾ はネズミを高温に曝露すると ADH の分泌が促進し, 寒冷に曝露すると低下することを認め, 著者²⁴⁾ も組織化学的に後葉の Gomori 物質の消長を観察して同じ結論に到達した。又吉村・古志谷²⁵⁾ によると, 冬季の血清 ADS は夏季或は高温馴化後のそれよりも低いという。冬季甲状腺の機能が亢進し, 夏季減退することは周知の事實である。本実験成績から見ると, 甲状腺機能亢進時後葉の ADH 分泌が減ずるのであるから, これは冬季における ADH 分泌減と一致し, 反対に甲状腺機能低下時における ADH 分泌の亢進は夏季の ADH 分泌亢進に一致する。ADH 分泌の季節的変動が必ずしも甲状腺機能の変化のみによるとは云えないが, その消長が同一方向にあることは興味あることである。

結 論

1. 甲状腺剔除によりシロネズミの脳下垂体の ADH は軽度の増加の傾向を示し, 血清 ADS にも若干の増加を認めた。
2. 甲状腺剤 (Thyradin) 投与によりシロネズミの脳下垂体の ADH は減少し, 血清 ADS も減少した。
3. 上記いずれの場合においても, 脳下垂体後葉並びに視床下部神経分泌核 (視索上核, 傍脳室核) の細胞には, 組織学的にみて特に挙ぐべき変化を示さなかつた。

文 献

- 1) Bruhn, J.M.: Amer. J. Physiol. **135**: 572, 1942.
- 2) Hare, K.: Res. Publ. Assoc. Nerv. & Ment.

- Dis. **20**: 416, 1940. 3) White, H.L., P. Heinbecker, & E.C. Robinson: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **38**: 439, 1938. 4) Fisher, C., W.R. Ingram, W.K. Hare, & S.W. Ranson: Anat. Rec. **63**: 29, 1935. 5) Clark, G.: Quart. Bull. Northwest. Univ. Med. School, **14**: 94, 1940. 6) Liu, S.H.: Arch. Int. Med. **40**: 73, 1927. 7) Gaunt, R.: Feder. Proc. **3**: 12, 1944. 8) Fisher, C. & W.R. Ingram: Arch. Int. Med. **58**: 117, 1936. 9) Manchester, R.C.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **29**: 717, 1932. 10) Barnes, J.O., J.F. Regan, & J.G. Bueno: Amer. J. Physiol. **105**: 559, 1933. 11) Mahoney, W. & D. Sheehan: ibid. **112**: 250, 1935. 12) Courrier, R.: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology **4**: 311, 1952. 13) Jentzer, A.: Acta Endocrinol. **12**: 264, 1953. 14) Silvest, H.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **45**: 599, 1940. 15) Burn, I.H.: Quart. J. Pharm. & Pharmacol. **4**: 517, 1931. 16) Hare, K., D.M. Phillips, J. Bradshaw, G. Chamber. & R.S. Hare: Amer. J. Physiol. **141**: 187, 1944. 17) White, H.L. & P. Heinbecker: ibid. **118**: 276, 1937. 18) Heinbecker, P. & H.L. White: Ann. Surg. **110**: 1037, 1939. 19) Gaunt, R., J.H. Birnie, & W.J. Eversole: Physiol. Rev. **29**: 281, 1949. 20) Bruhn, J.M.: Amer. J. Physiol. **135**: 572, 1942. 21) Brull, L.: Quart. J. Exper. Physiol. **30**: 195, 1940. 22) Eiler, J.J., T.L. Althansen & M. Stockholm: Amer. J. Physiol. **140**: 699, 1944. 23) Itoh, S.: Jap. J. Physiol., **4**: 185, 1954. 24) Ueno, T.: Nagoya J. Med. Sci. in press 25) 吉村寿人, 古志谷淳三; 寒気生理第一回協議会報告, 4頁, 1956.