Experimental Studies on essential cause for the sexual difference of the thyroid function

By

Yasushi INOUE

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Medical College
(Director : Prof. Yasuo Ueda)

It has been clinically known that thyroid diseases are seen more frequently in the female than in the male. However, the sexual differences are not as yet fully explained. For this purpose, effects of castration on the thyroid function and effects of gonadal steroid hormones on the thyroid function of the castrate mature rats of both sexes were investigated. For determination of the thyroid function, radioactive iodine I^{131} was used and remarkable findings were obtained.

The results are summarized as follows :

1) Effects of castration on the thyroid function were manifested by hypofunction, usually, 14 days in the female and 42 days in the male, after castration, and greater changes were found in females than in males, and the effects were persisted even 2 months after the castration. It may be concluded that those greater changes in females without distinction to post-operative period had apparently indicated the fact that there are substantial differences of the thyroid function between male and females.

2) It is the matter of course that sexual differences should be looked for in the gonads. But, for the explanation of this mechanism, 3 kinds of steroid hormones ; estradiol benzoate, progesterone, and testosterone propionate were administered to the castrated mature rats and these effects on the thyroid function were examined. Marked differences have been found to exist between two sexes.

(1) Estrogen has an accelerating effects on the thyroid uptake of I^{131} for the female, and on the release of thyroid hormone in the blood of male rats. This diverse response against estrogen is considered to be attributable to the difference in the affinity of the thyroid to estrogen.

(2) When progesterone is injected to the castrated female rats, no changes were found, and in the male, decreased thyroid uptake of I^{131} was found 14 days, and no obvious changes occurred 2 months after castration.

(3) Androgen has no constant effects on the thyroid of the castrated both sexes.

(4) By the fact that estrogen has coherent effects on the thyroid while androgen causes no change, it can be assumed that the sexual differences are chiefly attributable to estrogen.

(5) The results of steroid hormones injection indicated that in the female thyroid is closely related with the gonad, while the thyroid in the male is not under this control.

(6) Estrogen has an accelerating effects on the female thyroid uptake of I^{131} irrespective of post-operative periods, suggests the reason for the more frequent occurrence of thyroid diseases in the female.

3) In order to explain the mechanism in which estrogen is the primary factor on the sexual differences of the thyroid, estrogen was administered to the hypophysectomized female rats and its effect was investigated. Thyroid uptake of I^{131} showed remarkable increase in comparison with the control groups. By this fact, it can be noted that the estrogen has a direct effects on the thyroid.

性差よりみた甲状腺機能の本態に関する実験的研究

神戸医科大学産婦人科学教室（主任 植田安雄教授）

井 上 康

目 次

緒 言

第1章 去勢に依る雄ラット甲状腺への影響

- 第1節 まえがき
- 第2節 実験材料及び実験方法
- 第3節 実験成績
- 第4節 総括並びに考按
- 第5節 結 語

第2章 去勢雄ラットの甲状腺に対する性ホルモン投与の影響

- 第1節 まえがき
- 第2節 実験材料及び実験方法
- 第3節 実験成績
 - 1. estrogen 投与成績
 - 2. progesterone 投与成績
 - 3. androgen 投与成績
- 第4節 総括並びに考按
- 第5節 結 語

第3章 長期去勢の雌雄ラット甲状腺に対する性ホルモン投与の影響

- 第1節 まえがき
- 第2節 実験材料及び実験方法
- 第3節 実験成績
 - 1. 去勢に依る成績
 - 2. estrogen 投与成績
 - 3. progesterone 投与成績
 - 4. androgen 投与成績

第4節 総括並びに考按

第5節 結 語

第4章 去勢ラットに性ホルモン投与時の甲状腺に対するTSHの影響並びに下垂体剔除ラットにestrogen投与時の甲状腺機能

- 第1節 まえがき
- 第2節 実験材料及び実験方法
- 第3節 実験成績
 - 第1項 去勢雄ラットに性ホルモン前処置後TSH投与成績
 - 1. 去勢ラットにTSH投与成績
 - 2. estrogen の前処置後TSH投与成績
 - 3. estrogen-progesterone の前処置後TSH投与成績
 - 4. androgen の前処置後TSH投与成績

第2項 下垂体剔除雌ラットにestrogen投与成績

- 1. 下垂体剔除成熟雌ラットにestrogen投与成績
- 2. 下垂体剔除幼若雌ラットにestrogen投与成績

第4節 総括並びに考按

第5節 結 語

全章の総括並びに結論

緒 言

人の甲状腺は性成熟期に達すると著明に増量し10才台では約11g内外であるが20才台ではその倍の約22gに達し、濾胞の大きさも又思春期に著しく拡大する。臨床的にも甲状腺は思春期前には男女略々同じ重量であるが、性成熟期に達すると共に女性の甲状腺重量は男性のそれに倍加し、甲状腺疾患が女性に多発する。而も各種の甲状腺疾患が思春期、妊娠、分娩、更年期等卵巣機能の変換期に好発することは古くから知られている。これらの事実よりみれば女性性腺と甲状腺の間には密接な関連性があり、又人の甲状腺に関する限り、その生理、病理に於て相当の性差のあることは疑いのない事実であるが、その依つて来たる原因に就

いての知見は甚だ乏しい。又此の問題の解決の基礎となるべき動物実験の成績も極めて乏しく、今日、尚一定の結論を得ていない。そこで私は甲状腺機能の性差の本態を究明する目的で、雌雄成熟ラットを手術的に去勢し、その去勢による甲状腺機能への影響、並びにこの際性ホルモンを投与した時の甲状腺機能を放射性沃度 I^{131} を用いて比較検討した。

第1章 去勢に依る雄ラット甲状腺への影響

第1節 まえがき

雌性動物を去勢した場合の甲状腺所見に就いては詳細に研究されており、教室の山口(1957)¹⁾は成熟雌ラットを去勢すると、既に14日以後に於て甲状腺 I^{131} 摂取率は明らかな減少を認めるが、血清 I^{131} の転換率は21日以後漸次恢復することを実証している。然し乍ら雄性動物を去勢した際に起る甲状腺所見に就いて検討した成績は少い。而も甲状腺の形態学的所見に基づく研究成績も放射性沃度を追跡子とした実験成績も未だ一定の結論を得ていない。そこで私は成熟雄ラットを去勢し、去勢後の甲状腺機能の変化を放射性沃度 I^{131} を用いて検査し、併せて甲状腺の組織学的研究並びに Radioautograph に依る検討を加えた。

第2節 実験材料及び実験方法

実験動物には体重120~150 g のC系成熟雄ラットを用い、飼料として実験に供する3週間前より実験の全期間中一定量のオリエンタル固形飼料(MC5)(1 g 中沃度含有量 2.3 μ g)と充分な水を与え、実験は季節的影響の少い春秋期に行つた。尚その都度同一条件で飼育した非去勢ラットを対照として用いた。去勢手術は腹側から行い、辜丸を莢膜から剝脱して後に剔出した。手術侵襲による甲状腺への影響を知るため同一条件で飼育したラットを屠殺24時間前に辜丸を莢膜から露出し、再び元に還納処置したものを偽手術群とした。tracer として I^{131} の 20 μ c を皮下注射し、注射後24時間目に ether 麻酔の下に開腹後、横隔膜下より心臓穿刺により採血致死せしめ両側甲状腺を剔出し、先づその新鮮重量を torsion balance で秤量した。甲状腺左葉は 2N NaOH 10cc 中に溶解せしめ、一方右葉は組織学的検索並びに後述する Radioautograph 用に供した。

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率の測定

山口(1957)¹⁾の記載せる法に従い、甲状腺左葉を 2N NaOH 10cc 中で重湯煎上にて加熱し完全溶解せしめ、その 1 cc を正確に直径 2.8 cm の放射能測定皿に入れ、赤外線電球にて乾固後神戸工業製 Geiger-Müller の計数器で β 線を測定し、その計測値を2倍して両側甲状腺放射能値と見做し、これと基準液との百分率を以つて I^{131} 摂取率とした。

2) 血清 I^{131} の蛋白結合沃度(PBIと略す)転換率の測定

心臓穿刺にて得た血液を山口(1957)¹⁾の記載せる法により処理し、血清有機 I^{131} と血清全 I^{131} との計数値の比率、即ち
$$\frac{\text{血清有機 } I^{131}(\text{c/m})}{\text{血清全 } I^{131}(\text{c/m})} \times 100$$
 を血清 I^{131} の PBI 転換率(Conversion ratio)とした。

3) 組織学的検索

剔出甲状腺右葉を Carnoy 液で固定し、paraffin 包埋後、haematoxylin & eosin 染色を施し組織学的検索に供した。

4) 甲状腺の Radioautograph

山口(1957)¹⁾の行つた所謂 stripping emulsion method²⁾を用いた。

第3節 実験成績

偽手術群、去勢後7日、14日、21日、28日、42日、60日に於ける各実験群の計測平均値は第1表に示す如くである。

1. 甲状腺 I^{131} 摂取率(第1表、第1図)

偽手術群及び去勢後28日迄は対照群との間に大差なく、寧ろ僅かであるが増加の傾向を示す。去勢後42日並びに60日では対照群に比して I^{131} 摂取率は却つて減少するが有意の変化はない。

第1表 去勢後各時期の計測平均値

	動物数	終体重	甲 状 腺			血 清 P B I 転換率 (%)
			重量 (mg)	体重100 g 当りの重量 (mg)	I ¹³¹ 摂取率 (%)	
対 照	5	116.6	10.4	8.21±0.80	11.62±1.32	50.28±3.82
偽 手 術	5	117.6	10.0	8.50±1.26	11.48±2.13	57.37±3.98
去勢後 7日	6	132.6	11.7	8.82±1.01	15.57±0.95	58.88±0.92
去勢後14日	7	122.7	11.3	9.20±1.69	11.76±1.48	35.33±3.85
去勢後21日	6	146.6	11.7	8.66±1.90	14.54±2.26	62.62±4.76
去勢後28日	5	148.0	11.7	7.93±0.32	13.88±0.69	71.40±3.13*
去勢後42日	5	163.8	13.0	7.93±1.40	7.09±1.71	54.00±2.89
去勢後60日	5	168.0	13.8	8.21±1.15	10.96±0.34	51.40±1.43

有意差は各計測平均値を対照のそれと比較したものである *P<0.05

第1図 去勢時の甲状腺機能

2. 血清の I¹³¹ PBI 転換率 (第1表, 第1図)

偽手術群並びに去勢群では一般に対照群に比して稍々増加の傾向を示し、特に去勢後28日群では対照群との間に有意の増加を認めた。

3. 甲状腺重量 (第1表)

甲状腺重量は去勢による特定の変化は認められない。

4. 甲状腺の組織学的所見 (附図①及び③)

去勢後7日, 14日, 21日, 28日では去勢群は対照群に比し殆んど差異なく, 去勢後42日及び60日では大型濾胞は増加し, 小型濾胞は減少の傾向を示し, 濾胞上皮は概して扁平となり, コロイドを充滿せる濾胞が増

加する。上皮細胞は所謂暗調細胞が増加し、核は原形質の基底部に偏して位する。即ち無処置対照群に比して機能低下像を示す。本所見は Schultze (1934)⁹⁾, Grumbrecht & Loeser (1938)⁴⁾の云う去勢甲状腺像である。

5. Radioautograph に依る実験成績 (附図②及び④)

甲状腺の Radioautograph の成績は概ね各甲状腺の I^{131} 摂取率の成績と一致した。即ち去勢後28日迄のものでは濾胞内 I^{131} の沈着は対照群に比べて殆んど差異なく、Autograph 像は概ね相似た所見を呈したが、去勢後28日以後では対照群に比して濾胞内の I^{131} 沈着は少なく、Autograph 像は対照に比べ淡い所見を得た。

第4節 総括並びに考按

雄性動物を去勢した時の甲状腺所見に就いて研究した業績をみると、組織学的所見に基づく研究業績も、又放射性沃度を追跡子とした実験成績も未だ一定の結論を得ていない。先づ甲状腺重量に就いて Andersen & Kennedy (1933)⁶⁾ は成熟以前に去勢したラットでは去勢後28日及び42日を経ても重量は変化せず、成熟ラットでは去勢後3週乃至8週後に重量の減少傾向を認めたと述べ、Hatai (1915)⁷⁾ は生後22日に去勢したラットでは去勢後3〜5カ月で重量の減少を、成熟ラットでも去勢後軽度の重量減少を認めたとし、Mercier-Parot (1952)⁸⁾ は幼若ラットの甲状腺重量は去勢後40日で対照に比し7%の増加を、Livingston (1916)⁹⁾ は雄家兎では去勢後甲状腺重量の軽度の減少を、雌家兎では変化しないとし、尚重量は年令、体重去勢期間に依つて多少の変動を受けると報じ、Breneman & Mason (1951)¹⁰⁾ は生後5日目の雛を去勢し、去勢後120日で甲状腺重量は減少を来たとし、斎藤 (1930)¹¹⁾ は雄家兎を用い去勢後1週では重量の増加を、4週後では減少傾向を認めたと述べている。かくの如く雄動物の性腺を剔除すると、一般に甲状腺重量は減少するものの如くであるが、未だ研究者により一致した成績は得られていない。この原因は主に動物の種類、去勢時期、去勢期間等が区々であるためと解せられる。私の実験成績では去勢によつて甲状腺重量は対照に比し明らかな変化を認め得なかつた。

次に去勢に依る甲状腺の組織学的変化に就いてみると、Andersen & Kennedy (1933)⁶⁾ は雄ラットの甲状腺組織像は去勢手術が成熟前或は成熟後に行われるかに依り明らかな差異があると述べ、生後21日に去勢したものは去勢後28日目では対照との間に大差なく、80日目では明らかに機能低下像を認めたとし、又生後80日で去勢したものは去勢後1週間では対照と変化なく、8週間目に於て最も著明な機能低下像を得たと報告している。Kippen & Loeb (1936)¹²⁾ は成熟雌雄モルモットを去勢した処、1週間後には機能亢進像を呈するが、その後速かに正常像に復するとし、Chouke (1930)¹³⁾ はモルモットで去勢後1カ月以内では影響がないとし、Crepax (1951a)¹⁴⁾ はラットで去勢後10日以内は亢進像を、10〜40日では対照との間に差異なく、40〜90日では機能低下像をみた述べている。Mercier-Parot & Tachmann-Duplessis (1951)¹⁵⁾ は去勢ラットの甲状腺はその細胞高の減少とコロイドの増加から機能低下を、Aron & Marescaux (1952)¹⁶⁾ は反対に去勢モルモットの甲状腺は機能亢進像を示す場合があると報告している。最近 Ohida (1954)¹⁷⁾ は雌雄マウスで甲状腺の組織学的計測値を以つて検討し、去勢直後では機能低下を来すが生後50日のマウスでは去勢後30日で、生後100日のものでは去勢後40日で夫々正常像に復するとし、尚雌雄による差異は全く認められなかつたと報告している。以上従来の研究業績からみて去勢に依る甲状腺の組織変化に就いても未だ定説がない。私の実験成績では去勢に依る甲状腺の組織所見は去勢後28日目迄は対照群と殆んど差異なく、42日以後では大型濾胞の増加、小型濾胞の減少、濾胞上皮の扁平化、コロイドの充満等正常群に比し機能低下像を認めた。即ち去勢に依つて雄ラット甲状腺が機能低下を来すのは Crepax (1951a)¹⁴⁾ の云う如く40日以後であると考えられる。

次に放射性沃度 I^{131} を以つて雄性動物の去勢後の甲状腺機能を検討した成績は極めて少いが、Kochakian & Evans (1956)¹⁸⁾ は I^{131} 摂取率の所見から去勢に依つて雄ラットの甲状腺は変化を受けないと報じている。私は I^{131} を以つて甲状腺機能を検索した処、 I^{131} 摂取率は去勢後28日迄は殆んど正常群と差異なく、42日以後では I^{131} 摂取率は低下する傾向を認めた。血清 I^{131} の PBI 転換率は去勢後28日群に於てのみ明

らかな増加を来した以外、他は対照群との間に大差は認められない。即ち I^{131} 摂取率の成績からみても上述の組織学的所見の成績と同様に去勢後42日以後に於て甲状腺機能が低下することが明らかとなつた。一方又、甲状腺の Radioautograph の成績は甲状腺 I^{131} 摂取率の成績とよく一致した。

さて教室の山口 (1957)¹⁾ は成熟雌ラットを用い甲状腺 I^{131} 摂取率は去勢14日以後明らかに低下し、この低下は3週後、4週後、5週後に於ても依然として持続することを実証し、一方血清 I^{131} の PBI 転換率は3週以後漸次恢復することからみて、甲状腺のホルモン分泌能は3週以後正常に復するとし、即ち沃度代謝は低い乍らも一つの新しい平衡を獲得するに至つたものと解釈している。これと私の得た実験成績と比較考察してみると、去勢に依る甲状腺への影響は雌雄ラットに依つて著しい差異のあることは明らかである。即ち去勢による甲状腺への影響は雄に比し雌の方が迅速に現われ、且著明であると解せられる。

第5節 結 語

成熟雄ラットの去勢後7, 14, 21, 28, 42, 60日の甲状腺機能を I^{131} を以つて検索し、併せて甲状腺の組織学的検索並びに Radioautograph に依る検討を加え、次の如き結果を得た。

- 1) 甲状腺 I^{131} 摂取率は去勢後28日迄は対照群と殆んど差異なく、42日以後では低下する傾向を認めた。
- 2) 血清 I^{131} の PBI 転換率は去勢後28日群に於てのみ明らかな増加を認めた以外、対照群との間に大差は認められない。
- 3) 甲状腺重量は去勢に依り特定の影響は認められない。
- 4) 甲状腺の組織学的所見は去勢後7日、14日、21日、28日では対照群と差異なく、42日以後では対照群に比して機能低下像を認め、所謂去勢甲状腺像を得た。
- 5) 甲状腺の Radioautograph の成績は概ね各甲状腺の I^{131} 摂取率の成績と一致をみた。即ち去勢42日以降のものでは対照群に比して濾胞内の I^{131} の沈着が少なく、従つて Autograph 像は対照群に比べ淡い像を呈した。
- 6) 以上から去勢によつて雄ラットの甲状腺が機能低下を来すのは42日以後であると解せられる。

第2章 去勢雄ラットの甲状腺に対する性ホルモン投与の影響

第1節 まえがき

第1章に於て成熟雄ラットを去勢し、去勢後42日を経ると甲状腺機能が低下する傾向にあることを実験的に証明し、尚去勢によつて起る甲状腺機能の変化は雌雄ラットに依つて著しい差異のあることを知り得たが、此の反応差の依つて来たる原因は当然性腺の相違に求めなくてはならない。従つてその機序を解明する為には夫々の性腺より分泌されるホルモンと甲状腺との関係を検討する必要がある。扨て教室の山口 (1957)¹⁾ は去勢後14日を経た雌ラットに性ホルモンを投与した時の甲状腺機能に就いて既に詳細な研究成績を報告しているので、私は去勢後14日を経た雄ラットに性ホルモン3種 (estrogen, progesterone 及び androgen) を投与した時の甲状腺機能を検討することとした。

第2節 実験材料及び実験方法

第1章で述べたと同様の実験材料及び実験方法を用い、去勢後14日を経たものに estradiol benzoate, progesterone, testosterone propionate を夫々第2表に示す如く投与し、更に第1章と同様に処理し検索を行った。尚、各性ホルモンは精製胡麻油 0.5cc 中に夫々の量を含有する如く調製しラットの背部に皮下注射した。対照として精製胡麻油 0.5cc を皮下注射した去勢ラットを用いた。

第3節 実験成績

各種性ホルモンを投与した時の各実験成績の平均値は第2表に示す如くである。

1. estrogen 投与成績

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率 (第2表, 第2図)

estrogen 全量 5mg 投与群では対照群に比し有意の差を以つて増加し ($P < 0.05$), 全量 0.5mg, 50 γ , 5 γ の estrogen を投与した3群では共に対照群に比して有意の変化はない。

第2表 去勢後各種性ホルモン投与時の計測平均値

	投日 与数	1 日 投与量	投与全量	動物 数	終体重 (g)	甲 状 腺			血 清 P B I 転換率 (%)
						重 量 (mg)	体重100g当り の重量 (mg)	I ¹³¹ 摂取率 (%)	
正常無処置 対照(去勢)	5	0.5cc△	2.5cc△	5	122.5	12.3	10.04±1.71	34.91±2.45	47.21±3.58
	5	0.5cc△	2.5cc△	4	131.2	12.3	9.38±0.90	32.64±1.28	53.40±2.50
estradiol benzoate	5	1mg	5mg	4	140.0	14.0	10.00±1.65	51.86±2.08*	75.76±4.89*
	5	0.1mg	0.5mg	4	125.5	12.0	9.56±1.23	44.99±3.11	67.13±3.64*
	5	10γ	50γ	4	131.2	11.8	8.99±0.30	32.66±2.11	72.68±3.19*
	5	1γ	5γ	4	131.7	11.3	8.58±1.49	38.63±2.57	77.41±4.39**
progesterone	5	5mg	25mg	4	115.0	11.3	9.83±1.22	23.40±1.31*	43.33±3.15
	5	0.5mg	2.5mg	4	111.3	10.2	9.16±1.90	22.56±0.97*	49.70±2.23
	5	50γ	0.25mg	5	126.0	11.4	9.05±1.02	21.63±1.72*	50.94±1.46
testosterone propionate	5	5mg	25mg	4	134.2	12.5	9.31±0.51	38.99±2.48	64.80±3.94
	5	0.5mg	2.5mg	4	125.2	11.3	9.30±0.99	34.97±1.98	60.82±2.00
	5	50γ	0.25mg	4	127.5	11.5	9.02±1.64	40.70±2.27	64.65±4.53

有意差は各計測平均値を対照のそれと比較したものである

* P<0.05 ** P<0.01 ± 平均誤差を示す △ 精製胡麻油のみ

第2図 去勢後 Estrogen 投与時の甲状腺機能

2) 血清 I¹³¹ の PBI 転換率 (第2表, 第2図)

estrogen を投与した4群共に対照群に比して有意の増加を示した (投与全量 5 mg, 0.5mg, 50γでは P<0.05, 5γでは P<0.01)。

3) 甲状腺重量 (第2表)

estrogen を投与した4群共対照群に比して明らかな変化は認められない。

4) 甲状腺の組織学的所見 (附图⑤)

estrogen を投与した4群共対照群に比して著明な変化は認められないが, 一般に濾胞上皮細胞の軽度の肥大, 一部濾胞上皮細胞内には分泌空胞の増加, 並びに濾胞間上皮細胞, 上皮芽の増加する傾向を認めた, 即

ち対照群に比して組織学的に軽度の機能亢進像を示した。

5) Radioautograph に依る成績 (附図⑥)

estrogen 全量 5 mg 投与群では対照群に比し, Autograph 像は濃く濾胞内 I^{131} の沈着が多量に認められ, 他の estrogen 投与 3 群 (全量 0.5mg, 50 γ , 5 γ) では殆んど対照群と差異なく Autograph 像も概ね相似た所見を得た。

2. progesterone 投与成績

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率 (第 2 表, 第 3 図)

progesterone を投与した 3 群は夫々対照群に比して有意の差を以つて減少を示した。(投与全量 25mg, 2.5mg, 0.25mg では $P < 0.05$).

2) 血清 I^{131} の PBI 転換率 (第 2 表, 第 3 図)

progesterone を投与した 3 群共対照群に比して著明な変化は認められない。

3) 甲状腺重量 (第 2 表)

progesterone を投与した 3 群共対照群に比して特定の変化はみられない。

4) 甲状腺の組織学的所見

progesterone を投与した 3 群共組織学的には対照群に比較して明らかな変化は認め難い。

5) Radioautograph に依る成績

progesterone を投与した 3 群共対照群に比し濾胞内の I^{131} 沈着が少なく, 明らかに Autograph 像は淡い。

3. androgen 投与成績

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率 (第 2 表, 第 4 図)

androgen を投与した 3 群共対照群に比して有意の変化は認められない。

2) 血清 I^{131} の PBI 転換率 (第 2 表, 第 4 図)

androgen を投与した 3 群共対照群に比し明らかな変化はない。

3) 甲状腺重量 (第 2 表)

androgen を投与した 3 群共対照群に比し特定の変化は認められない。

4) 甲状腺の組織学的所見

androgen を投与した 3 群共対照群に比して組織学的に著明な変化はみられない。

5) Radioautograph に依る成績

第4図 去勢後 Androgen 投与時の甲状腺機能

androgen を投与した3群共対照群に比して濾胞内の I¹³¹ 沈着は略々同程度で、Autograph 像も概ね似た所見を得た。

第4節 総括並びに考按

1. estrogen 投与に就いて

estrogen の甲状腺に及ぼす影響に就いては組織学的並びに機能的に諸家により種々の研究が行われている。Engstrom (1952, 1954)¹⁹⁾²⁰⁾らは臨床的に estrogen を投与して甲状腺機能の亢進を認めているが、男女の間に差異のあることを報じ、Lederer (1953)²¹⁾は閉経期及び卵巣剔除婦人に長期に亘り大量の estrogen 療法を続けると hyperthyroidism の症状が出現すると述べている。

次に雄性動物に estrogen を投与した時の甲状腺変化に就いて研究した従来の業績をみると、Mercier-Parat (1952)⁸⁾は雄ラットに estrogen として 1-methyl-bis-dehydrodisynol 酸 (毎日2, 8及び100 μ g, 12日間)を投与し、甲状腺重量並びに組織学的所見から estrogen の作用はその投与量によつて異なるとし、毎日2, 8 μ g投与は甲状腺重量に変化なく、2 μ gでは甲状腺細胞高の増加を、8 μ gでは却つて細胞高の減少をみ、毎日100 μ gでは細胞高の減少著しく、甲状腺重量も7%の減少率を認めたと報告している。Money (1950, 1951)²²⁾²³⁾らは雄ラットに estrone 毎日50 γ 及び estradiol benzoate 毎日1mgを10日間投与した処、甲状腺重量は不変であつたと述べ、高折 (1954)²⁴⁾は雌雄ラットに estradiol を投与し、甲状腺重量は投与量に比例して増大することを認め、尚動物の性による差異は殆んどなかつたと述べている。私は去勢後2週を経た雄ラットに estrogen を投与した処、その投与量の大小に拘らず甲状腺重量は対照に比し明らかな変化を認め得なかつた。即ち私の用いた量及び期間に関する限り、estrogen は去勢雄ラットの甲状腺重量に対して著明な影響を及ぼさないと云いうる。

甲状腺の組織学的所見に就いては高折 (1954)²⁴⁾は雌雄ラットを用い、estradiol 1日15 γ , 11日間投与では対照と著変なく、1日50~100 γ , 20~30日間投与では顕著な実質性甲状腺腫像を呈したと報告している。Vlyssides (1951)²⁵⁾らは estradiol propionate (毎日50~10000I.U. 3日間)投与は正常及び去勢雄モルモットの甲状腺に組織学的変化を惹起しないと述べ、Morrell (1941)²⁶⁾らは正常並びに去勢雄ラットの甲状腺は stilbestrol 及び天然の estrogen 投与により濾胞上皮細胞の破壊像を認めたと云い、尚、この変化は投与量、投与期間には無影響であつたと報告している。斯くの如く estrogen の甲状腺組織への影響は未だ研究者により一定していないが、私の成績では estrogen 投与量の大小に拘らず (投与期間は全て5日間)投与4群共、甲状腺の組織像は対照群に比して著変を認め難いが、一般に軽度の機能亢進像を呈すると思われる所見を得た。即ち対照群との間に顕著な差異を認め得たかつたのは、estrogen の投与期間が短かい為と考えられる。

次に *estrogen* 投与時の甲状腺機能を放射性沃度 I^{131} を用いて検討した成績では, Zingg (1953)²⁷⁾ らは 3 人の精神病男子に *estradiol* を投与し甲状腺 I^{131} 摂取量の減少を認めたが, 血漿 PBI I^{131} 含有量は不定の結果を得たと述べている. Money (1950, 1951)²²⁾²³⁾ らは種々の *estrogen* を雄ラットに投与した処, *estradiol benzoate* 50 γ 投与では甲状腺 I^{131} 摂取率の減少を, 毎日 1 mg, 10 日間投与では著変なく, *estrone* の 500 γ (1 日 50 γ , 10 日間) 投与では増加を認めたと報告し, 高折 (1954)²⁴⁾ は雄ラットに *estradiol* を 1 日 15 γ , 11 日間投与では甲状腺 I^{131} 摂取率, 血漿 PBI I^{131} 含有量に変化なく, *estradiol* 1 日 30~50 γ , 30~35 日間投与では減少を認めた. 即ち *estradiol* はその投与量に逆比例して甲状腺 I^{131} 摂取率及び血漿 PBI I^{131} 含有量の減少傾向を示す事実から, *estradiol* を一種の抗甲状腺物質と仮定した. Feldman (1956)²⁸⁾²⁹⁾ は正常雌雄, 去勢雄, 下垂体摘出雌ラットを用い, 短期間の *estrogen* 投与は甲状腺の I^{131} 摂取率を増加せしめ, 長期間 (15 日或はそれ以上) の投与は甲状腺摂取率を増加せしめないか, 又は抑制すると述べ, 尚, *estrogen* 投与によりラット血清中の PBI I^{131} 含有量は対照よりも明らかに増加すると述べている.

私は去勢後 2 週を経た雄ラットに *estradiol benzoate* を 1 日 1 mg, 0.1 mg, 10 γ , 1 γ の各量を 5 日間皮下投与した処, 全量 5 mg 投与群に於ては対照群に比し甲状腺 I^{131} 摂取率は明らかな増加を認めたが, 他の 3 群では著変を認めなかつた. 処が *estradiol benzoate* 投与の全 4 群に於て血清 I^{131} の PBI 転換率が明らかに増加を来した事実は興味深い. 即ち私の用いた量及び期間に於てはその投与量の大小に拘らず去勢雄ラットに対して *estradiol benzoate* は, 甲状腺から血中への甲状腺ホルモン放出に関し促進的に作用するものと解せられる. この事実は Feldman (1956)²⁹⁾ が *estrogen* 投与によりラット血清中の PBI I^{131} 含有量の増加を来した成績とよく符合すると云えよう.

教室の山口 (1957)¹⁾ は去勢後 2 週を経て甲状腺 I^{131} 摂取率, 及び血清 I^{131} の PBI 転換率が共に対照よりも明らかに低下している去勢雌ラットに *estradiol benzoate* を投与した処, 甲状腺の I^{131} 摂取率は何れも増加し正常値迄回復することを実証し, 一方血清 I^{131} の PBI 転換率は *estrogen* 単独投与では増加を認め得なかつたと報告している. この事実と私の成績を比較考察してみると, 第 1 章に於て記述した如く, 去勢に依つて雌雄ラットの甲状腺反応が異つたと同じく, *estrogen* に対しても雌雄ラットによつて反応差のあることが推察される. 即ち *estrogen* は去勢雌ラットに対しては主として甲状腺の沃度捕捉を, 去勢雄ラットに対しては血中への甲状腺ホルモン放出に関して促進的に作用するものと解するのが妥当であろう.

2. progesterone 投与に就いて

progesterone の甲状腺に及ぼす影響に就いても, 従来研究者により色々と報告されて来たが, 未だ去勢した雄ラットに *progesterone* を投与した際の甲状腺機能を検討した研究業績は見当らない. *progesterone* 投与時の甲状腺機能を研究した動物実験の業績を通覧すると, 先づ組織学的所見から Knaus (1923)³⁰⁾ は雌ラットに *progesterone* を投与して甲状腺機能低下像を認め, Alexiu (1939)³¹⁾ は *progesterone* 投与により正常及び去勢雌ラットの甲状腺は小型濾胞の増加, コロイドの減少, 上皮細胞の肥大増殖を来すと述べている. De Amiliba (1936)³²⁾ らは *lutin* を, Grumbrecht (1938)⁴⁾ らは *proluton* を雌ラットに投与したが甲状腺は変化を受けなかつたと報告し, 高折 (1954)²⁴⁾ は雌雄ラットに *progesterone* を毎日 1 mg 短期間 (10 日間) 投与した時には膠様甲状腺腫に似た組織像を認め, 長期間 (30~33 日間) 投与すると増殖傾向を, 毎日 5 mg 27 日間投与では一層著明な増殖傾向並びに一部に上皮細胞の変性像を認めたと述べている.

私は去勢後 14 日を経た成熟雄ラットに *progesterone* (1 日 5 mg, 0.5 mg, 50 γ 夫々 5 日間) を投与したが, 甲状腺重量並びにその組織学的所見は何れも対照に比して著明な変化を認め得なかつた. 本所見は雌ラットに黄体ホルモンを投与した De Amiliba (1936)³²⁾, Grumbrecht (1938)⁴⁾ らの成績及び去勢後 14 日の雌ラットに *progesterone* を投与した山口 (1957)¹⁾ の成績とよく一致し, 去勢雌ラットの甲状腺組織に対しても *progesterone* は著明な影響を及ぼさないと解せられる.

次に放射性沃度 I^{131} を以つて甲状腺機能を検討した実験では, Zingg (1953)²⁷⁾ らは 3 人の男子に *progesterone* を毎日 25 mg 6 日間与え, 甲状腺 I^{131} の蓄積並びに I^{131} 放出は共に低下する傾向にあると述べ, Money (1950, 1951)²²⁾²³⁾ らは雌ラットに *progesterone* 1 日, 5 mg 及び *pregnenolone* 1 日, 30 mg を 10 日

間投与すると甲状腺 I^{131} 摂取率は増加し, pregnenolone 1日15mg, 10日間投与では I^{131} 摂取率は寧ろ低下する傾向を認めたと報じ, 高折 (1954)²⁴⁾ は雄ラットに progesterone を1日1mg, 33日間投与し甲状腺 I^{131} 摂取率, 血漿 PBI¹³¹ 転換率は何れも対照より増加を示し, 1日5mg, 27日間投与では反対に I^{131} 摂取率 (40%の減少), 血漿 PBI¹³¹ 転換率は減少を示したと報告している。

私は去勢後14日経た成熟雄ラットに progesterone を投与した処, 甲状腺 I^{131} 摂取率はその投与量の大小を問わず, 著明な低下を来たした。一方血清 I^{131} の PBI 転換率は明らかな変化を認め得なかつた。即ち私の用いた量及び期間に関する限り, 甲状腺 I^{131} 摂取率からみて, progesterone は去勢雄ラットの甲状腺に対し抑制的に作用するものと考えられる。教室の山口 (1957)¹⁾ は去勢後14日を経て甲状腺機能の低下した成熟雌ラットに progesterone を投与し, 甲状腺 I^{131} 摂取率, 血清 I^{131} の PBI 転換率は共に対照群に比し著変を認めなかつたと報告しているが, 私の実験成績と併せ考察してみると, progesterone は去勢雌雄ラットの甲状腺に対して夫々異つた反応を示すものと考えられる。即ち progesterone は雌ラットよりも去勢雄ラットの甲状腺に対し鋭敏に反応することを知り得た。然し乍ら何故に progesterone が去勢雄ラットの甲状腺に対して敏感に反応を示すかの本態は明らかでないが, Pincus (1943)³²⁾ らに依れば progesterone の人体内に於ける代謝殊に pregnandiol への転換には子宮が重大な役割を果しており, 男女によつて pregnandiol への転換率が異なり男は著しく低いと報告している。他方 progesterone は生体内に於て corticoid の前階物質であると見做されており, corticoid が甲状腺機能を抑制することは Albert (1952)³⁴⁾, Grant (1955)³⁵⁾ により多くの研究者の認めている処である。以上の事からみて去勢雄ラットに於ては投与された progesterone が主として corticoid に変換して甲状腺機能を抑制したものと解せられる。

3. androgen 投与に就いて

Zingg (1953)²⁷⁾ らは4人の精神病患者に testosterone を毎日25mg, 6日間投与したが, 甲状腺 I^{131} 摂取及び I^{131} 放出は影響を受けないと述べている。androgen 投与時の甲状腺機能を検索した動物実験の業績をみると, 先づ甲状腺重量並びに組織所見から Leatham (1951)³⁶⁾ は成熟正常並びに去勢ラットに testosterone propionate (以下 testosterone prop. と略す) を投与したが, 甲状腺重量は不変であると述べ, Burris (1953)³⁷⁾ らは雌雄の懷に testosterone prop. を投与し甲状腺重量の増加と分泌亢進像を認めたと報告し, Castellani (1952)³⁸⁾ は成熟雄モルモットに testosterone prop. を毎日0.1, 1.0, 及び2.5mg, 15日間投与し, 0.1mg群では中等度の甲状腺機能亢進像を, 1.0 及び 2.5mg 投与群では逆に機能低下像を認めたと述べ, 高折 (1954)²⁴⁾ は雌雄ラットに testosterone prop. を1日2.5mg, 15日間投与した時には甲状腺重量に変化なく, 30日間投与群では殆んど全例に重量の増加を認め, 又組織学的にも実質性甲状腺腫と云うべき増殖像を得たと述べている。私は去勢後14日の雄ラットに testosterone prop. (1日, 5mg, 0.5mg, 50 γ 夫々5日間) を投与した処, 甲状腺重量並びに組織所見は何れも対照との間に明らかな差異を認め得なかつた。

次に I^{131} を用いた実験では Money (1950, 1951)^{29) 30)} らは雄ラットに testosterone prop. 及び testosterone を毎日各々5mg 10日間投与し, 甲状腺 I^{131} 摂取率の増加を, 又, 高折 (1954)²⁴⁾ は雄ラットに testosterone prop. を毎日2.5mg 32日間投与し, 甲状腺 I^{131} 摂取及び血漿 I^{131} の PBI 転換率は共に増加する傾向を認めたと報告している。逆に Gassner (1947)³⁹⁾ らは雄ラットに testosterone prop. を長期間投与し甲状腺 I^{131} 摂取率は低下を来たしたと述べている。一方, Kochakian (1956)¹⁸⁾ らは雄ラットに testosterone prop. を長期間 (1日1mg, 38日間) 投与しても甲状腺 I^{131} 摂取率並びに I^{131} 放出も影響を受けなかつたと報告している。私は去勢雄ラットに testosterone prop. を第2表に示した如く投与したが, Kochakian (1956)¹⁸⁾ らの得た成績と同様に甲状腺 I^{131} 摂取率及び血清 I^{131} の PBI 転換率は何れも対照に比し著明な差異を認め得なかつた。

さて私は去勢後14日を経た雄ラットに上述の如く testosterone prop. を投与した際の甲状腺機能を検討した処, 組織学的所見からも, 又, I^{131} の所見からも投与3群共対照群に比し著変を認め得なかつた事実は,

1章で述べた去勢に依る甲状腺への影響と同様に、去勢雄ラットの甲状腺は testosterone prop. 投与により明らかな影響を受けないと云いうる。殊に雄ラット体内内分泌機構に大なる役割を演じていると推定される androgen が雄ラットの甲状腺に対して一定の変化を惹起しないことは興味深い。

第5節 結 語

去勢後14日を経た雄ラットに各種性ホルモンを投与した場合の甲状腺機能を組織学的所見並びに I^{131} を用いて検索し、次の如き結果を得た。

1) estrogen 投与成績

甲状腺 I^{131} 摂取率は全量 5 mg 投与群に於てのみ対照群に比し明らかな増加を示し、全量 0.5mg, 50 γ , 5 γ 投与の3群では変化を認めない。血清 I^{131} の PBI 転換率は全量 5 mg, 0.5mg, 50 γ , 5 γ 投与の4群共に増加を示した。甲状腺重量は4群共著明な変化はなく、甲状腺の組織学的所見は4群共対照群に比べ著明な変化は認められないが、一般に軽度の機能亢進像を示した。

2) progesterone 投与成績

甲状腺 I^{131} 摂取率は全量 25mg, 2.5mg, 0.25mg 投与の3群共対照群に比し有意の減少を示した。血清 I^{131} のPBI転換率は3群共変化を認めない。甲状腺重量及び甲状腺の組織所見は共に明らかな変化を認めない。

3) androgen 投与成績

甲状腺 I^{131} 摂取率及び血清 I^{131} の PBI 転換率は全量 25mg, 2.5mg, 0.25mg 投与の3群共対照群に比し変化はない。甲状腺重量並びに甲状腺の組織学的所見は3群共明らかな変化を認めない。

4) 甲状腺の Radioautograph の成績は概ね各甲状腺の I^{131} 摂取率の成績と一致した。

5) 以上の実験成績より去勢後14日を経た雄ラットの甲状腺に対する各種性ホルモンの作用効果を総括してみると、estrogen は甲状腺機能中、捕捉度を有機化して甲状腺ホルモンとして血中へ放出する過程に対して促進的に作用し、progesterone は甲状腺での度摂取を抑制し、androgen は甲状腺に対して特異な作用効果を有しないものと解せられる。

第3章 長期去勢の雌雄ラット甲状腺に対する性ホルモン投与の影響

第1節 まえがき

第1, 2章では雄ラット甲状腺に対する去勢の影響並びに性ホルモン投与の影響に就いて検討し、雌ラットの場合と比較して可成の特異性ある所見、即ち去勢に依る甲状腺への影響は雄に比し雌の方が迅速且著明であり、又性ホルモンを投与した時でも雌雄ラットに依つて反応差のあることを知り得たが、私は更に本章に於ては、去勢後2カ月の長期を経、甲状腺機能が共に低下した時期の雌雄ラットを用い、これに性ホルモンを投与した時の甲状腺機能を I^{131} を以て検討し、去勢2カ月の甲状腺に対して性ホルモンが雌雄ラットに依つて如何なる反応差を示すものかを検討した。

第2節 実験材料及び実験方法

実験材料及び実験方法は第1章に於て述べたものと同一である。成熟雌ラットの去勢手術は背部より行い卵巣を周囲の脂肪組織と共に剔出した。

第3節 実験成績

1. 去勢に依る成績

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率 (第3, 第4表)

雌ラットでは正常無処置群に比し明らかな減少を認めたが ($P < 0.05$)、雄ラットでは稍々減少の傾向を示すが正常無処置群との間に有意の変化はない。

2) 血清 I^{131} の PBI 転換率 (第3, 第4表)

雌雄ラット共正常無処置群に比して明らかな変化はない。

3) 甲状腺重量及び甲状腺の組織学的所見

甲状腺重量は雌雄ラット共に正常無処置群との間に著変を認めない。甲状腺の組織学的所見は雌雄ラット

共、大型濾胞の増加、小型濾胞の減少、濾胞上皮の扁平化、コロイドの濾胞内充滿ら、正常無処置群に比して明らかな機能低下像を認め、所謂去勢甲状腺像の所見を得た。

第3表 去勢後（2ヶ月）各種性ホルモン投与時の計測平均値

♀	投日 与数	1日 投与量	投与全量	動物 数	終体重 (g)	甲 状 腺			血 清 P B I 転換率 (%)
						重量 (mg)	体重100g当り の重量(mg)	I ¹³¹ 摂取率 (%)	
正常無処置 対照(去勢)	5	0.5cc△	2.5cc△	5	171.7	12.8	7.45±1.28	13.60±0.85*	62.84±1.79
	5	0.5cc△	2.5cc△	5	217.4	11.4	5.24±0.83	10.55±0.38	53.18±3.60
estradiol benzoate	5	1mg	5mg	5	179.4	13.8	7.69±0.92	24.06±1.56**	59.87±3.98
	5	10γ	50γ	5	194.6	15.0	7.71±0.61	21.79±0.75**	59.80±3.28
	5	1γ	5γ	4	171.2	14.0	8.18±1.08	21.17±2.41**	62.15±2.86
progesterone	5	5mg	25mg	4	170.5	12.8	7.51±1.20	14.77±1.57*	54.16±2.90
	5	50γ	250γ	4	196.5	12.0	6.11±0.71	14.28±2.50	53.43±3.01
testosterone propionate	5	5mg	25mg	4	196.0	12.3	6.28±1.45	8.00±0.69**	41.67±4.17
	5	50γ	250γ	4	206.7	14.0	6.77±0.87	11.30±0.89	56.87±4.88

有意差は各計測平均値を対照のそれと比較したものである

* P<0.05 ** P<0.01 ± 平均誤差を示す △ 精製胡麻油のみ

第4表 去勢後（2ヶ月）各種性ホルモン投与時の計測平均値

♂	投日 与数	1日 投与量	投与全量	動物 数	終体重 (g)	甲 状 腺			血 清 P B I 転換率 (%)
						重量 (mg)	体重100g当り の重量(mg)	I ¹³¹ 摂取率 (%)	
正常無処置 対照(去勢)	5	0.5cc△	2.5cc△	5	203.6	16.2	7.96±1.16	0.87±0.08	59.3±1.64
	5	0.5cc△	2.5cc△	5	197.5	13.4	6.78±1.60	0.83±0.03	57.8±2.39
estradiol benzoate	5	1mg	5mg	4	164.5	12.6	7.66±1.66	0.82±0.14	64.9±4.42
	5	1γ	5γ	4	185.7	15.9	8.56±0.92	1.78±0.17**	81.1±3.00*
progesterone	5	5mg	25mg	4	171.2	14.6	8.53±0.74	1.08±0.20	78.6±5.10
	5	50γ	250γ	4	175.7	13.9	7.91±1.80	1.00±0.13	76.0±4.16
testosterone propionate	5	5mg	25mg	4	189.5	14.2	7.49±0.50	1.45±0.34	74.3±4.83
	5	50γ	250γ	4	174.5	14.3	8.19±0.08	0.76±0.14	64.0±3.78

有意差は各計測平均値を対照のそれと比較したものである

* P<0.05 ** P<0.01 ± 平均誤差を示す △ 精製胡麻油のみ

2. estrogen 投与成績

1) 甲状腺 I¹³¹ 摂取率 (第3, 第4表, 第5図)

溶媒のみ投与した対照(去勢)群に比して、雌ラットでは estrogen を投与した3群共に、有意の差を以って増加し(投与全量 5mg, 50γ, 5γ P<0.01) 正常無処置のものの値よりも高い増加を示した。雄ラットでは estrogen 全量 5γ 投与群に於て明らかな増加を認め(P<0.01), 全量 5mg投与群では変化を認めない。

2) 血清 I¹³¹ の PBI 転換率 (第3, 第4表, 第5図)

第5図 去勢後(2カ月) Estrogen 投与時の甲状腺機能

雌ラットは estrogen を投与した3群共に, 対照(去勢)群に比して明らかな変化は認められない. 雄ラットでは estrogen 全量 5γ 投与群に於て明らかなを示し ($P < 0.05$), 全量 5 mg 投与群では明らかな変化はない.

3) 甲状腺重量及び甲状腺の組織学的所見

estrogen を投与した雌雄ラット共全群に於て, 甲状腺重量及び甲状腺の組織学的所見は何れも対照群に比して明らかな変化は認められない.

3. progesterone 投与成績

1) 甲状腺 I¹³¹ 摂取率 (第3, 第4表, 第6図)

雌ラットは progesterone 全量 25mg 投与群に於ては対照群に比し有意の増加を示し ($P < 0.05$), 全量 250γ 投与群では増加の傾向にあるが有意の差は認められない. 雄ラットは progesterone を投与した2群共対照群に比し少々増加の傾向を示すが明らかな変化はない.

2) 血清 I¹³¹ の PBI 転換率 (第3, 第4表, 第6図)

雌雄ラットに progesterone を投与した全2群共対照群に比して著明な変化は認められない.

第6図 去勢後(2カ月) Progesterone 投与時の甲状腺機能

3) 甲状腺重量及び甲状腺の組織学的所見

progesterone を投与した雌雄ラット共全 2 群に於て、甲状腺重量及び甲状腺の組織学的所見は対照群に比して著変は認められない。

4. androgen 投与成績

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率 (第 3, 第 4 表, 第 7 図)

雌ラットでは androgen を全量 25mg 投与した群に於ては対照群に比して有意の減少を示し ($P < 0.01$) 全量 250 γ 投与群では著明な変化はない。雄ラットでは androgen 全量 25mg 投与群に於て稍々増加の傾向を示すが、250 γ 投与群と共に対照群に比して有意の変化は認められない。

第 7 図 去勢後 (2 カ月) Androgen 投与時の甲状腺機能

2) 血清 I^{131} の PBI 転換率 (第 3 表, 第 4 表, 第 7 図)

雌雄ラット共 androgen を投与した全 2 群に於ては対照群と比較して明らかな変化はない。

3) 甲状腺重量及び甲状腺の組織学的所見

雌雄ラット共 androgen を投与した全 2 群に於て甲状腺重量並びに組織学的には対照群に比して著明な差異はみられない。

第 4 節 総括並びに考按

1. 去勢に就いて

雄性動物を去勢した時に起る甲状腺変化に就いて研究した業績は既に第 1 章に於て述べたので省略し、茲では雌性動物を去勢した場合の甲状腺機能に就いて研究した成績を通覧してみると、先づ甲状腺重量に就いて斉藤 (1930)¹¹⁾ は家兎で (去勢後 1 週及び 4 週), Andersen & Kennedy (1933)⁶⁾ はラットで (去勢後 1 週及び 8 週), 小川 (1954)⁴⁰⁾ はラットで (去勢後 2 週) 夫々甲状腺重量は減少すると云い, Paschkis (1948)⁴¹⁾ はラットで (去勢後 60 日), Schilling & Laqueur (1941)⁴²⁾ はラットで (去勢後 140 日), Brauner (1950)⁴³⁾ はラットで (去勢後 5 週以内) 去勢に依つて甲状腺重量は変化しないと云い, 松村 (1944)⁴⁴⁾ は家兎で (去勢後 3 カ月及び 6 カ月), 佐藤 (1957)⁴⁵⁾ はラットで (去勢後 30 日), 林 (1955)⁴⁶⁾ はラットで夫々去勢後甲状腺重量が増加すると報告し, Hatai (1915)⁷⁾ はラットで去勢時期に依つて甲状腺重量が異つた反応を示すと述べている。次に甲状腺の組織学的所見から Kippen & Loeb (1936)¹²⁾ はモルモットで (去勢後 1 週), Dogliotti (1934)⁴⁷⁾ は家兎で (去勢後 40 日), Proto (1934)⁴⁸⁾ は犬で (去勢後 12~20 日), 松村 (1944)⁴⁴⁾ は家兎で (去勢後 3 及び 6 カ月) 去勢に依り甲状腺機能は亢進を来たとし, Andersen & Kennedy (1933)⁶⁾ はラットで (去勢後 8 週), Emge & Laqueur (1941)⁴⁹⁾ はラット, Schultze (1934)³⁾ はラット及びモルモットで夫々組織学的所見から機能低下を来たと判定し, 一方 Chouke (1930)¹³⁾, Starr & Bruner (1935)⁵⁰⁾ はモル

モットで去勢が甲状腺に無影響であるとした。Grumbrecht & Loeser (1938)⁴³⁾ はラットで去勢後当初は機能低下を、一定期間後 (Grumbrecht は14日, Loeser は18日) には却つて機能亢進像を呈すると述べている。

次に I^{131} を用いた実験では Paschkis (1948)⁴¹⁾ らはラットで去勢に依つて (去勢後50日) 甲状腺 I^{131} 摂取率は影響を受けないとし、小川 (1954)⁴⁰⁾ らはラットで去勢後既に2週間で、佐藤 (1957)⁴⁵⁾ は30日で I^{131} 摂取率の低下を報じ、又、林 (1955)⁴⁶⁾ らはラットで去勢後5~10日では I^{131} 摂取率の低下を、20~30日後では逆に I^{131} 摂取率の増加を認めている。

私は去勢後2カ月の長期を経た雌雄ラットの甲状腺機能が、性別にみて如何なる反応差を示すものかを知るため I^{131} を用いて実験した。甲状腺 I^{131} 摂取率は雌では有意の減少を、雄では有意ではないが減少する傾向を認めた。血清 I^{131} の PBI 転換率は雌雄ラット共正常無処置群と比較して明らかな変化を認め得なかつた。一方、甲状腺重量は雌雄ラット共正常無処置群と比較して著変を認め得ないが、組織学的には両者共明らかな機能低下像を呈する。即ち去勢後2カ月の長期を経たラットでは共に甲状腺機能が低下することを知り得たが、その程度は第1章に於て去勢後2週を経た雌雄ラットに得られた甲状腺所見と同様に、甲状腺 I^{131} 摂取率の低下度からみて雄に比し雌の方が著明であると解せられる。茲にも去勢に依る甲状腺機能には性差の存在することが実証された。

2. estrogen 投与に就いて

estrogen 投与の甲状腺機能に及ぼす影響に就いては、甲状腺を刺激するという報告と、反対に抑制するという成績、或は影響がないという報告があり、未だ意見の一致をみていない。これら成績の不一致の原因は主に estrogen の投与量と投与期間に左右されるようである。(Pincus & Werthessen (1933)⁵¹⁾, Tagliaferro (1933)⁵²⁾, Freudenberger & Clausen (1937)⁵³⁾⁵⁴⁾, Wolterink (1950)⁵⁵⁾, Lerman (1950)⁵⁶⁾). 投与量に就いて Lerman (1950)⁵⁶⁾ は生理的範囲の微量では甲状腺機能を高め、大量では却つて抑制するとし、Wolterink (1950)⁵⁵⁾ らはマウス、ラットで少量は I^{131} 摂取率を高め、大量では減少させると報じ、投与期間に就いて Feldman (1956)⁵⁸⁾ らはラットで短期間の estrogen 投与は甲状腺 I^{131} 摂取率を増加せしめ、15日又はそれ以上の長期間投与は摂取率を増加せしめないが、或は抑制すると報告し、Tagliaferro (1933)⁵²⁾ はラット及びモルモットで5~10日間の estrogen 投与は甲状腺に増殖像を、30日間投与では元の組織像に復すると述べている。Money (1950, 1951)²²⁾²³⁾ らはラットで estradiol benzoate の少量 (1日50 γ) では I^{131} 摂取率の減少を、大量 (1日1mg) では無影響であると報告している。

次に甲状腺重量及び組織学的所見から estrogen 投与時の甲状腺機能を検討した成績をみると、雄動物に就いて Mercier-Parot (1952)³⁾ はラットで estrogen 投与量に依つて甲状腺重量及び組織像は夫々異つた反応を来すと述べ、Vlyssides (1951)²⁵⁾ らはモルモットで甲状腺組織に、Money (1950, 1951)²²⁾²³⁾ らはラットで estrogen 投与により甲状腺重量は無影響であるとし、高折 (1954)²⁴⁾ は雌雄ラットで甲状腺重量は投与量に比例して増大すると報告している。雌動物に就いて Andersen (1934)⁵⁷⁾、小川 (1954)⁴⁰⁾、林 (1955)⁴⁶⁾、佐藤 (1957)⁴⁵⁾ はラットで estrogen 投与により甲状腺重量の増加を、斎藤 (1930)¹¹⁾ は牛卵巢実質を家兎に投与し、Pincus (1933)⁵¹⁾、Freudenberger (1937)⁵³⁾⁵⁴⁾ らは Theelin をラットに投与し夫々甲状腺重量の減少を認め、一方 Leonard (1931)⁵⁸⁾、Schilling & Laqueur (1941)⁴²⁾ はラットで estrogen 投与が甲状腺重量に無影響であると述べている。組織学的所見から Andersen (1934)⁵⁷⁾、Tagliaferro (1933)⁵²⁾、De Amilibia (1936)³²⁾ らはラットで少量の estrogen は甲状腺に明らかな増殖像を来たと報じ、一方 Hyel (1934)⁵⁹⁾、Karp & Kostkiewicz (1934)⁶⁰⁾、Frank (1937)⁶¹⁾、Kreitmar & Sieckman (1939)⁶²⁾、Gardner (1949)⁶³⁾ は estrogen 投与により逆に甲状腺機能低下像を認めたと云い、Heyl (1934)⁶⁰⁾、Grumbrecht (1938)⁴³⁾ らはかかる甲状腺機能の低下は下垂体の thyrotropin 減少に基づくことを実験的に証明した。一方 De Amilibia (1936)³²⁾ らは estrogen が thyrotropin 分泌の増量を誘発し、従つて短期間投与では甲状腺増殖を来したが、長期に及ぶと甲状腺は疲労性萎縮に陥るものと解釈した。而し Alexiu (1939)⁶¹⁾、Desclin (1951)⁶⁴⁾ は長期間大量を投与しても甲状腺に増殖像を認めたと報告している。また Leonard (1931)⁵⁸⁾、Schilling & Laqueur (1941)⁴²⁾、Arnold (1938)⁶⁵⁾ らのように estrogen は甲状腺重量及び組織像に変化を及ぼさないと云う報告もある。以

上の如く *estrogen* の甲状腺への影響は区々であるが、大部分はその投与量及び投与期間にかゝっているものと考えられる。

次に *estrogen* 投与時の甲状腺機能を放射性沃度を用いて実験した成績では、雄動物に就いては既に第2章で記述済みであるので省略し、雌動物に *estrogen* を投与した実験では Paschkis (1948)⁴¹⁾ らはラットで *estrogen* 投与が甲状腺 I^{131} 摂取率に無影響であると云い、Müller & Aeppli (1949)⁶⁶⁾、佐藤 (1957)⁴⁵⁾ はラットで I^{131} 摂取率の減少を報じている。小川 (1954)⁴⁰⁾ らは少量の *estrogen* 投与はそれを増加せしめると述べ、林 (1955)⁴⁶⁾ らはラットで *estrogen* の短期間投与は甲状腺に促進的に、長期間投与では抑制的に作用するとしている。

去勢雌雄動物に *estrogen* を投与し甲状腺機能を検討した研究をみると、雄動物に就いては第2章で既に述べたので茲では省略する。雌動物に就いて Leiby (1933)⁶⁷⁾ は去勢後3週間を経たラットに theclol を投与して甲状腺の肥大を認め、Andersen (1934)⁵⁷⁾ は amniotin の投与が去勢ラットの萎縮した甲状腺の重量及び組織像を正常迄恢復せしめると報じ、Grumbrecht & Loeser (1938)⁴⁵⁾ は estradiol benz. を皮下投与した時には甲状腺の去勢変化に効果なく、estradiol benz. 又は ketohydroxyestrin を子宮腔内に投与すると、去勢に依つて惹起される甲状腺変化を防止し、去勢後の萎縮が起つている時期に投与すれば明らかに甲状腺は正常の状態に恢復することを見出した。松村 (1944)⁴⁴⁾ は去勢後3ヵ月及び6ヵ月を経過した家兎に卵巣ホルモン製剤を投与すれば去勢後に起る膠様性甲状腺腫像は消失し、正常家兎の甲状腺像を呈すると云い、小川 (1954)⁴⁰⁾ らは去勢により減少した甲状腺重量が *estrogen* 投与により元に恢復することを認め、Soliman & Reineke (1955)⁶⁸⁾ は I^{131} を用い去勢後の雌ラット甲状腺は estradiol benz. の少量投与により I^{131} 摂取率が明らかに増加すると報告している。鈴木 (1957)⁶⁹⁾ は去勢婦人に estradiol benz., estradiol valerianate 投与により何れも甲状腺 I^{131} 摂取率の増加を認めている。

私は去勢後2ヵ月を経て甲状腺機能が共に低下した雌雄ラットに estradiol benzoate を5日間(雌では1日1mg, 10 γ , 1 γ を雄では1日1mg, 1 γ を)投与し甲状腺機能を検討した処、雌雄ラット共甲状腺重量並びに甲状腺の組織学的所見は対照群に比して著変を認め得なかつた。前章に於ても記述した如く、*estrogen* が去勢期間の長短に拘らず雌雄ラットの甲状腺組織に明らかな変化を示さない事実は、*estrogen* の投与期間が短いためと考えられる。次に甲状腺 I^{131} 摂取率は去勢雌ラットでは *estrogen* 投与量の大小を問わず、低下した I^{131} 摂取率を正常無処置群の値以上に増加せしめ得た。この成績は Soliman & Reineke (1955)⁶⁸⁾ 及び山口 (1957)⁷⁾ が去勢後2週を経た雌ラットに *estrogen* を投与した成績とよく合致すると云える。即ち去勢雌ラットに対して *estrogen* はその投与量、去勢期間の如何に拘らず、去勢に依つて低下した I^{131} 摂取率を正常の値又はそれ以上に増加せしめるものと解せられる。去勢雄ラットでは *estrogen* 全量5mg投与群に於ては明らかな変化はなく、全量5 γ 投与群では甲状腺 I^{131} 摂取率は明らかな増加を示した。一方血清 I^{131} の PBI 転換率は雌ラットでは Desclin (1951)⁶⁴⁾、山口 (1957)⁷⁾ の成績と同じく、対照群との間に明らかな差異を認め得ない。雄ラットでは *estrogen* 全量5 γ 投与群に於て有意の増加を認めた。この事実は第2章で去勢後2週を経た雄ラットに *estrogen* を投与し、全群に血清 I^{131} の PBI 転換率の増加を来した成績とよく符合すると云える。上述の所見から *estrogen* は去勢雌ラットに対しては甲状腺での沃度捕捉能力を促進し、去勢雄ラットに対しては甲状腺ホルモン放出過程に促進的に作用するものと考えられる。

以上の事実から性腺を剔除して長期間を経た場合に於ても、尚且、*estrogen* が雌雄ラットの甲状腺に対して夫々異つた反応を示すことは、甲状腺の *estrogen* に対する親和性が性によつて異なるものと解せざるを得ない。この事は臨床甲状腺疾患が何故女性に多発するかの本態を究明するに当り有力な示唆を与えるものと云えよう。

3. progesterone 投与に就いて

progesterone の甲状腺に及ぼす影響に就いても *estrogen* と同じく、諸家により種々と研究されて来たが未だ一致した結論を得ていない。Schilling & Laqueur (1941)⁴²⁾ は雌ラットに progesterone を投与し甲状腺

重量の減少を、高折 (1954)²⁴⁾ は雌雄ラットで、佐藤 (1975)⁴⁵⁾ は去勢ラットで夫々重量の増加を認めている。私は去勢後 2 カ月を経た雌雄ラットに progesterone 全量 25mg, 250 γ を投与したが甲状腺重量は対照群に比し明らかな変化を認め得ない。即ち私の用いた量及び期間では甲状腺重量は影響を受けないと云いうる。組織学的所見から Knaus (1923)³⁰⁾ は雌ラットに黄体ホルモンを投与し甲状腺機能低下像を、Alexiu (1939)³¹⁾ は正常及び去勢雌ラットで機能亢進像を、De Amiliba (1936)³²⁾, Grumbrecht (1938)⁴³⁾ らは雌ラットで夫々甲状腺組織は影響を受けないと報じ、高折 (1954)²⁴⁾ は雌雄ラットで progesterone の短期間投与は膠様甲状腺腫像を、長期投与では実質性甲状腺腫像を認めたと述べている。私は去勢後 2 カ月を経た雌雄ラットに progesterone を 1 日 5 mg, 50 γ を各々 5 日間投与したが甲状腺の組織学的所見は対照群と比較して著変を認め得ない。即ち私の用いた量及び期間では De Amiliba (1936)³²⁾, Grumbrecht (1938)⁴³⁾ らの所見と同じく progesterone は甲状腺組織に無影響であると解せられる。

I^{131} を用いた実験では鈴木 (1957)⁶⁹⁾ は去勢婦人に progesterone (1 日 10mg, 5 日間) を投与し、甲状腺 I^{131} 摂取率の減少を、Zingg (1953)²⁷⁾ らは男子に progesterone (1 日 25mg, 6 日間) を投与し、甲状腺 I^{131} 摂取率並びに I^{131} 放出の減少を認め、小川 (1954)⁴⁰⁾ らは雌ラットに progesterone (1 日 200 γ , 3 日間) を投与し I^{131} 摂取率の減少を来たとし、林 (1955)⁴⁶⁾ らは雌ラットに progesterone 1 日 1 mg, 8 日間投与により甲状腺 I^{131} 摂取率は減少傾向を示したと報告している。次に去勢動物に progesterone を投与した成績では佐藤 (1957)⁴⁵⁾ は去勢雌ラットに progesterone 0.5mg を隔日に 30 日間投与し、 I^{131} 摂取率の減少を認め、Soliman & Reineke (1955)⁶⁸⁾ は去勢雌ラットに progesterone 0.2 及び 0.4mg 投与では甲状腺 I^{131} 摂取率の減少傾向を、0.8mg では逆に増加する傾向を認め、又、estrogen 前処置後に progesterone 0.4 又は 0.5mg した時には増加した I^{131} 摂取率を対照の値迄に低下せしめ得たと報告している。

私は去勢後 2 カ月を経、甲状腺機能が低下した雌雄ラットに、progesterone を 1 日 5 mg, 50 γ を夫々 5 日間投与し、 I^{131} を以て甲状腺への影響を検討した処、雌ラットでは甲状腺 I^{131} 摂取率は全量 25mg 投与群に於て明らかな増加を示したが、全量 250 γ 投与群では著変は認められなかつた。雄では両投与群共甲状腺 I^{131} 摂取率は対照群に比し著変は認められない。一方血清 I^{131} の PBI 転換率は雌雄ラット共対照群に比し著明な差異は認め得なかつた。即ち I^{131} を用いた私の成績からみて、その投与量、投与期間に関する限り、progesterone は去勢後 2 カ月を経た雌雄ラット甲状腺に対して左程著明な影響を及ぼさないと考えられる。去勢後 2 週を経、甲状腺機能の低下した雌ラットに progesterone を投与して得た山口 (1957)¹⁾ の成績と私の得た雌ラットの成績を考え併せ、progesterone は去勢期間の長短に拘らず雌ラットの甲状腺に対して組織学的にも、又、機能的にも明らかな作用を及ぼさないと云いうる。然し乍ら雄ラットでは第 2 章で去勢後 2 週を経たラットに progesterone を投与し、その際甲状腺 I^{131} 摂取率の著明な減少を来したに反し、2 カ月では著変を認め得なかつた。即ちこの事実は去勢期間の長短により progesterone の雄ラット甲状腺に及ぼす反応効果が異なるものと解せざるを得ない。

4. androgen 投与に就いて

androgen 投与時の甲状腺機能を研究した従来の業績をみると、先づ甲状腺重量並びに組織学的所見から斉藤 (1930)¹¹⁾ は去勢家兎に睾丸物質を投与して甲状腺重量の減少を認め、Leatham (1951)⁸⁶⁾ は正常及び去勢ラットに、Conner & Shaffner (1954)⁷⁰⁾ は家鶏に testosterone prop. を投与し甲状腺重量は不変であるとし、山口 (1957)¹⁾ は去勢雌ラットに testosterone prop. を投与したが、甲状腺重量並びに組織像は変化を来たさないと述べ、Burris (1953)³⁷⁾ らは雌雄の鰯に testosterone prop. を投与して甲状腺重量の増加と機能亢進像を認め、佐藤 (1957)⁴⁵⁾ は去勢雌ラットに testosterone prop. (0.5mg, 隔日に 30 日間) を投与し甲状腺重量の増加を、高折 (1954)²⁴⁾ はラットに testosterone prop. (1 日 2.5mg) 15 日間投与では甲状腺重量に変化なく、30 日間投与では重量の増加と組織学的に実質性甲状腺腫というべき増殖像を呈すると述べ、土肥 (1958)⁷¹⁾ は正常ラットに testosterone の少量 (2.5mg, 1 回) 投与により甲状腺重量の増加と機能亢進像を、大量 (1 日 5 mg, 10 日間) 投与では重量の減少と機能低下像を認めたと述べている。かくの如く androgen の甲状腺に及ぼす影響に就いては未だ見解の一致をみていない。私は去勢後 60 日を経た雌雄ラッ

トに testosterone prop. 1日5mg及び50 γ を夫々5日間投与し甲状腺重量並びにその組織学的所見を検討した処、Leatham (1951)³⁶⁾、山口 (1957)¹⁾ の得た成績と同じく雌雄ラット共対照群に比し明らかな変化を認め得なかつた。即ち私の用いた量、投与期間に関する限り、去勢雌雄ラットの甲状腺に対して testosterone prop. は著明な影響を及ぼさないと云いうる。

I^{131} を用いた実験では Money (1950, 1951)²⁹⁾²³⁾ らは雄ラットに testosterone 及び testosterone prop. (1日5mg, 10日間) を投与し I^{131} 摂取率の著明な増加を、高折 (1954)²⁴⁾ は雄ラットに testosterone (1日2.5mg, 31~32日間) を投与し、 I^{131} 摂取率及び血漿 I^{131} の PBI 転換率は増加の傾向を示すと述べ、林 (1955)⁴⁰⁾ らは雌ラットに testosterone prop. (1日1mg, 8日間) を投与し甲状腺 I^{131} 摂取率の減少を、佐藤 (1957)⁴⁵⁾ は去勢雌ラットに testosterone prop. (0.5mg 隔日, 30日間) を投与して甲状腺 I^{131} 摂取率の低下を認め、尚 methylthiouracil による甲状腺肥大も testosterone prop. 投与により抑制されると述べている。Brown-Grant (1955)⁷²⁾ は家兎で testosterone prop. 投与が I^{131} label thyroxine の放出に無影響であるとし、Kochakian & Evans (1956)¹⁵⁾ は正常、去勢ラットの甲状腺 I^{131} 摂取率及び I^{131} の甲状腺からの放出は testosterone prop. (1日1mg, 38日間) 投与により影響を受けないとしている。山口 (1957)¹⁾ は去勢雌ラットに testosterone prop. (1日5mg, 0.5mg, 50 γ , 4~5日間) を投与し、 I^{131} 摂取率には著変ないが、血清 I^{131} の PBI 転換率は全量20mg, 2.5mg投与群では明らかに低下するとし、去勢雌ラットの甲状腺に対し androgen は寧ろ抑制的に作用するとの見解を報告している。

私は去勢後60日を経た雌雄ラットに testosterone prop. (1日5mg, 50 γ , 5日間) を投与し、 I^{131} を用いて甲状腺機能を検索した処、雌ラットに於ては testosterone prop. 全量25mg投与群に於て I^{131} 摂取率の著明な減少を認めた。この成績から androgen の大量投与は去勢後2ヵ月を経た雌ラット甲状腺機能に対し抑制的に作用するものと解せられ、去勢後2週を経た雌ラット甲状腺に対し androgen が抑制的に作用するという山口 (1957)¹⁾ の見解とよく一致する。一方雄ラットでは既に第2章で去勢後2週のラットに投与して得た成績と同様に、androgen は去勢後2ヵ月を経た雄ラットの甲状腺に対しても明らかな変化を及ぼさないと考えられる。即ち以上の事実から雄ラットの甲状腺はその性腺の制約を殆んど受けていないと解せられる。

第4章 結 語

去勢後60日を経た雌雄ラット並びにこれに各種性ホルモン (estrogen, progesterone, 及び androgen) を投与した場合の甲状腺機能を I^{131} を用いて検索し、次の如き結果を得た。

1) 去勢に依る成績

甲状腺 I^{131} 摂取率は正常無処置群に比して雌ラットでは有意の減少を示し、雄では減少の傾向を示すが有意の変化はない。血清 I^{131} の PBI 転換率は正常無処置群に比し雌雄ラット共変化を認めない。甲状腺重量は雌雄共変化はなく、甲状腺の組織学的所見は雌雄ラット共に機能低下像を呈した。

2) estrogen 投与成績

甲状腺 I^{131} 摂取率は雌ラットでは全量5mg, 50 γ , 5 γ 投与の3群共対照 (去勢) 群に比して増加を示し、雄では全量5 γ 投与群に於て増加を、全量5mg投与群では変化はない。血清 I^{131} の PBI 転換率は雌では投与3群共変化なく、雄では全量5 γ 投与群に於てのみ増加を示した。

3) progesterone 投与成績

甲状腺 I^{131} 摂取率は雌ラットでは全量25mg投与群に於て増加を示し、全量250 γ 投与群では変化はない。雄では投与2群共変化を認めない。血清 I^{131} の PBI 転換率は雌雄共に対照 (去勢) 群と比較して変化を認めない。

4) androgen 投与成績

甲状腺 I^{131} 摂取率は雌ラットでは全量25mg投与群に於て減少を示し、全量250 γ 投与群では変化はない。雄では投与2群共変化を認めない。血清 I^{131} の PBI 転換率は雌雄共対照 (去勢) 群に比して変化を認めない。

5) estrogen, progesterone, androgen 投与時の甲状腺重量及び甲状腺の組織学的所見は雌雄ラット共対照(去勢)群に比し著明な変化は認められない。

6) 以上の実験成績から、去勢後60日を経た雌雄ラットの甲状腺は組織学的にも又、 I^{131} 摂取率の所見からみても両者共機能低下を来したが、その低下の度は雄に比し雌の方が著明であると解せられる。去勢雌ラットでは estrogen 投与量の大小に拘らず、甲状腺 I^{131} 摂取率を著明に増加せしめ得たことから、estrogen は雌ラットに対しては甲状腺での沃度捕捉に関し促進的に作用し、これに反し、雄ラットに対しては血中への甲状腺ホルモン放出に当つて促進的に作用するものと考えられる。又、androgen 投与が去勢雄ラット甲状腺に明らかな影響を及ぼさないことから、雄ラットの甲状腺は性腺の制約を殆んど受けてないものと思われる。

第4章 去勢ラットに性ホルモン投与時の甲状腺に対する TSH の影響 並びに下垂体剔除ラットに estrogen 投与時の甲状腺機能

第1節 まえがき

第1章で成熟雄ラットを去勢すると、去勢後42日以後に於て甲状腺機能が低下する傾向にあることを知り得たが、この去勢に依る甲状腺機能低下が甲状腺刺激ホルモン(以下 TSH と略記す)投与に依つて如何なる反応を示すものか、TSH に対する感受性は如何なるものであらうか。即ち去勢に依る甲状腺機能低下が一次的なものか、或は中枢的即ち下垂体を関与するものであるかを検討するため、去勢後42日を経た甲状腺機能の低下した雄ラットにあらかじめ、estrogen, estrogen-progesterone, androgen の前処置を加え、然る後 TSH を投与した際の甲状腺機能への影響を検討した。

次に下垂体の甲状腺への支配を可及的に除去する目的で、下垂体剔除雌ラットを用い、これに estrogen を投与した際の甲状腺機能への影響を検討した。以上これらの知見を以つて性ホルモンの甲状腺刺激ホルモン産生への影響を間接的に検討し、性ホルモンの甲状腺に対する作用機序を解明せんと試みた。

第2節 実験材料及び実験方法

実験材料及び実験方法は第1, 2, 3章と同様である。尚、下垂体剔除動物には体重120~150gmの性周期の整調なC系成熟雌ラット並びに生後22日の幼若C系雌ラットを用いた。TSH は Schering 社の Pretiron を用い、それを正常群及び去勢後42日を経た対照群及び去勢後42日を経、estrogen, estrogen-progesterone, 及び androgen で夫々前処置した4群に対して1日、1回、10 J.S. (Junckmann-Schoeller) 単位を4日間皮下注射した。各群は最後の TSH 投与と同時に I^{131} 20 μ C を tracer として投与し、24時間後に心臓穿刺により採血致死せしめた。下垂体剔除は小山(1930)⁷³⁾の外聴道変法による田中法(1955)⁷⁴⁾により剔除を行い、下垂体剔除後は25°C前後の静かな部屋に飼育管理し成熟ラットでは下垂体剔除後7日目より、幼若ラットでは20日目より夫々 estrogen を2日間投与し、致死せしめる24時間前に I^{131} 20 μ C を投与した。尚、実験終了後剖検により下垂体残存の有無を確認し、不正確なものはこれを実験成績より除外した。

第3節 実験成績

第1項 去勢雄ラットに性ホルモン前処置後 TSH 投与成績

1. 去勢雄ラットに TSH 投与成績

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率(第5表, 第8図)

去勢しない雄ラットに TSH を投与した正常無処置群に比して明らかな変化はない。

2) 血清 I^{131} の PBI 転換率(第5表, 第8図)

去勢しない雄ラットに TSH を投与した正常無処置群に比して有意の変化を認めない。

3) 甲状腺重量及び組織学的所見(第5表, 附図⑨)

去勢しない雄ラットに TSH を投与した正常無処置群に比し甲状腺重量及び組織学的所見は共に明らかな差異を認めない。

4) 下垂体重量 (第5表)

去勢しない雄ラットに TSH を投与した正常無処置群に比し、著明な減少を示した。

第5表 去勢後42日目に性ホルモン前処置後 TSH 投与時の計測平均値

♂	投与日数		1日投与量		動物 数	終 体 重 (g)	甲 状 腺			血 清		脳下垂体	
	TSH	性ホル モン	TSH (J.S.U.)	性ホル モン			重量 (mg)	体重100g 当りの重 量 (mg)	I ¹³¹ 摂取率 (%)	P B I 転換率 (%)	重量 (mg)	体重100g 当りの重 量 (mg)	
正常無処置	4	5	10	0.5cc [△]	3	140.6	16.5	8.52± 0.21	28.84± 0.98	13.85± 2.75	4.3	3.25± 0.19*	
対照(去勢)	4	5	10	0.5cc [△]	4	144.3	19.0	7.59± 1.02	25.57± 1.22	15.71± 1.98	6.8	1.83± 0.42	
est. benz. 5γ+TSH	4	5	10	1γ	4	164.0	21.5	7.63± 0.60	33.39± 1.46**	94.26± 3.61**	7.3	2.24± 0.57	
E.P. 50γ : 2.5mg+TSH	4	5	10	10γ : 0.5mg	3	145.0	17.5	8.28± 1.25	25.80± 1.08	77.37± 2.25**	7.4	1.95± 0.09	
test. prop. 25mg+TSH	4	5	10	5mg	3	171.6	19.5	8.80± 0.90	37.22± 2.04**	77.73± 3.28**	7.0	2.44± 0.72	
test. prop. 100γ+TSH	4	5	10	20γ	3	153.3	19.6	7.82± 1.80	28.63± 1.90	17.53± 0.74	7.0	2.21± 0.33	

有意差は各計測平均値を対照のそれと比較したものである

* P<0.05 ** P<0.01 ± 平均誤差を示す △ 精製胡麻油のみ

第8図 去勢後42日目に性ホルモン前処置後 TSH 投与時の甲状腺機能

2. estrogen の前処置後 TSH 投与成績

1) 甲状腺 I¹³¹ 摂取率 (第5表, 第8図)

去勢ラットに TSH のみを投与した対照群に比して有意の増加を示した。

2) 血清 I¹³¹ の PBI 転換率 (第5表, 第8図)

対照群に比し明らかな増加を示した。

3) 甲状腺重量及び組織学的所見 (第5表, 附図④)

甲状腺重量は対照群と変化はない。組織所見は TSH のみを投与した対照群に比し小型濾胞の増加、濾胞上皮細胞の肥大、乳嚢状増殖が著明である。

4) 下垂体重量 (第5表)

対照群に比し著変を認めない。

3. estrogen-progesterone の前処置後 TSH 投与成績 (第5表, 第8図)

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率 (第5表, 第8図)

対照群に比して明らかな変化はない。

2) 血清 I^{131} の PBI 転換率 (第5表, 第8図)

対照群に比し有意の増加を示した。

3) 甲状腺重量及び組織学的所見 (第5表, 附図⑩)

甲状腺重量は対照群に比し明らかな変化はない。組織学的所見は estrogen 前処置群よりも機能低下像を呈した。

4) 下垂体重量 (第5表)

対照群に比して著明な変化はない。

4. androgen の前処置後 TSH 投与成績

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率 (第5表, 第8図)

全量25mg投与群では対照群に比し有意の増加を示し, 全量 100 γ 投与群では明らかな変化はない。

2) 血清 I^{131} の PBI 転換率 (第5表, 第8図)

全量25mg投与群では対照群に比し明らかに増加を示し, 全量 100 γ 投与群では変化はない。

3) 甲状腺重量及び組織学的所見 (第5表, 附図⑪)

甲状腺重量は投与 2 群共対照群に比し著変を認めない。組織学的に全量25mg投与群では estrogen+TSH 投与群に比し濾胞上皮細胞の肥大強く, 分泌空胞の形成及び乳嚢状増殖が著明である。全量100 γ 投与群では 25mg 投与群に比し上皮細胞の肥大は軽度で且, 分泌空胞の形成も少ない。

4) 下垂体重量 (第5表)

投与 2 群共対照群に比し明らかな変化は認めない。

第2項 下垂体剔除雌ラットに estrogen 投与成績

1. 下垂体剔除成熟雌ラットに estrogen 投与成績

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率 (第6表, 第9図)

投与 2 群共胡麻油のみを投与した垂剔対照群に比し, 著明な増加を示した。

2) 血清 I^{131} の PBI 転換率 (第6表, 第9図)

投与 2 群共対照群に比し明らかな増加を示した。

3) 甲状腺重量及び組織学的所見 (第6表, 附図⑦, ⑧) 重量並びに組織学的所見は共に垂剔対照群に比して明らかな差異は認めない。

第6表 脳下垂体剔除ラットに性ホルモン投与時の計測平均値

	♀		垂剔 日数	投与 日数	一投 与 日量	動物 数	終体重 (g)	甲 状 腺			血 清
								重量 (mg)	体重100g当 りの重量(mg)	I^{131} 摂取率 (%)	
I	成熟 群	対照(垂剔のみ)	7	2	0.5cc△	3	125.6	11.20	11.21±1.63	4.76±0.23	16.33±1.08
		estrogen 200 γ	7	2	100 γ	3	132.8	11.39	11.65±0.44	10.17±0.49**	23.90±2.14**
		estrogen 20 γ	7	2	10 γ	3	126.3	11.03	11.45±2.00	10.38±0.92**	25.66±0.76**
II	幼若 群	対照(垂剔のみ)	20	2	0.5cc△	3	38.5	4.75	8.11±0.71	1.50±0.02	14.22±2.01
		estrogen 20 γ	20	2	10 γ	3	37.0	4.65	7.96±0.93	6.53±0.34**	58.81±3.32**

有意差は各計測平均値を対照のそれと比較したものである

** P<0.01 ± 平均誤差を示す △ 精製胡麻油のみ

第9図 下垂体剔除ラットに Estrogen 投与時の甲状腺機能

2. 下垂体剔除幼若雌ラットに estrogen 投与成績

1) 甲状腺 I^{131} 摂取率 (第6表, 第9図)

胡麻油のみを投与した対照群に比し有意の増加を示した。

2) 血清 I^{131} の PBI 転換率 (第6表, 第9図)

対照群に比して有意の増加を示した。

3) 甲状腺重量及び組織学的所見 (第6表)

重量及び組織所見は共に対照群に比して明らかな変化は認めない。

第4節 総括並びに考按

私は正常及び去勢後42日を経た雄ラットに TSH を投与し、甲状腺機能への影響を I^{131} を以て検討した。甲状腺 I^{131} 摂取率並びに血清 I^{131} の PBI 転換率共に両者の間に明らかな変化はなく、又、甲状腺の組織学的所見からも両者の間に明らかな差異を認めないことから、去勢雄ラットの甲状腺は TSH に対して正常ラットと同様の反応を営むものと考えられる。この事は去勢雌ラットに TSH を投与し、その反応から去勢雌ラットの甲状腺は TSH に対する感受性の低下、特にその metabolic effect が低下しているとする山口 (1957)¹⁾ の成績とは全く相反する所見である。即ち去勢した場合、TSH に対する甲状腺の反応は雌雄ラットに依つて著しい差異があり、茲にも性差の存在する事実が確められた。

次に各種性ホルモン前処置後に TSH を投与した成績に就いて考察してみると、先づ estrogen を前処置した場合は TSH を単独に投与した対照群に比し、甲状腺 I^{131} 摂取率並びに血清 I^{131} の PBI 転換率は著明な増加を示し、組織学的にも対照群に比し機能亢進像を認め得たが、この事実は第3章で去勢後60日を経た雄ラットに estrogen 5 γ 単独に投与して得た成績とよく符合し、estrogen そのものの作用の他に TSH の作用が相乗してかゝる所見を呈したものと考えられる。次に E.P. ホルモン (estradiol benz. 50 γ + progesterone 2.5mg) を前処置した場合は甲状腺 I^{131} 摂取率には変化なく、血清 I^{131} の PBI 転換率は対照群に比し有意の増加を示したが、estrogen 前処置群に比するとその値は少々低い。この事実は progesterone が estrogen と拮抗的に作用し、甲状腺に対し抑制的に作用したものと考えられる。又、この事は組織学的にも estrogen + TSH 投与群よりも機能亢進像が軽度である事からも推測に難くない。山口 (1957)¹⁾ が去勢雌ラットに estrogen を単独に前処置した後、TSH を投与した時には I^{131} 摂取率は正常値迄回復するが、血清 I^{131} の PBI 転換率は増加せず progesterone を添加することにより血清 I^{131} の PBI 転換率を正常値迄上昇せしめ得たという成績と比較してみると、E.P. ホルモン前処置に依る甲状腺機能への影響は雌雄ラットに依つて可成り異つた反応を示すものと解せられる。次に androgen を前処置した場合は、testosterone prop. 全量 25mg 投与群では I^{131} 摂取率並びに血清 I^{131} の PBI 転換率は共に著明な増加を来たし、組織学的には estrogen 前処置群に比しより一層高度の機能亢進像を認め得たが、全量 100 γ 前処置群では I^{131} の成績も、組織学的所見も共に対照群と著変を認め得なかつた。androgen の少量は兎も角としてそ

の大量は組織学的に estrogen 前処置群より高度の機能亢進像を示した事実は、松本 (1959)⁷³⁾ が Lipschultz-Biskind の手術を施した雌ラットに androgen を投与し、その甲状腺所見から androgen は主として tropic factor としての作用を有するとの見解と類似しており、私も androgen の大量は tropic factor として作用する可能性があるものと推定したい。

扱て性ホルモンの甲状腺機能に及ぼす作用機序に就いては従来より下垂体仲介説と甲状腺直接作用説とがあり、未だその帰趨は明らかでない。一般に estrogen は下垂体を介して甲状腺に作用するとされているが^{74) 59) 77) 78) 61) 56) 79)}、この estrogen の下垂体に対する作用に就いても TSH の分泌を促進するという説と抑制するという説がある。前者を支持するものとして例えば、Desclin & Ermans (1950)⁷⁹⁾ は estrogen が下垂体前葉の TSH の産生、分泌を増加させるか、或は下垂体の甲状腺刺激効果を促進する為であるとし、Turner & Cupps (1940)⁸⁰⁾ は去勢雌ラットに estrogen を投与した場合、下垂体に TSH 含有量の増加 (Bergman-Turner method) を認めたと述べ、後者を支持するもの即ち Leblond (1942)⁸¹⁾ らはラット下垂体前葉の甲状腺細胞出現数から estrogen は下垂体 TSH の分泌を抑制するとし、Brown-Grant (1955)⁷²⁾ は estrogen が甲状腺からのホルモン放出を抑制し、これは内在性 TSH の分泌抑制の結果であらうと述べ、Lerman (1950)⁵⁶⁾ は大量の estrogen は Gonadotropin (以下 GTH と略記す) の産生を抑制すると共に TSH の分泌をも抑制するとしている。一方下垂体細胞動物に estrogen を投与した成績から、高析 (1954)²⁴⁾ は estrogen の甲状腺への作用は下垂体を介するとし、土肥 (1958)⁷¹⁾ は estrogen 量の大小に拘らず、何れも下垂体を介しての作用であると述べている。

以上の如く estrogen が下垂体を介するとする説にも、TSH 分泌の促進又は抑制の2説があり未だ一定の結論に達していないが、その原因は estrogen 量及び投与期間に左右されるものと考えられる。山本 (1956)⁸²⁾ は比較的少量の estrogen は主として下垂体に作用し、TSH の分泌を高めることにより甲状腺機能を亢進させ、比較的大量の estrogen は主として直接甲状腺に作用しその機能を抑制するものと解している。次に性別にみた下垂体内 TSH に就いて Turner (1940)⁸⁰⁾ らは成熟ラットを去勢すると、去勢後20日では雌雄共減少し (雌では18%、雄では47%)、66日では両者共更に減少し、estrogen (毎日40R.U., 15~20日間) 又は androgen (毎日200γ, 20日間) を投与すると、雌では正常の値迄回復するが雄では無効であるとし、更に甲状腺細胞の影響として雄では40日で46%、6ヵ月で50%の減少を示すのに対し、雌では40日で24%の増加を認めたと述べ、その性差の理由を明らかにしていない。

以上の下垂体仲介説に対して最近2、3の反証が挙げられている。即ち Brauer (1950)⁴⁹⁾ らは抗甲状腺剤に対する去勢雌ラットの甲状腺の反応から、去勢による甲状腺機能の低下は TSH の分泌減少によるものでなく、甲状腺自身の TSH に対する感受性の低下であるとし、又 Feldman (1956)^{28) 29)} は甲状腺に対する性ホルモンの反応は下垂体切除ラットの甲状腺に対しても一定の影響を及ぼす事から直接甲状腺に作用するとしている。山口 (1957)¹⁾ も又、去勢ラット甲状腺に対する TSH の反応から Brauer (1950)⁴⁹⁾ ら及び同様の見解を得ている。又、松本 (1959)⁷³⁾ は Lipschutz-Biskind の手術を施したラットに夫々 estrogen androgen を投与した場合の脾内卵巣所見と甲状腺所見とは一致しないことから、TSH と GTH とは必ずしも平衡して動くものでないとし、性ホルモンは直接甲状腺に作用するものと解釈している。

私は甲状腺と最も密接な関係にある estrogen を成熟、幼若下垂体細胞雌ラットに投与し、その際の甲状腺への影響を I¹³¹ を以て検索した処、estrogen 投与量の大小、成熟若の如何を問わず、甲状腺 I¹³¹ 摂取率は何れも対照に比し著明な増加を認めたことから、estrogen は甲状腺に直接作用するものと解せざるを得ない。教室の木戸 (1958)⁸³⁾ は下垂体の TSH 含有量を初生雛の甲状腺 P³² 摂取量を指標とする TSH bioassay で直接測定した成績では、去勢雌ラットに estrogen を投与し下垂体 TSH 含有量の増加を認め、estrogen に依つて甲状腺が賦活され TSH の需要が高まった結果であると考えている。以上の成績よりみて estrogen は主として直接甲状腺に作用し、中枢的作用は第二義的なものと解される。

第5節 結 語

去勢雄ラット並びに去勢後 estrogen, estrogen-progesterone, 及び androgen で前処置し、然る後 TSH

を投与した場合の甲状腺機能、更に下垂体剔除雌ラットに *estrogen* を投与した場合の甲状腺機能に就き I^{131} を用いて検索し、次の如き結果を得た。

1) 去勢後42日を経たラット(対照群)に *TSH* を投与した処、甲状腺 I^{131} 摂取率、血清 I^{131} の *PBI* 転換率共に去勢しない雄ラットに *TSH* を投与した正常群に比し明らかな変化はない。甲状腺重量、甲状腺の組織学的所見は正常群と差異を認めない。下垂体重量は著明な減少を示した。

2) *estrogen* 前処置

I^{131} 摂取率及び血清 I^{131} の *PBI* 転換率は *TSH* のみ投与した対照群に比し著明な増加を示し、組織学的にも明らかな機能亢進像を示した。

3) *estrogen-progesterone* 前処置

I^{131} 摂取率は対照群と変化はなく、血清 I^{131} の *PBI* 転換率は有意の増加を示した。組織学的には *estrogen* 前処置群より機能低下像を示した。

4) *androgen* 前処置

全量25mg投与群では I^{131} 摂取率及び血清 I^{131} の *PBI* 転換率は対照群に比し有意の増加を認めたが、全量100 γ 投与群では変化はない。組織学的には全量25mg投与群では *estrogen* 前処置群よりも機能亢進像は一層著明であるが、全量100 γ 投与群では軽度である。

5) 成熟並びに幼若下垂体剔除雌ラットに *estrogen* を投与し、甲状腺 I^{131} 摂取率、血清 I^{131} の *PBI* 転換率は対照群に比し共に明らかな増加を示した。組織学的には明らかな変化はない。

6) 以上の実験結果から成熟雄ラット甲状腺は性腺の有無に拘らず、*TSH* に対して同様な反応を示すものと考えられる。又下垂体剔除雌ラットに *estrogen* 投与成績から、*estrogen* はその投与量の大小、成熟、幼若ラットの如何を問わず、直接甲状腺に作用するものと解せられる。

全章の総括並びに結論

臨床上甲状腺疾患が女性に多発し形態学的にも性差のあることは緒言に於て既に述べた処であるが、その性差の由つて来たる原因並びにその本態に関しては今日尚、解明の域に遠い。そこで私は雌雄成熟ラットを用い、性差よりみた甲状腺機能の本態を究明するために I^{131} を以て甲状腺と性腺との関連に就いて基礎的な一連の研究を行い注目すべき所見を得た。これらの各章に於て得られた実験成績を総括すれば次の如くである。

先づ去勢に依る甲状腺機能への影響を検討し、雌では去勢後14日、雄では42日を経ると甲状腺機能は低下するが、その程度は雄に比し雌の方が迅速に出現し且著明であること、又、去勢後2カ月の長期を経た場合に於ても尚且、甲状腺への影響は雄に比し雌の方が著明であることを知り得た。即ち去勢に依る甲状腺への影響がその期間の長短に拘らず、雌雄に依つて著しい差異のある事實は、甲状腺機能に明らかな性差の存在することを裏付けたに外ならない。

次にこの性差の依つて来たる原因は当然性腺の相違に求めなくてはならないが、この機序を解明するために、去勢ラットに3種の性ホルモンを投与し甲状腺機能への影響を検討した処、茲にも雌雄によつて可成りの反応差のあることを見出し得た。即ち *estrogen* は雌では甲状腺での沃度摂取を、雄では血中への甲状腺ホルモン放出に関し夫々促進的に作用すること、*progesterone* は雌の甲状腺には無影響であり、雄では去勢後14日目に投与したものでは甲状腺 I^{131} 摂取率の減少を、2カ月のものでは著変のないこと、又、*androgen* は甲状腺に対して雌雄共一定の影響を及ぼさないという結果を得た。*estrogen* が雌雄甲状腺に一定の影響を及ぼすに拘らず、*androgen* の作用は無影響であるという事実からみて、*estrogen* が甲状腺の性差を惹起せしめる主因であると結論せざるを得ない。

次にこの性差の主因をなす *estrogen* の甲状腺への作用機序、即ち中枢性か末梢性であるかの機序を解明するために、下垂体剔除ラットに *estrogen* を投与し甲状腺への影響を検討した処、下垂体を剔除したラットに於ても *estrogen* を投与すると甲状腺 I^{131} 摂取率は対照に比し著明な増加を来たした事実から、*estrogen*

の甲状腺への作用は末梢性即ち甲状腺に直接作用するものであると考える。

結 論

- 1) 去勢雄ラット甲状腺は去勢後42日以後に於て機能低下を来す。
- 2) 去勢に依つて起る甲状腺機能への影響は雌雄ラットに依つて著しい差異があり、その変化は雄に比し雌の方が迅速且著明である。
- 3) 去勢後2カ月の長期を経た雌雄ラットに於ても去勢の甲状腺機能への影響は尚且、雄に比し雌の方が著明である。
- 4) 各種性ホルモンの去勢ラット甲状腺に及ぼす影響を総括すると、**estrogen** は夫々雌及び雄の甲状腺機能に著明な影響を及ぼすが、**androgen** の作用は著明でない。
- 5) **estrogen** は去勢期間の長短に拘らず雌ラットに対しては甲状腺での沃度摂取を、雄ラットに対しては血中への甲状腺ホルモン放出に関し夫々促進的に作用する。**estrogen** が甲状腺に対して夫々異つた反応を示す事実は、雌雄ラットに依つて **estrogen** に対する親和性が異なるものと解せられる。
- 6) **estrogen** が去勢期間の如何を問わず、雌ラット甲状腺の沃度摂取を促進する事実は、臨床上女性に甲状腺疾患が多発する原因を究明するに当り、一つの有力な示唆を与える。
- 7) 性ホルモン投与成績よりみて雌ラットの甲状腺は性腺と緊密な関係を有するが、雄の甲状腺は性腺の制約を殆んど受けていないと解せられる。
- 8) 雄ラット甲状腺は性腺の有無に拘らず **TSH** に対して同様の反応を示す。
- 9) 下垂体剔除ラットに **estrogen** を投与した成績から、**estrogen** は甲状腺に直接作用するものと考えられる。
- 10) 以上の諸点より甲状腺の性差を惹起せしめる主因は **estrogen** であると結論される。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御鞭撻を賜つた前村上教授に深甚の謝意を表します。

(本論文の要旨は第4回日本内分泌学会西日本地方会、及び第9回、第10回日本産科婦人科学会に於て発表した。)

文 献

- 1) 山口彦司：神戸医大紀要，9：170，1957。
- 2) 古関靖夫：オートラジオグラフィー，1954。
- 3) Schultze, K.E. : Arch. f. Gynäk., 158 : 746, 1934。
- 4) Grumbrecht, P. & A. Loeser : Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol., 189 : 345, 1938. ((12)より引用)
- 5) Grumbrecht, P. & A. Loeser : Arch. f. Gynäk., 169 : 199, 1938。
- 6) Andersen, E.M. & H.S. Kennedy : J. Physiol., 79 : 1, 1933。
- 7) Hatai, S. : J. exp. Zool. 18 : 1, 1915. ((6)より引用)
- 8) Mercier-Parot, L. : Bull. Microscop. Appl., 2 : 117, 1952. (Biol. Abst., 27 : 1818, 1952.)
- 9) Livingston, A.E. : Amer. J. Physiol., 40 : 153, 1916。
- 10) Breneman, W.R. & R.C. Mason : Endocrinol., 48 : 752, 1951。
- 11) 斎藤隆：日本内分泌学会雑誌，5 : 335, 1930。
- 12) Kippen, A.A. & L. Loeb : Endocrinol., 20 : 201, 1936。
- 13) Chouke, K.S. : Endocrinol., 12 : 14, 1930。
- 14) Crepax, P. : Arch. Sci. Biol., 35 : 599, 1951a (Biol. Abst., 28 : 579, 1954.)
- 15) Mercier-Parot, L. & H. Tuchmann-Duplessis : C. r. Soc. Biol., 145 : 1883, 1951. (Ber., 158 : 251, 1953.)
- 16) Aron, C. & J. Marescaux : C. r. Soc. Biol., 146 : 1388, 1952. (Excerpta 7 : 349, 1953.)
- 17) Ohida, S. : Okajimas Folia Anatomica japonica, 26 : 347, 1954。
- 18) Kochakian, C.D. & W.W. Evans : Endocrinol., 58 : 279, 1956。
- 19) Engstrom, W.W. et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 81 : 582, 1952。
- 20) Engstrom, W.W. & B. Markardt : J. Clin. Endocrinol., 14 : 215, 1954。
- 21) Lederer, J. : Ann. Endocrinol., 14 : 916, 1953. (Excerpta 8 : 362, 1954.)
- 22) Money, W.L., L. Kirschner, L. Krintz, P. Merrill, R.W. Rawson : J. Clin. Endocrinol., 10 : 1282, 1950。

井 上 論 文 附 図 (その1)

①附図③の対照
正常雄ラットの甲状腺 (H.E. × 100)

②附図④の対照
附図①の Radioautograph (×100)

③去勢後2カ月の雄ラット甲状腺 (H.E. × 100)
濾胞の直径は大きさを増し、濾胞上皮は扁平化している。即ち去勢甲状腺の像を示す。

④附図③の Radioautograph (×100)
各濾胞内の I¹³¹ の沈着は対照②に比し少なく、
autograph 像は淡くなっている。

⑤去勢後14日に estradiol benzoate 5mg 投与した時の雄ラット甲状腺 (H.E. × 100)
濾胞上皮は厚径を増し濾胞の周辺部には多数の空胞を認める。

⑥附図⑤の Radioautograph (H.E. × 100)
各濾胞内に多量の I¹³¹ の沈着が認められる。

井 上 論 文 附 図 (その2)

⑦附図⑧の対照 下垂体剔除後9日目の雌ラット
甲状腺 (H.E. $\times 100$)
濾胞上皮は著るしく扁平化し、一部に濾胞の融
合がみられる。

⑧下垂体剔除雌ラットと estradiol benzoate 200γ
を投与した際の甲状腺 (H.E. $\times 100$)
対照(⑦)と著変を認めない。

⑨附図⑩⑪⑫の対照 去勢雄ラットに TSH を投
与した際の甲状腺 (H.E. $\times 200$)
小型濾胞は著るしく増加し、濾胞上皮は肥大増
殖を来とし、濾胞内のコロイドは減少している。

⑩去勢雄ラットに estradiol benzoate 5γ を前処
置後 TSH を投与した際の甲状腺 (H.E. $\times 200$)
一部濾胞上皮には乳嘴状増殖がみられ、ために
濾胞腔は消失している。

⑪去勢雄ラットに E.P. ホルモン (estradiol benz.
50γ : progesterone 2.5mg) を前処置後 TSH
を投与した際の甲状腺 (H.E. $\times 200$)
対照⑨に比し濾胞上皮の厚径は少々その大き
さを減じ、濾胞直径も増大の傾向を示し、一部
の濾胞には周辺部空胞が認められる。

⑫去勢雄ラットに testosterone propionate 25mg
を前処置後 TSH を投与した際の甲状腺 (H.E.
 $\times 200$)
濾胞上皮は著るしく肥大し一部乳嘴状増殖を示
し、濾胞腔内には上皮細胞の剝離を認める。

- 23) Money, W.L., L.Kraintz, J. Fager, L. Kirschner, R.W. Rawson : *Endocrinol.*, 48 : 682, 1951. 24) 高折忠太 : 日本内分泌学会雑誌, 30 : 543, 1954. 25) Vlyssides, Z. et al. : *C.R. Soc. Biol.*, 145 : 1109, 1951. (*Ber.*, 154 : 242, 1952~1953.) 26) Morrell, J.A. & G.W. Hart : *Endocrinol.*, 29 : 995, 1941. 27) Zingg, W. & W.F. Perry : *J. Clin. Endocrinol.*, 13 : 712, 1953. 28) Feldman, J.D. : *Endocrinol.*, 58 : 327, 1956. 29) Feldman, J.D. : *Endocrinol.*, 59 : 289, 1956. 30) Kraus, H. : *Arch. f. Gynäk.*, 119 : 459, 1923. 31) Alexiu, M. : *Arch. f. Gynäk.*, 169 : 432, 1939. 32) De Amiliba, E., M.M. Mendizabal, J. Botella-Llusia : *Klin. Wschr.*, 15 : 1001, 1936. 33) Pincus, G. & W.H. Pearlman : *Vitamins & Hormones*, 1 : 294, 1943. 34) Albert, A. : *Endocrinol.*, 50 : 324, 1952. 35) Grant, K.B. : *Endocrinol.*, 56 : 607, 1955. 36) Leatham, J.H. : *Anat. Rec.*, 109 : 318, 1951. 37) Burris, M.J., R. Bogart, H. Krueger : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 84 : 181, 1953. 38) Castellani, L. : *Arch. Maragliano Pat.*, 7 : 79, 1952. (*Excerpta* 7 : 12, 1953.) 39) Gassner, F.X., H.W. Barreth, R.G. Gustavson : *Trans. Am. Ass. Study Goiter*, 156, 1947. ((22) より引用) 40) 小川栄一, 板垣仙次郎 : 日本薬理学会雑誌, 50 : 199, 1954. 41) Paschkis, K.E., A. Cantarow, W.C. Peacock : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 68 : 485, 1948. 42) Schilling, W. & L. Laqueur : *Endocrinol.*, 29 : 103, 1941. 43) Brauner, F. et al. : *Arch. internat. Pharmacodyn.*, 81 : 369, 1950. 44) 松村景雄 : 産科婦人科紀要, 27 : 153, 1944. 45) 佐藤弘 : 日本産科婦人科学会雑誌, 9 : 115, 1957. 46) 林義夫, 宮下舜一 : 北海道産科婦人科学会雑誌, 6 : 44, 1955. 47) Dogliotti, V. : *Ann. di ostet. e ginec.*, 56 : 547, 1934. ((12) より引用) 48) Proto, M. : *Policlinico*, 41 : 460, 1934. ((12) より引用) 49) Emge, L.A. & G.L. Laqueur : *Endocrinol.*, 29 : 96, 1941. 50) Starr, P. & C. Bruner : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 33 : 465, 1935. 51) Pincus, G. & N. Werthessen : *Am. J. Physiol.*, 103 : 631, 1933. 52) Tagliaferro, P. : *Folia Gynaec.*, 30 : 597, 1933. 53) Freudenberger, C.B. & F.W. Clausen : *Anat. Rec.*, 68 : 133, 1937. 54) Freudenberger, C.B. & F.W. Clausen : *Anat. Rec.*, 69 : 171, 1937. 55) Wolterink, L.F. et al. : *Fed. Proc.*, 9 : 138, 1950. 56) Lerman, J. : *Progress in Gynecology*, 11 : 253, 1950. 57) Andersen, D.H. : *J. Physiol.*, 83 : 15, 1934. 58) Leonard, S. L., R.K. Meyer, F.L. Hisaw : *Endocrinol.*, 15 : 17, 1931. 59) Heyl, J.G., S.E. De'ough, R. Kooy : *Act. brev. Neerl. physiol.*, 4 : 126, 1934. ((49) より引用) 60) Karp, L. & B. Kostkiewicz : *Klin. Wschr.*, 13 : 489, 1934. 61) Frank, S. : *Compt. rend. Soc. Biol.*, 125 : 573, 1937. ((49) より引用) 62) Kreitmar, H. & W. Sieckman : *Klin. Wschr.*, 18 : 156, 1939. 63) Gardner, J.H. : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 72 : 306, 1949. 64) Descjñ, L. & A.M. Ermans : *Ann. Endocrinol.*, 12 : 238, 1951. 65) Arnold, O.H. et al. : *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmac.*, 191 : 192, 1938. 66) Müller, J.H. & H. Aepli : *Gynecologia*, 128 : 422, 1949. 67) Leiby, G.M. : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 31 : 15, 1933. 68) Soliman, F.A. & E.P. Reineke : *Am. J. Physiol.*, 183 : 63, 1955. 69) 鈴木文司 : 日本不妊学会雑誌, 2 : 27, 1957. 70) Conner, M.H. & C.S. Shaffner : *Endocrinol.*, 55 : 45, 1954. 71) 土肥定 : 産婦人科の進歩, 10 : 230, 1958. 72) Brown-Grant, K. : *J. Physiol.*, 127 : 390, 1955. 73) 小山良修 : *Jap. J. Med. S.IV Pharmacol.*, 5 : 1930. 74) 田中明 : 塩野義研究所年報第5号, 1955. 75) 松本隆治 : 神戸医科大学紀要, 15 : 328, 1959. 76) Aron, M. & J. Benoit : *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 109 : 923, 1932. ((49) より引用) 77) Loeser, A. : *Klin. Wschr.*, 13 : 766, 1934. 78) Loeser, A. : *Klin. Wschr.*, 14 : 4, 1935. 79) Descjñ, L. & A.M. Ermans : *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 144 : 1277, 1950. (*Chem. Abst.*, 45 : 5265, 1951.) 80) Turner, C.W. & P.T. Cupps : *Endocrinol.*, 26 : 1042, 1940. 81) Leblond, C.P. et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 51 : 159, 1942. ((72) より引用) 82) 山本清 : 内分泌機能の協同, 1956. 83) 木戸孝治 : 日本内分泌学会雑誌, 34 : 274, 1958.