On the Urinary Output of 17-Ketosteroids, 17-Hydroxycorticosteroids, Uropepsin and Gonadotrophin, in Rabbits Born of Ancestors Fed with Thyradin or Thyroidectomized for Successive Generations.

By

Junji TSUJITA

Pathological Institute, Faculty of Medicine, Kyoto University (Director: Prof. Dr. K. Okamoto)

A series of studies has been carried out for several years in Prof. Okamoto's laboratory on the morphological and pathophysiological changes occurring in the offspring of rabbits born of ancestors either fed with thyradin or thyroidectomized for several successive generations. These are the conclusions:

The offspring of rabbits descended from ancestors fed with thyradin for successive generations showed a picture of thyroid hyperfunction which has been aggravated as the generation went down from F_1 to F_6 . Hyperthyroidism was present especially in F_5 and F_6 rabbits. On the other hand in the offspring of rabbits born of ancestors which had been thyroidectomized, the function of the thyroid gland decreased progressively as the generation went down from F_1 to F_4 .

The author of this paper studied the urinary output of 17-KS, fractions of 17-KS, 17-OHCS, uropepsin and gonadotrophin, of the rabbits mentioned above. The results obtained by comparing these rabbits with normal control rabbits and rabbits fed with thyradin or thyroidectomized are in summary as follows:

(1) The offspring of rabbits born of ancestors fed with thyradin for successive generations showed an increase in the amount of urinary 17-KS, fractions of 17-KS (VI, VII), 17-OHCS, uropepsin and gonadotrophin. Especially F_5 and F_6 rabbits showed an extreme increase in the amount of urinary steroids and gonadotrophin from the weaning period.

(2) The rabbits fed with thyradin showed an increase in the amount of urinary 17-KS, fractions of 17-KS (III, VI, VII), 17-OHCS, uropepsin and gonadotrophin at first, but dropped to subnormal output. That is, rabbits fed with thyradin differ from rabbits born of ancestors themselves fed with thyradin in the urinary output patterns of steroids and gonadotrophin.

(3) The offspring of rabbits born of ancestors thyroidectomized for several successive generations showed a decrease in the amount of urinary 17-KS, fractions of 17-KS (VI, VII), 17-OHCS, uropepsin and gonadotrophin.

(4) The thyroidectomized rabbits showed a decrease in the amount of 17-KS, fractions of 17-KS, (II, III, VI, VII), 17-OHCS, uropepsin and gonadotrophin.

The above mentioded results of the measurement of urinary steroids and gonadotrophin lead us to infer that there is some difference in the function of the adrenal cortex and the urinary output of pituitary gonadotrophin between the offspring of rabbits descended from thyroidectomized and rabbits themselves thyroidectomized.

歴代甲状腺機能異常子孫ウサギの尿中 17-Keto-steroids, 17-Hydroxycorticosteroids, ウロペプシン, ゴナドトロピンについて

京都大学医学部病理学教室 (指導 岡本耕造教授)

辻 田 純 二

目 次

第1章 緒 言	第1節 対照正常ウサギ
第2章 研究材料および研究方法	第2節 歴代甲末投与子孫ウサギ
第1節 研究材料	第3節 歴代甲摘子孫ウサギ
第2節 研究方法	第4節 甲末投与ウサギ
(1) ウサギ尿の 17-KS 総量測定法	第5節 甲摘ウサギ
(2) ウサギ尿の 17-KS 分割測定法	第6節 測定成績の統計的検定
(3) ウサギ尿の 17-OHCS 測定法	第4章 考 按
(4) ウサギ尿のウロペプシン測定法	第5章 総 括
(5) ウサギ尿のゴナドトロピン測定法	文 献
第3章 測定成績	

第1章 緒 言

甲状腺機能異常疾患すなわち甲状腺機能亢進症および低下症（それぞれバセドウ氏病および粘液水腫をもつて代表される）の発病に、遺伝的素因の関与することはすでに **Bartels**⁴⁾らによつて注意されている。バセドウ氏病、粘液水腫いずれも家系的に高い発生をみるのが最近注目され、**Bernheim** ら⁴⁾は先天性粘液水腫患者について詳細な研究調査を行ない、その両親に甲状腺機能異常が存在すること、およびその家系に甲状腺疾患を多数みとめることを報告している。また甲状腺腫の家系的発病についても報告があり、最近三宅教授⁴⁵⁾は家族的に多発した単純性甲状腺腫の症例を報告している。そして一般的甲状腺腫⁴²⁾についてもその発病に単にヨード摂取量などの問題によつては理解できない内的因子の存在を想定している。しかしこれらの報告は臨床的な経験から推論されたものであつて実験的根拠をもつものではない。

岡本教授^{48~51)}はすでに実験的糖尿病の子孫に及ぼす影響について長期間の研究を行ない、糖尿病の親の子では勝ラ氏島β細胞の发育障碍がみられ、歴代にわたり糖尿病親より子を生ませてゆくとその子孫では累代的に勝ラ氏島β細胞の发育障碍が増強されてゆき、 F_4 、 F_5 に至つて糖尿病を自然に発症してくるという興味ある事実を報告しており、その発生機転について詳細な研究がなされている。これと同様のことが甲状腺疾患についてもみられるのではなからうかとの考えより、同教授の教室では数年前よりウサギを用いて甲状腺末（チラジン、以下甲末と記載）の投与、または甲状腺摘出（以下甲摘と記載）を雌雄動物に行ない、実験的に甲状腺機能亢進または低下症を起させ、処置後1ヵ月以上してから交配し子ウサギ F_1 をつくり、 F_1 に同様の処置を行なつて孫ウサギ F_2 をつくり、以後同様のことをくりかえして得た子孫ウサギについて研究を行なつている。その成績については、すでに入江²⁴⁾、倉持³¹⁾、山崎⁷⁵⁾によつて報告され、また中島⁴⁶⁾により研究されているところであるが、これら子孫ウサギの甲状腺の組織計測学的所見、血清 **PBI** 値、 I^{131} 摂取率、血中コレステロールなどより、歴代甲状腺末投与子孫ウサギにおいては経代的に甲状腺機能は亢進の方向に

すすみ、一方歴代甲状腺摘出子孫ウサギでは経代的に甲状腺機能は低下の方向にすすむという注目すべき事実が明らかにされている。とくに甲末投与 F_6 , F_6 ウサギの大部分は機能亢進像を示していることがみとめられるに至つた^{46,75}。これら一連の実験成果は先天性甲状腺疾患の発症や、その先天性素因生成の一つの道を暗示するもののように考えられ興味深い。

さて生体内分泌系は神経系とともに有機的協同作用により生体を調節支配しており、その一つである甲状腺の機能に異常をきたす時は、他の内分泌機能にも種々の変化をきたすことは当然と考えられる^{62,74}。この変化について研究することは甲状腺疾患の病態生理の解明に重要な意義をもつと考えられ、とくに下垂体副腎系と甲状腺の相互関係については以前より多くの報告がある。すなわち、Engstrom ら¹²、Kenigsberg ら²⁸、Beierwaltes ら⁵、大野⁵³、藤田¹⁸、菅原ら⁶⁵、三宅³⁹は甲状腺機能亢進症患者の尿中 17-Ketosteroids (以下 17-KS と記載) 値について報告し、Levine ら³⁴、脇坂⁷²、鳥居⁷⁰は尿中 17-Hydroxycorticosteroids (以下 17-OHCS と記載) 値について報告している。それらによると、尿中 17-KS は正常値または増加していることもあるが、おおむね減少しているというものが多い。尿中 17-OHCS については高値を示すものが多い。ウロペプシンについては、Gray ら¹⁸、Vartio⁷¹、福住ら¹⁵は正常または増加していることが多いとしている。つぎに脳下垂体前葉ホルモンの一つであるギナドトロピンについては、Sadowski ら⁶¹、Guinet ら¹⁹、Howell ら²⁹、本橋⁴⁵、栗本^{32,38}の報告によればその尿中排泄は増加しているものが多いようである。Howell ら²⁹は、とくに 8 才のバセドウ氏病患者の尿中にギナドトロピンが著明に増加していた例に注目している。

一方、甲状腺機能低下症では、尿中 17-KS, 17-OHCS, ウロペプシンいずれも一致して低値を示すという報告^{5,12,28,34}が大部分である。尿中ギナドトロピンについては、Beierwaltes ら⁵、Statland ら⁶⁴、Klinefelter ら²⁹は正常値を示すものが多いが、時に低値を示すという。以上の諸報告をみると人体の甲状腺機能異常疾患とくにその機能亢進症においては必ずしも一致した成績は得られていないようである。

人体についての研究には明らかに限界があり、一歩進んだ検索は動物実験によらねば不可能である。すでに述べたように甲状腺疾患の発病に先天的素因が注目されており、しかもわが教室においては甲状腺疾患に対する先天性素因を有するウサギが作製されている。したがつてこのようなウサギについて種々の病態生理学的検索を行なうことは、人体甲状腺疾患の病態生理ひいてはその本態の解明になんらかの寄与をなすのではなからうかと考えられる。ここにおいて私はこれら ウサギの下垂体副腎系の機能の追究を企図し、尿中 17-KS 総量ならびに分割、17-OHCS, ウロペプシン, ギナドトロピンの測定を行ない、その結果を正常ウサギや正常ウサギに甲末を投与または甲摘を行なつたさいに得られた成績と比較し、一定の成績を得たのでここに報告する次第である。

第 2 章 研究材料および研究方法

第 1 節 研究材料

(1) 対照正常ウサギ

教室で妊娠分娩させて得た正常ウサギおよび生後日数の明らかな正常ウサギを業者より購入して使用した。そのうち、オス 5 例、メス 5 例、計 10 例について生後 50 日の幼若時より成長とともにその推移を追跡した。生後 120 日以後のものについては体重 2~3.5 kg のものについてオス、メス 10 例あて計 20 例について測定した。動物は教室の飼育室において他の実験動物と同一条件で飼育した。すなわち、カラスムギまたはオオムギ、ニンジン、オカラを自由に与えた。しかしキャベツ、サツマイモヅルなど甲状腺腫誘発物質を含むと考えられるものはさけた。妊娠および授乳ウサギや幼若ウサギにはその他に雑草を 1 日 1 回与えた。冬季は暖房により室温を 10°C 以上に保ち、夏季は通風に留意した。子ウサギは多く生れたときはあらかじめ用意したウバウサギに一部移して生後 50 日まで親およびウバウサギとともに飼育した。生後 50 日後には 1 匹づつ飼育箱に入れて飼育した。

採尿時には動物の健康状態に注意し、疾病その他異常所見のあるものはさけた。採尿は教室で作製した採尿箱を使用し、オカラなどの不純物の混入をできるだけさけ、また採尿中はとくにウサギの健康状態に注意

した。採尿は自然の状態で行なうために動物を一定期間採尿箱に飼育し慣れて尿量が一定した時期に行なった。尿中のホルモンの変性を防ぐために尿は直ちに氷室に保存し、できるかぎり速かに測定操作を加えた。夏季はとくにその点に注意した。

(2) 歴代甲末投与子孫 F_1, F_2, F_3, F_4 ウサギ

この材料はつぎのようにして作られた。正常成熟オス、メスウサギに 30mg/kg の甲末すなわちチラジンを水で粥状にして毎日経口投与し、処置開始後 1 カ月以上してから交配し交配後は投与を中止する。このよう

第1表 甲末投与子孫ウサギ系譜(1)

第2表 甲末投与子孫ウサギ系譜(2)

※……倉持：東北医誌，55，357，1957，を参照されたい

() 内数字は交配までの甲末投与日数

にして生れた F_1 ウサギの成熟 (生後180日以上) をまつて同様の処置を行ない F_2 ウサギを得る. 以後同様のことを歴代くりかえして F_3, F_4, F_5, F_6 ウサギを得た. このうち F_3 までは倉持²¹⁾が作製したものであり, 以後は私が山崎⁷⁵⁾, 中島⁴⁶⁾とともに作製したものである. なお私が研究に使用した F_1 は倉持²¹⁾とは別に私が山崎⁷⁵⁾, 中島⁴⁶⁾とともに作製した材料である. これらウサギの系譜は第1表, 第2表に示した.

緒言に述べたようにこれら子孫ウサギではその甲状腺組織所見, 血清 PBI 値, I^{131} 摂取率, 血中コレステロール値などより, 累代的に増強する甲状腺機能亢進傾向がみとめられ, F_3, F_6 に至つて機能亢進像を示すことが明らかにされている. そしてこれらの材料中, 私が下垂体副腎系の機能検査の実験に用いたウサギはつぎの通りである. F_1 ウサギ: SK 101, SK 102, SK 103, SK 104, SK 107, SK 109, F_4 ウサギ: SK 401, SK 402, SK 411, SK 412, SK 413, SK 414, SK 418, F_5 ウサギ: SK 501, SK 504, SK 505, SK 510, SK 514, SK 516, SK 517, F_6 ウサギ: SK 601, SK 602, SK 606, SK 609, SK 610, SK 613, SK 615, SK 616, SK 617 で, すなわち以上 F_1 6例 (オス3例, メス3例), F_4 7例 (オス3例, メス4例), F_5 7例 (オス3例, メス4例), F_6 9例 (オス5例, メス4例) である. これらウサギについて生後120~200日に各例1~3回検査を行なつた. つぎに F_5 オス3例, メス3例計6例 (SK 501, SK 504, SK 505, SK 514, SK 516, SK 517), F_6 オス3例, メス3例計6例 (SK 601, SK 602, SK 610, SK 613, SK 616, SK 617) について生後50日より180~200日前後まで日を追つて検査を行なつた.

(3) 歴代甲摘子孫 F_1, F_4 ウサギ

正常成熟オス, メスウサギに甲摘を行ない, 1カ月以上してから交配し F_1 を得, F_1 が成熟した時に, F_1 のオス, メスに甲摘を行ない1カ月以上してから交配し F_2 を得る. 以後歴代同様のことをくりかえして子孫ウサギを得たのである. F_3 までは入江²⁴⁾が作製したものであり, F_4 は私が山崎⁷⁵⁾とともに作製したものである. 私が研究材料とした F_1 は入江とは別に私が山崎⁷⁵⁾とともに作製したものである. これらウサギの系譜は第3表に示した.

第3表 甲摘子孫ウサギ系譜

※…入江: 東北医誌, 55, 321, 1957を参照されたい

緒言で述べたように, これら子孫ウサギではその甲状腺組織所見, 血清 PBI 値, I^{131} 摂取率, 血中コレステロールなどより累代的に増強する甲状腺機能低下傾向が明らかにされている. 私が下垂体副腎系の機能検査に用いた子孫ウサギはつぎの通りである. すなわち, F_1 ウサギは21021, 21022, 21023, 21024, 21025, F_4 ウサギは24002, 24003, 24004, 24005で, 以上 F_1 5例 (オス4例, メス1例), F_4 4例 (メスのみ4例) である. これについて生後120~200日にそれぞれ1~3回の検査を行なつた.

(4) 甲末投与ウサギ

正常成熟オス, メスウサギおのおの3例について甲末(チラジン)を30mg/kgを水で粥状にして毎日経口的に3カ月間投与し, 処置前より処置開始後3カ月間にわたり日を追って検査を行なった。

(5) 甲摘ウサギ

正常成熟オス, メスウサギおのおの3例に甲摘を行なったものについて, 処置前より処置後3カ月間経過を追って検査を行なった。

第2節 研究方法

現在生体の副腎皮質機能検査法として挙げられるものは多数あるが, 結局尿中あるいは血中の副腎皮質ステロイドホルモン(Corticosteroids)およびその関係物質を定量することが最も妥当かつ鋭敏であるとされる^{14,21,25,39,41)}。よつて私は尿中の17-KS総量ならびに分割, 17-OHCS, ウロペプシンを定量することとした。17-KSは性腺および副腎皮質ホルモンの代謝産物として排泄される中性ステロイドであり, 17-KS分割はさらにそれを詳細分析することによつて副腎皮質機能異常の追究に独自の意義をもつものである。また尿中に排泄されるGlucocorticoidsとして17-OHCSを定量した。ウロペプシンは最近尿中Corticosteroids排泄値と併行した消長を示すことが見出され, 副腎皮質機能の間接的指標として注目されているものである。

さて私の研究対象はウサギであるが, Bush⁷⁾, 三宅⁴¹⁾によつて人体と若干の副腎皮質ホルモン代謝の差異があることが報告されている。すなわち, ウサギでは副腎皮質分泌ホルモンはHydrocortisone (Compound F)が少なくCorticosterone (Compound B)が多いとされているが^{37,59)}, その後さらにBush⁸⁾, Kass²⁷⁾らによつてウサギにACTHを注射することによりComp. Fの分泌量がComp. Bよりも多くなるとの報告があり, 尿中17-OHCSの定量はウサギにも副腎皮質機能検査法として充分応用し得ると考えられる。

またウサギの尿中17-KSについては以前より若干の研究があり, とくに三宅教授^{23,41)}はウサギを含む各種動物について詳細な研究を行なっており, その後鈴木⁶⁷⁾, さらに教室の赤沢¹⁾は種々検討を加えた。17-KS分割についても, 赤沢¹⁾ははじめて研究し, 17-OHCSならびにウロペプシンの定量とともに, ウサギの副腎皮質機能の検索にこれを応用している。私も鈴木, 赤沢の報告にしたがって測定した。

つぎに下垂体のホルモン分泌状態については, まだ確立された検査法に乏しいが, 尿中あるいは血中の下垂体性ホルモンを定量し判断することが妥当と考えられる。最近TSH, ACTHなどの定量法が研究されているがまだ確定的でなく今後の研究にまつ点が多い。それで今回私は, 以前より比較的良好に研究されてきた尿中のゴナドトロピンを定量するにとどめた。もちろん多くのホルモンを分泌する下垂体の機能全般をゴナドトロピンの定量だけで云々することはできないわけである。尿中ゴナドトロピンの定量には以前より行われた生物学的検定法と, 最近Crooke & Butt⁹⁾によつて発表された化学的定量法の二つがある。私は化学的定量法をウサギ尿に応用したのであるが, このような化学的定量法を動物に行なつた報告は福田¹⁰⁾のイヌに関するもの以外には見当たらないようである。

以上, 下垂体前葉におけるゴナドトロピンの分泌状態および副腎皮質機能を知るために私が行なつた検査の種類とそれをえらんだ理由について述べたが, 以下においてそのおのおの測定方法について述べることにする。

(1) ウサギ尿の17-KS総量測定法

A 測定原理

生体の尿中に排泄されるステロイドは50余の多数であるが, ステロイド核の17の位置にケトン基を有する中性ステロイドを通常17-KSと称し睾丸性のTestosterone, 副腎皮質由来のGlucocorticoids代謝産物, および副腎皮質由来のAndrosteroneなどをその成分とするものである。このステロイドの尿中消長を化学的に定量する原理は, 尿中の水溶性17-KS結合物を酸によつて加水分解し, エーテルで抽出後苛性ソーダならびに水でフェノール性17-KSを除去し, ついでアルカリ性の下にm-Dinitrobenzeneを作用させる。活性ケトメチレン基はm-Dinitrobenzeneと赤色のZimmermann反応物質を形成する。これを標準ステロイドと比色定量する。Zimmermann (1935)^{76,77)}の報告以来, 多数の研究がみられるがとくに私の対象とするウ

サギ尿の 17-KS 測定に際しては, Zimmermann 反応呈色干渉物質の除去にとくに留意する必要がある, その点について鈴木⁸⁷⁾, 赤沢⁸⁸⁾は検討の結果, 三宅, 扇谷⁸⁹⁾の方法に準じた方法すなわち Dreker 法¹⁰⁾に準じて粗製尿エキスを作り, Pincus の Micro-Girards 法⁵⁵⁾に準じて非ケトン分割を除き, そのケトン分割について Pearson 法⁵⁴⁾に従い Zimmermann 反応を行ない 530m μ で比色定量した. 私もこの方法によつた.

B 使用試薬

- (1) 濃塩酸
- (2) エチルエーテル
- (3) エチルアルコール
- (4) 1% m-Dinitrobenzene-エタノール溶液
- (5) 10%苛性ソーダ溶液
- (6) 氷酢酸

第1図 尿中 17-KS 測定法

- (7) Girards 試薬
 (8) 濃硫酸
 (9) 8 N 苛性カリ水溶液

C 測定操作

第1図に示した通りである。標準曲線は Dehydroisoandrosterone を用いて作製した。図示した方法によつて得たケトン分割の呈色反応の530m μ における吸光係数を標準曲線に合わせて 17-KS 量 (γ) を知り、48 時間尿量より48時間尿中の 17-KS の排泄値を得た。

(2) ウサギ尿の 17-KS 分割測定法

A 測定原理

尿中 17-KS の主要構成成分は Androsterone, Eticholanolone, Dehydroisoandrosterone などであるが, Hechter & Pincus²⁰, Masuda³⁵, 鈴木³⁶)によれば各分割のステロイド代謝に占める位置はそれぞれ異なり, 各分割は独自の意義をもつものである。故に 17-KS 総量と同時に 17-KS 分割を測定することによつて, 副腎皮質の機能およびそのステロイドホルモン代謝の様相をより詳細に知ることができる。また 17-KS 総量として測定している Zimmermann 反応呈色物質中には副腎皮質および性腺以外のステロイドその他の物質もある程度干渉してくるようであり, とくにウサギについてはその点多少の注意を要する^{38, 41})。よつて Chromatography によつて 17-KS をさらに詳しく分析することは重要な意味をもつものである。実施方法については, 赤沢は Pond³⁸), Edwards⁴¹), 大野³⁹)の方法により Liquid Column Partition Chromatography をウサギ尿の 17-KS 分割測定に応用して好成績を得た。私もこれと同じ方法によつた。

B 使用試薬

- (1) 吸着剤 Brockman の活性アルミナ

- (2) 溶剤

- 1) 精製無水ベンゼン

- 2) 精製無水エタノール

- 3) 溶出プログラム

0.05Vol%エタノール含有ベンゼン30cc (2cc $\times$ 15本)

0.2Vol%エタノール含有ベンゼン30cc (2cc $\times$ 15本)

1.0Vol%エタノール含有ベンゼン20cc (2cc $\times$ 10本)

純エタノール6cc (2cc $\times$ 3本)

- (3) 尿ケトン分割の精製および Zimmermann 反应用試薬 17-KS 総量の項に述べた通りである。

C 測定操作

測定装置として大野の陰圧式³⁹)によつた。実施方法は, 17-KS 総量測定後の尿を用いて 600 γ 相当の尿量よりケトン分割を抽出し, ベンゼン 1 cc に溶解させ, 上記の吸着剤をつめた Column に注入し, まず 0.05 Vol%エタノール含有ベンゼンで 90 mm Hg 陰圧で溶出する。2 cc あて 15 本溶出しついで 0.2 Vol%エタノール含有ベンゼンで 2 cc 15 本, 1 Vol%エタノール含有ベンゼンで 2 cc 10 本, さらに純エタノール 2 cc 3 本, 合計 43 本 86 cc で溶出を完了する。以上の 43 本の試験管中に溶出されたステロイドのベンゼン溶液を 60°C 以下で加温減圧乾固する。17-KS 総量の項で述べた Zimmermann 反応を行ない, 比色定量する。試験管番号を横軸にとり, 17-KS 量 (γ) を縦軸にとれば, つぎの試験管番号に応じてそれぞれ 8 個の分割に分れる。

試験管番号 分割		相当する 17-KS
0.05%エタノール含有 ベンゼン溶出部分	1~5	I Non-alcoholic Steroids 主に β -17-KS の人工産物
	6~10	II i-Androstanol-6-one-17
	11~15	III Dehydroisoandrosterone および Epiandrosterone
0.2%エタノール含有 ベンゼン溶出部分	16~30	IV + V Androsterone および Eticholanolone

1%エタノール含有ベ ンゼン溶出部分	31~35 36~40	Ⅵ……11-Hydroxyandrosterone Ⅶ……11-Hydroxyeticholanolone (11-oxy-17-KS)
純エタノール溶出部分	41~43	Ⅷ……色素および不明のステロイド

このようにして各分割の 17-KS 量 (γ) の総和 (γ) に対する百分率を計算し, 48時間排泄 17-KS 総量から各分割の絶対値を得た。

(3) ウサギ尿の 17-OHCS 測定法

A 測定原理

副腎皮質より分泌されるステロイドホルモン (Corticoids) は, Hydrocortisone, Cortisone などでありいづれも生物学的活性をもつホルモンとしてそのままの形で尿中に排泄される。これらは Glucocorticoids と称されるものであり, これらを化学的に測定すること (Chemocorticoid) は Cortisone, Hydrocortisone の代謝産物である尿中 17-KS の定量と相まって副腎皮質機能の検査法として有力かつ鋭敏なものである。Hydrocortisone, Cortisone は 17,21-dihydroxy-20-keto の化学構造をもつステロイドであり, Porter & Silber (1950)³⁷⁾によって発表されたいわゆる Porter-Silber 反応を応用して定量される。すなわち 17,20-dihydroxy-20-keto の位置に Phenylhydrazine を反応させ 410m μ で最高の吸光度をもつ黄褐色の Bisphenylhydrazone を形成し, これを比色定量する。尿中 17-OHCS 定量法には Porter & Silber の発表以来多くの報告があるが, Reddy ら⁶⁸⁾の方法によると尿よりn-ブタノールで結合型, 遊離型を併せて抽出するのであり, この方法が最も一般的に行なわれてきた。その後 Smith ら⁶⁹⁾はさらに Reddy らの方法に改良を加えた方法を発表した。現在 Corticoid の抽出にn-ブタノールを用いる方法の中では最もすぐれたものとされている。私は Smith 法をウサギに応用し, 三宅教授ら⁴⁹⁾のその後の吟味を参考として測定を行なつた。ウサギ尿中には, Porter-Silber Chromogen が比較的少ないので, 私はとくに測定操作中での Corticoids の損失を少なくすることに留意した。

B 使用試薬

- (1) 0.01N 硫酸
- (2) 18N 硫酸
- (3) 0.1N 苛性ソーダ
- (4) 氷酢酸
- (5) 化学用精製骨炭末
- (6) 東洋濾紙 No. 2
- (7) Phenylhydrazine-硫酸溶液

65mgの塩酸 Phenylhydrazine を濃硫酸1.27 : 水1に稀釈した 硫酸溶液100cc中に完全に溶解させ, 測定直前に調製して使用する。

- (8) 硫酸溶液

濃硫酸1.27 : 水1 (硫酸280cc : 水220cc) で調製する。

- (9) n-ブタノール

最も重要であり, この純度が本反応の死命を制する。反応時のブランク値をできるだけ低くするために, 精製する必要がある。私は鳥井法²⁹⁾を応用して再蒸溜を行ない精製した。

C 測定操作

第2図に示した通りである。採尿時混入物をできるだけさけ, 清澄な尿を得るようにつとめる。測定操作中, 苛性ソーダで洗滌する場合 Corticoid の損失を少なくするため1回のみにとどめた。尿にn-ブタノールを加えてエミュルジョンを作る場合は, n-ブタノールを倍量とし, 計算の時に補正する。またブタノール層が分離しがたい時は, 遠心分離する。標準曲線は Hydrocortisone (Schering) を使用した。回収率は95~99%であつた。ウサギ尿より得た Porter-Silber 反応物質の吸光曲線は人の場合に比し曲線はなだらかなのであるが 410m μ の位置にピークをみとめた。計算は標準曲線より γ /ccを知り, 24時間尿量から24時間尿中排泄量 (γ)

第2図 尿中 17-OHCS 測定法

を得た。

(4) ウサギ尿のウロペプシン測定法

A 測定原理

尿中にペプシン様の酵素が存在することは以前よりみとめられていたが、その後 Mirsky ら³⁷⁾、Gray ら¹⁷⁾によつてウロペプシンは胃壁より血中に分泌されたものが尿中に排泄されることが明らかになった。さらに Gray¹⁸⁾はウロペプシンについて詳細な研究を行ない、ウロペプシンの排泄状態は半自働的に副腎皮質機能に併行して消長することを見出し、さらに Krakauer ら³⁰⁾はウロペプシンと尿中 17-KS、17-OHCS 値はよく併行して増減することを発表して以来、注目をひくに至つた。すなわちウロペプシンの消長は副腎皮質機能の間接的指標として重要な意義をもつようになった。ウロペプシンの測定には現在二方法がある。

(1) 蛋白分解能測定法 (ヘモグロビン法)

Anson & Mirsky ら²⁾によつて発表されたものである。その原理はペプシンをヘモグロビンに作用させてチロジンを遊離させ、生じたチロジンとフェノール試薬を反応させ青色の反応物質を得て比色定量するのである。

(2) 凝乳能測定法

ペプシンが牛乳を凝固させる能力を応用して測定するものであり、West ら²³⁾の方法があるが福住、赤沢¹⁴⁾はさらにこの方法を改めて基質としてクローバー印スキムミルク懸濁液を使用することによつて好成績を得ている。赤沢¹⁴⁾はこの二方法をウサギに応用したが、私もそれに従つて測定を行なつた。

B 使用試薬

1 蛋白分解能測定法

- (1) 3.5N塩酸および0.33N塩酸
- (2) 2.5%酸化ヘモグロビン溶液
- (3) 0.5N苛性ソーダ
- (4) 0.3M三塩化酢酸

(5) Folin-Ciocalteu 試薬

2 凝乳能測定法

- (1) クローバー印スキムミルク (粉乳)
- (2) pH4.9酢酸緩衝液

第3図 ウロペプシン測定法 (ヘモグロビン法)

第4図 ウロペプシン測定法 (凝乳能法)

クローバー印粉乳 10%懸濁液 1 容
 +
 pH4.9酢酸緩衝液 4 容
 +
 5.55%塩化カルシウム加酢酸緩衝液 1 容

(3) 5.55%塩化カルシウム加酢酸緩衝液

(4) 0.5%メチルオレンジ水溶液

(5) 2 N塩酸

C 測定操作

第3図, 第4図に示した通りである。ウサギ尿について測定する場合, ヘモグロビン法ではブランク値の高い場合は尿の透析を必要とすることがあると赤沢は述べている。

(5) ウサギ尿のゴナドトロピン測定法

A 測定原理

ゴナドトロピンに関する研究はかなり以前より進められており, 他の脳下垂体ホルモンがまだ不明の点が多いのにくらべて, その生物学的特性, 抽出法, 物理化学的性状などは現在非常に明らかにされている^{47, 69)}。動物のゴナドトロピンについても研究されており, *Thimann*⁶⁹⁾によるとゴナドトロピンの化学的組成は人とはほとんど同様であり, 数種のアミノ酸とマンノースおよびグルコサミンより成る糖蛋白であるといわれる。

さて尿中に排泄されるゴナドトロピンの定量法については現在までその生物学的特性を応用した生物学的定量法が多く行なわれてきた。尿より抽出したゴナドトロピンを幼若雌性マウスに注射し, マウス子宮重量の増加度をもつて定量するものであるが, 検定に使用する材料が動物であることから, 生物学的検定法一般に通ずる難点として完全に一定の条件が得難いことが挙げられる^{36, 52)}。ゴナドトロピンの化学的組成が明らかになった現在, 化学的定量法が期待されていたが, 1954年 *Crooke & Butt*⁹⁾によつて *Column Chromatography* を応用した方法が発表された。この方法の特徴は, ゴナドトロピンを濾胞刺激ホルモン (FSH) と黄体形成ホルモン (LH) に分離定量できることである。これは生物学的定量法では不可能である。ゴナドトロピンは明瞭な生物学的活性をもつホルモンであり, 化学的に定量した値が生物学的活性を示すホルモンの量の消長と一致して増減することが最も重要なことであるが, *Crooke* ら⁹⁾, 大橋および東条⁵²⁾, 梶原³⁶⁾は両者はよく一致して増減することをみとめている。

化学的定量法は抽出されたゴナドトロピンを *Column Chromatography* によつて FSH, LH に分け, *Rimington* 法⁷³⁾によつて *Orcinol* とゴナドトロピンの組成の一部をなす糖質を反応させ, 赤色の *Orcinol* 反応物質を比色定量するものである。ウサギ尿にこの方法を用いた報告は見当たらないが, 私は化学的定量法をウサギに応用し, またその生物学的活性についても若干の検定を行なつた。

B 使用試薬

(1) 20%カオリン懸濁液

Bradbury 法⁹⁾によつて尿よりゴナドトロピンを抽出するさいに使用するが, カオリンは1 N塩酸でよく洗い溜水で洗滌後乾燥して使用する。

(2) 1 Nアンモニア溶液

(3) 氷酢酸

(4) 95%エタノール

(5) アセトン

(6) 生理的食塩水

(7) 燐酸三カルシウム

Swingle & Tiselius 法⁶⁸⁾によつて調製する。

Chromatography の吸着剤として使用する。

(8) Hyflo-Super-Cel (Johns Manville 製)

(7)と混合して吸着剤とする。

(9) 0.002M第二燐酸ソーダ溶液

(10) 0.02M第三燐酸ソーダ溶液

(11) 80Vol%硫酸溶液

(12) Orcinol 試薬

30Vol%硫酸溶液に1.6%の割合にOrcinol試薬を完全に溶解して使用する。反応を行なう度毎に調製する。

C 測定操作

Crooke & Butt⁹⁾, 大橋および東条³²⁾の方法を参考として第5図に示す Column を使用した。測定操作は第5図, 第6図に示す通りである。標準物質としては現在まだ純粋な FSH, LH が得られないため, 葡萄糖を標準として標準曲線を作製した。これから, 尿より抽出したギナドトロピンの Orcinol 反応物質の γ 量を知り, 24時間尿量から24時間排泄値を γ as Glucose として示した。すなわちこれはギナドトロピンの絶対

第5図 尿中ギナドトロピン定量法 (化学的定量法)

ギナドトロピンを1ccの生食水に溶解し, 左に示すクロマト柱に流し込み, 吸着せしめる

0.002M第1 磷酸ソーダ溶液15ccを流入し溶出する。これをGAとする

0.02M第2 磷酸ソーダ溶液5ccを流入し溶出する。これをGBとする

GA, GB* 各々の溶出液より1cc宛とり, Orcinol 反応に供する

検体1cc+1.6% Orcinol 溶液1cc+80 vol %硫酸3cc

80°C30分間反応さす

420m μ にて比色

(計算)

単位: γ as Glucose/24時間

(註) * GA, GB はそれぞれ FSH, LH と同じものである。

計算は Glucose 標準曲線より γ /ccを知り, 溶出液量より原尿 100 cc分の量を計算し, それより更に24時間尿中排泄量が得られる。

第6図 尿中ギナドトロピン抽出法

量を示すのではなく、相対的な意味をもつものである。

ウサギ尿より抽出されたゴナドトロピンの Orcinol 反応物質の吸光曲線は第7図の通りであり、FSH, LH いずれも420m μ で最高吸光度を示している。このことより、ウサギ尿より抽出されたゴナドトロピンは Orcinol と糖反応を起こしていることが察知できる。また抽出されたゴナドトロピンの生物学的作用をマウス子宮重量法⁶²⁾によつて証明することができた。FSH, LH についても三宅⁴⁴⁾の方法により、それぞれの作用があることを確認することができた。

第7図 ウサギ尿より抽出分離した FSH, LH の Orcinol 反応吸光曲線

第3章 測定成績

第1節 対照正常ウサギ (第4表, 第5表)

(1) 尿中 17-KS 総量測定成績

正常成熟オスウサギの48時間尿について測定した結果は第4表に示したように、オス10例平均値は $2.39 \pm 0.08 \text{ mg/48時間}$ 、メス10例平均値は $2.25 \pm 0.08 \text{ mg/48時間}$ である。また、オス、メスおのおの5例について生後50日の幼若時より経過を追つて測定したがその結果は第5表に示したように、生後50日でほぼ成熟時の値の1/3を示し、生後70~80日で1/2となり、生後120日以後は成熟時の値を示している。生後70日までオス、メスの間に差はみられず、また尿量と 17-KS 値の間に一定の関係はない。

(2) 尿中 17-KS 分割測定成績

正常成熟ウサギの 17-KS 分割は第4表に示したように8分割に分かれ、オス、メスの間に分割像に若干の差がみとめられる。たとえばⅣ+Ⅴ分割はオス $1.15 \pm 0.01 \text{ mg/48時間}$ 、メス $0.74 \pm 0.05 \text{ mg/48時間}$ である。また生後50日より経過を追つて測定したが、第5表に示したように生後90日よりオスのⅣ+Ⅴ分割がメスのそれよりも高値を示している。また生後120日以後において成熟時の分割像に一致することがみとめられる。

(3) 尿中 17-OHCS 測定成績

正常成熟ウサギの尿中 17-OHCS は、オス10例平均値は $316 \pm 27.82 \gamma/24時間$ 、メス10例平均値は $292.8 \pm 33.94 \gamma/24時間$ である。尿量と尿中 17-OHCS の間には関係はみとめられない。またオス、メスおのおの5例について生後50日より経過を追つて測定した結果は、第5表に示したように生後50日で成熟時の1/3の値であり、生後90日でほぼ1/2となり、生後120日以後で成熟時の値となる。

(4) 尿中ウロペプシン測定成績

第4表 正常成熟ウサギの尿中 17-KS 総量, 17-KS 分割, 17-OHCS, ウロペブシン, ギナドトロピン排泄値 (雌雄各10例平均値)

	17-KS 総量 (mg/48h)	17-KS 分割 (mg/48h)							17- OHCS (γ /24h)	ウロペブシン (γ /24h)		ギナドトロピン (γ /24h)	
		I	II	III	IV+V	VI	VII	VIII		凝乳能 (mg)	蛋白 分解能 (単位)	FSH	LH
成熟♂	2.39 ± 0.08	0.11 ± 0.04	0.17 ± 0.04	0.26 ± 0.05	1.15 ± 0.01	0.36 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.16 ± 0.04	316 ± 27.82	0.90 ± 0.27	97 ± 26	69.7 ± 2.94	19.7 ± 2.45
成熟♀	2.25 ± 0.08	0.10 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.38 ± 0.04	0.74 ± 0.05	0.46 ± 0.03	0.15 ± 0.04	0.26 ± 0.06	292.8 ± 33.94	0.96 ± 0.14	100 ± 32	66.4 ± 4.59	21.1 ± 2.59

第5表 正常幼若ウサギの尿中 17-KS 総量, 17-KS 分割, 17-OHCS, ウロペブシン, ギナドトロピン排泄値 (雌雄各5例平均値)

生後50日	♂	0.814	0.10	0.13	0.014	0.25	0.24	0.03	0.05	110	0.15	17	20	8.3
	♀	0.819	0.094	0.136	0.01	0.255	0.24	0.04	0.044	100	0.16	16	20	8.0
60日	♂	0.89								115	0.21	22	21	8.0
	♀	0.91								110	0.18	20	21	8.3
70日	♂	1.07	0.11	0.14	0.16	0.33	0.25	0.04	0.04	120	0.28	30	29.3	10.2
	♀	1.09	0.11	0.14	0.16	0.33	0.25	0.05	0.05	120	0.27	30	28.0	10.0
80日	♂	1.32								130	0.37	38	29	10.5
	♀	1.18								136	0.35	40	30.5	11.0
90日	♂	1.44	0.106	0.14	0.23	0.556	0.25	0.07	0.09	155	0.45	46	32	11.8
	♀	1.24	0.08	0.14	0.23	0.376	0.26	0.10	0.06	160	0.46	50	31.5	11.0
100日	♂	1.86	0.11	0.17	0.25	0.77	0.32	0.12	0.12	210	0.48	50	51	19.5
	♀	1.61	0.10	0.15	0.28	0.48	0.33	0.14	0.13	184	0.47	49	52	20.0
110日	♂	2.16								280	0.70	62	60.3	20.2
	♀	1.99								260	0.56	65	60	22.3
120日	♂	2.40	0.13	0.17	0.25	1.15	0.36	0.17	0.16	321	0.87	95	69.6	19.2
	♀	2.23	0.10	0.16	0.374	0.73	0.45	0.164	0.25	294	0.83	94	63.2	22.0
130日	♂	2.39								315	0.90	97	68.0	20.0
	♀	2.20								300	0.96	104	66.3	24.0
150日	♂	2.39	0.12	0.17	0.26	1.15	0.35	0.18	0.16	310	0.91	99	72.0	21.0
	♀	2.20	0.09	0.16	0.36	0.71	0.44	0.16	0.28	316	0.93	100	65.2	22.5
180日	♂	2.43								322	0.88	98	70.5	19.0
	♀	2.23								310	0.90	94	63.0	19.0
210日	♂	2.41	0.12	0.18	0.25	1.15	0.36	0.17	0.18	317	0.87	83	68.0	18.0
	♀	2.23	0.10	0.17	0.37	0.73	0.43	0.17	0.26	285	0.89	80	68.0	21.0
300日	♂	2.42	0.13	0.166	0.25	1.156	0.35	0.20	0.17	305	0.70	86	69.0	18.5
	♀	2.21	0.11	0.17	0.35	0.70	0.46	0.17	0.25	297	0.80	92	67.2	17.0

正常成熟ウサギの尿中ウロペブシンは、凝乳能法でオス10例平均値は $0.90 \pm 0.27 \text{mg}/24 \text{時間}$ 、メス10例平均値は $0.96 \pm 0.14 \text{mg}/24 \text{時間}$ 、蛋白分解能法ではオス10例平均値は $97 \pm 26 \text{単位}/24 \text{時間}$ 、メス10例平均値は $100 \pm 32 \text{単位}/24 \text{時間}$ である。オス、メスおのおの5例について生後50日より測定した結果、第5表に示した

ように生後50日より120日の間で成長とともに著明な増量を示している。ウサギ尿中ウロベプシンはすでに述べた 17-KS, 17-OHCS とよく一致した消長を示しており, Corticoids 分泌状態の間接的指標となり得ることが以上の成績からも理解される。

(5) 尿中ゴナドトロピン測定成績

正常成熟ウサギの尿中ゴナドトロピンは, オス10例平均値は FSH が $69.7 \pm 2.94\gamma/24$ 時間, LH が $19.7 \pm 2.45\gamma/24$ 時間, メス10例平均値は FSH が $66.4 \pm 4.59\gamma/24$ 時間, LH が $21.1 \pm 2.59\gamma/24$ 時間である。オスはメスより FSH は若干高い値を示すようである。尿量とゴナドトロピンの間には関係はみとめられない。つぎにオス, メスおのこの5例について生後50日より経過を追って測定した結果は第5表に示したように生後

第6表 甲末投与子孫ウサギの尿中 17-KS 総量, 17-KS 分割, 17-OHCS, ウロベプシン, ゴナドトロピン排泄値 (平均値)

ウサギ 種類	ウサギ 番号	17-KS 総量 (mg/28h)	17-KS 分割 (mg/48h)								17- OHCS ($\gamma/24h$)	ウロベプシン		ゴナドトロピン ($\gamma/24h$)	
			I	II	III	IV+V	VI	VII	VIII	凝乳能 (mg/24h)		蛋白 分解能	FSH	LH	
F ₁	♂	SK103 2.88 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.18 ± 0.03	0.26 ± 0.06	1.14 ± 0.03	0.66 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.24 ± 0.05	388.2 ± 5.0	2.79 ± 0.11	289 ± 9.16	70.6 ± 2.20	23.6 ± 1.18	
	♀	SK107	0.11 ± 0.04	0.16 ± 0.03	0.37 ± 0.02	0.75 ± 0.04	0.74 ± 0.03	0.26 ± 0.01	0.21 ± 0.06	376.2 ± 3.3	3.25 ± 0.41	360 ± 33.05	78.9 ± 3.46	26.1 ± 3.45	
		SK102	0.11 ± 0.06	0.17 ± 0.05	0.26 ± 0.05	1.14 ± 0.05	0.88 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.27 ± 0.07	488.6 ± 5.3	10.49 ± 0.99	1077 ± 72.26	141.3 ± 10.15	30.8 ± 2.90	
		SK412	0.11 ± 0.07	0.14 ± 0.04	0.34 ± 0.03	0.75 ± 0.06	0.86 ± 0.03	0.41 ± 0.01	0.25 ± 0.06	478.2 ± 6.6	9.00 ± 0.66	1037 ± 127.09	142.9 ± 7.07	35.9 ± 2.50	
F ₄	♂	SK414 3.67 ± 0.02	0.12 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.30 ± 0.05	1.29 ± 0.02	0.92 ± 0.04	0.60 ± 0.02	0.24 ± 0.07	582.9 ± 14.1	15.7 ± 1.26	1535 ± 112.2	180.0 ± 8.25	30.7 ± 2.65	
	♀	SK516	0.10 ± 0.07	0.17 ± 0.01	0.39 ± 0.03	0.73 ± 0.03	0.91 ± 0.03	0.68 ± 0.04	0.29 ± 0.05	578.5 ± 14.07	15.5 ± 0.76	1691 ± 162.4	187.3 ± 9.95	33.2 ± 3.74	
		SK501	0.12 ± 0.08	0.21 ± 0.04	0.32 ± 0.05	1.31 ± 0.01	1.05 ± 0.04	0.69 ± 0.07	0.24 ± 0.04	771.6 ± 14.45	19.6 ± 0.905	2020 ± 99.74	230.0 ± 8.00	60.7 ± 4.80	
		SK610	0.12 ± 0.13	0.20 ± 0.03	0.41 ± 0.04	0.81 ± 0.02	1.11 ± 0.06	0.82 ± 0.07	0.33 ± 0.05	792.5 ± 16.1	20.6 ± 1.45	1867 ± 92.86	230.4 ± 16.91	59.2 ± 3.40	

50日で成熟時のほぼ1/3の値を示し, 90日前後において急激に増加し, 生後120日で成熟時の値となり, その後も同様の値を示している。

第2節 歴代甲末投与子孫ウサギ (F_1, F_4, F_5, F_6)

1 成熟時の測定成績 (F_1, F_4, F_5, F_6) (第6表)

(1) 尿中 17-KS 総量測定成績

F_1 ではオス3例平均値は $2.88 \pm 0.03 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス3例平均値は $2.60 \pm 0.04 \text{mg}/48 \text{時間}$, F_4 ではオス3例平均値は $3.17 \pm 0.06 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス4例平均値は $2.86 \pm 0.07 \text{mg}/48 \text{時間}$, F_5 ではオス3例平均値は $3.67 \pm 0.02 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス4例平均値は $3.27 \pm 0.07 \text{mg}/48 \text{時間}$, F_6 ではオス5例平均値は $3.94 \pm 0.08 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス4例平均値は $3.80 \pm 0.13 \text{mg}/48 \text{時間}$ である。すなわちオス, メスとも累代的な増量を示している。

(2) 尿中 17-KS 分劃測定成績

各代を通じてⅥ, Ⅶ分劃 (11-oxy-17-KS) に変化がみられる。その他の分劃にはとくに増減はみられない。 F_1 のⅥ分劃はオス3例平均値 $0.66 \pm 0.02 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス3例平均値 $0.74 \pm 0.01 \text{mg}/48 \text{時間}$, Ⅶ分劃はオス3例平均値 $0.30 \pm 0.01 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス3例平均値 $0.26 \pm 0.01 \text{mg}/48 \text{時間}$ である。 F_4 はⅥ分劃でオス3例平均値は $0.88 \pm 0.03 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス4例平均値は $0.86 \pm 0.03 \text{mg}/48 \text{時間}$, Ⅶ分劃はオス3例平均値 $0.34 \pm 0.02 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス4例平均値 $0.41 \pm 0.01 \text{mg}/48 \text{時間}$ である。 F_5 ではⅥ分劃は, オス3例平均値 $0.92 \pm 0.04 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス4例平均値 $0.91 \pm 0.03 \text{mg}/48 \text{時間}$, Ⅶ分劃はオス3例平均値 $0.60 \pm 0.02 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス4例平均値 $0.68 \pm 0.04 \text{mg}/48 \text{時間}$ である。 F_6 は, Ⅵ分劃でオス5例平均値は $1.05 \pm 0.04 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス4例平均値は $1.11 \pm 0.06 \text{mg}/48 \text{時間}$, Ⅶ分劃オス5例平均値は $0.69 \pm 0.07 \text{mg}/48 \text{時間}$, メス4例平均値は $0.82 \pm 0.07 \text{mg}/48 \text{時間}$ である。以上よりⅥ, Ⅶ分劃はオス, メスいずれも累代的に増量していることがみとめられる。

(3) 尿中 17-OHCS 測定成績

F_1 はオス3例平均値 $388.2 \pm 5.0 \gamma/24 \text{時間}$, メス3例平均値 $376.2 \pm 3.3 \gamma/24 \text{時間}$, F_4 はオス3例平均値 $488.6 \pm 5.3 \gamma/24 \text{時間}$, メス4例平均値 $478.2 \pm 6.6 \gamma/24 \text{時間}$, F_5 はオス3例平均値 $582.9 \pm 14.1 \gamma/24 \text{時間}$, メス4例平均値 $578.5 \pm 14.0 \gamma/24 \text{時間}$, F_6 はオス5例平均値 $771.6 \pm 14.45 \gamma/24 \text{時間}$, メス4例平均値 $792.5 \pm 16.1 \gamma/24 \text{時間}$ であり, オス, メスいずれも累代的に増加してゆくのがみられる。

(4) 尿中ウロペプシン測定成績

F_1 では凝乳能法でオス3例平均値は $2.79 \pm 0.11 \text{mg}/24 \text{時間}$, メス3例平均値は $3.25 \pm 0.41 \text{mg}/24 \text{時間}$, 蛋白分解能法でオス3例平均値は $289 \pm 9.16 \text{単位}/24 \text{時間}$, メス3例平均値は $360 \pm 33.05 \text{単位}/24 \text{時間}$ である。 F_4 では凝乳能法でオス3例平均値は $10.49 \pm 0.99 \text{mg}/24 \text{時間}$, メス4例平均値は $9.00 \pm 0.66 \text{mg}/24 \text{時間}$, 蛋白分解能法でオス3例平均値は $1077 \pm 72.26 \text{単位}/24 \text{時間}$, メス4例平均値は $1037 \pm 127.09 \text{単位}/24 \text{時間}$ である。 F_5 では凝乳能法でオス3例平均値は $15.7 \pm 1.26 \text{mg}/24 \text{時間}$, メス4例平均値は $15.5 \pm 0.76 \text{mg}/24 \text{時間}$, 蛋白分解能法でオス3例平均値は $1535.5 \pm 112.2 \text{単位}/24 \text{時間}$, メス4例平均値は $1691 \pm 162.4 \text{単位}/24 \text{時間}$ である。 F_6 は凝乳能法でオス5例平均値は $16.6 \pm 0.905 \text{mg}/24 \text{時間}$, メス4例平均値は $20.6 \pm 1.45 \text{mg}/24 \text{時間}$, 蛋白分解能法でオス5例平均値は $2020 \pm 99.74 \text{単位}/24 \text{時間}$, メス4例平均値は $1867 \pm 92.86 \text{単位}/24 \text{時間}$ である。以上の成績より凝乳能法, 蛋白分解能法のいずれも, オス, メスともに累代的に増加していることがわかる。

(5) 尿中ゴナドトロピン測定成績

F_1 で, オス3例平均値は FSH が $70.6 \pm 2.20 \gamma/24 \text{時間}$, LH は $23.6 \pm 1.18 \gamma/24 \text{時間}$, メス3例平均値は FSH が $78.9 \pm 3.46 \gamma/24 \text{時間}$, LH は $26.1 \pm 3.45 \gamma/24 \text{時間}$ である。 F_4 はオス3例平均値は FSH が $141.3 \pm 10.15 \gamma/24 \text{時間}$, LH が $30.8 \pm 2.90 \gamma/24 \text{時間}$, メス4例平均値は FSH が $142.9 \pm 7.07 \gamma/24 \text{時間}$, LH は $35.9 \pm 2.50 \gamma/24 \text{時間}$ である。 F_5 はオス3例平均値は FSH が $180 \pm 8.25 \gamma/24 \text{時間}$, LH は $30.7 \pm 2.65 \gamma/24 \text{時間}$, メス4例平均値は FSH が $187.3 \pm 9.95 \gamma/24 \text{時間}$, LH は $33.2 \pm 3.74 \gamma/24 \text{時間}$ である。 F_6 はオス5例平均値は FSH が $230.0 \pm 8.0 \gamma/24 \text{時間}$, LH は $60.7 \pm 4.80 \gamma/24 \text{時間}$, メス4例平均値は FSH が $230.4 \pm 16.91 \gamma/24$

時間, LH は 59.2 ± 3.40 /24時間である.

以上から, FSH, LH いずれもオス, メスともに累加的に増加していることがわかる.

2 F_5 , F_6 ウサギの生後日数による変動 (第7, 8表, 第8, 9図)

各代ともオス, メス3例ずつをとり, 生後50日より測定した.

(1) 尿中 17-KS 総量測定成績

F_5 は生後50日ですでに対照正常ウサギの生後50日の値より増量し, この増量は成長とともにさらに著明となり生後120日前後において両者の差は最も大きくなる. また生後120日前後において F_5 の成熟時の値に一致

第7表 甲末投与学孫 F_5 ウサギの生後日数と尿中 17-KS 総量, 17-KS 分割, 17-OHCS, ウロペプシン, ギナドトロピン排泄値 (平均値)

生後 日数 (日)	性	17-KS 総量 (mg/48h)	17-KS 分割							17- OHCS (γ /24h)	ウロペプミン (/24h)		ギナドトロピン (γ /24h)	
			I	II	III	IV+V	VI	VII	VIII		凝乳能 (mg)	蛋白質 分解能 (nmit)	FSH	LH
50	♂	0.90	0.08	0.13	0.02	0.26	0.28	0.08	0.05	115	0.24	20	20	8.3
	♀	0.84	0.07	0.13	0.01	0.25	0.28	0.06	0.04	106	0.27	17	21.0	8.0
60	♂	0.91								115.3	0.26	25	26.5	10.2
	♀	0.90								116	0.27	20	26.0	11.0
70	♂	1.26	0.10	0.15	0.18	0.33	0.35	0.10	0.05	126	0.35	42.0	39.0	16.0
	♀	1.25	0.11	0.14	0.17	0.34	0.34	0.09	0.06	129	0.30	40.5	37.6	15.2
80	♂	1.36								137	1.20	59.0	42.0	18.2
	♀	1.28								139	1.10	66.2	39.6	17.0
90	♂	1.79	0.11	0.14	0.24	0.57	0.40	0.23	0.10	172	3.44	300	74.0	22.0
	♀	1.55	0.10	0.15	0.23	0.37	0.39	0.22	0.09	170	3.10	256	80.2	21.0
100	♂	2.34	0.11	0.17	0.26	0.79	0.60	0.29	0.12	285	6.0	586	136.0	23.0
	♀	2.11	0.11	0.15	0.30	0.49	0.66	0.27	0.13	305	6.2	472	152.2	21.5
110	♂	3.10								420	12.0	820	162.2	25.5
	♀	3.09								412	12.4	910	170.0	27.0
120	♂	3.72	0.12	0.21	0.32	1.28	0.90	0.62	0.27	580.2	15.0	1430	182.0	30.0
	♀	3.35	0.09	0.21	0.40	0.80	0.97	0.60	0.28	578.0	15.5	1650	187.3	33.0
130	♂	3.70								580.0	15.6	1500	190	31.0
	♀	3.31								581.0	16.0	1620	188.0	32.5
150	♂	3.68	0.10	0.20	0.30	1.30	0.93	0.60	0.25	572.1	14.9	1410	191	32.0
	♀	3.25	0.08	0.15	0.35	0.71	0.88	0.84	0.24	570.0	15.0	1510	193.5	31.5
180	♂	3.70								570	14.0	1400	190	33.0
	♀	3.22								572	16.0	1520	193.0	30.0
210	♂	3.66	0.11	0.20	0.30	1.27	0.90	0.60	0.28	576	15.1	1510	192.0	32.0
	♀	3.26	0.09	0.15	0.35	0.71	0.89	0.83	0.24	560	15.1	1480	189.2	33.5
300	♂	3.67	0.12	0.20	0.30	1.27	0.90	0.61	0.27	581.0	14.0	1470	195.0	30.1
	♀	3.30	0.12	0.18	0.47	0.74	0.90	0.55	0.34	562.0	14.2	1300	182.0	35.5

註: ♂ SK514, SK516, SK517, ♀ SK501, SK504, SK505 各3例の平均値を示した.

第8表 甲末投与子孫F₆ウサギの生後日数と尿中 17-KS 総量, 17-KS 分割, 17-OHCS, ウロベプシン, ギナドトロピン排泄値 (平均値)

生後 日数 (日)	性	17-KS 総量 (mg/48h)	17-KS 分割							17- OHCS (γ /24h)	ウロベプシン (/24h)		ギナドトロピ ン (γ /24h)	
			I	II	III	IV+V	VI	VII	VIII		凝乳能 (mg)	蛋白 分解能 (nnt)	FSH	LH
50	♂	0.92	0.08	0.13	0.03	0.26	0.29	0.08	0.05	115	0.25	20	20	8.5
	♀	0.84	0.07	0.12	0.01	0.25	0.28	0.07	0.04	105	0.28	15	21.0	8.2
60	♂	0.93								120	0.30	30	26.0	11.0
	♀	0.91								121.2	0.41	27	25.7	11.0
70	♂	1.28	0.10	0.15	0.17	0.33	0.37	0.12	0.04	130	0.70	50	42	15.0
	♀	1.34	0.11	0.14	0.18	0.35	0.39	0.10	0.07	142	0.65	54.0	40.0	17.0
80	♂	1.50								180	1.51	82	81.0	20.0
	♀	1.42								172	2.00	95	85.2	21.1
90	♂	1.95	0.11	0.15	0.25	0.59	0.50	0.25	0.10	210	4.01	250	102.1	23.0
	♀	1.67	0.11	0.15	0.23	0.37	0.41	0.30	0.10	190	5.21	310	110.0	25.5
100	♂	2.53	0.12	0.18	0.26	0.80	0.70	0.35	0.12	312	7.90	630	166.2	26.0
	♀	2.34	0.11	0.16	0.31	0.50	0.72	0.40	0.14	287	8.00	570	170.0	29.0
110	♂	3.40								450	17.00	1100	210.0	35.0
	♀	3.36								510	15.50	1200	191.0	47.2
120	♂	4.05	0.12	0.21	0.31	1.31	1.15	0.70	0.25	782.0	21.0	2100	238.0	60.0
	♀	3.84	0.13	0.20	0.42	0.82	1.10	0.83	0.34	790.0	20.1	1920	241.0	59.0
130	♂	3.91								750.6	19.0	2000	240.2	68.5
	♀	3.51								766	18.5	1790	250	62.0
150	♂	3.97	0.13	0.20	0.33	1.29	1.10	0.67	0.25	765	21.0	2200	235.6	52.0
	♀	3.78	0.10	0.20	0.41	0.80	1.10	0.83	0.34	780	19.0	1900	250.0	63.5
180	♂	3.89								800	19.8	1980	240	51.0
	♀	3.67								815	20.3	1950	260	60.0
210	♂	4.00	0.13	0.22	0.32	1.30	1.00	0.69	0.24	780	20.6	2050	250	62.0
	♀	3.78	0.10	0.20	0.41	0.80	1.10	0.83	0.34	790.2	21	1830	231	50.0
230	♂	3.83	0.12	0.21	0.30	1.30	0.99	0.68	0.23	762	20	1950	235	50.0
	♀	3.52	0.12	0.19	0.40	0.80	1.00	0.71	0.30	767	19	1790	232.1	53.5

註: ♂ SK602, SK610, SK613, ♀ SK601, SK616, SK617 各3例の平均値を示した。

し、その後も増量は維持されている。

F₆ではF₅よりさらに増量は著しく、それは生後50日より明らかにみとめられる。

以上の変化はオス、メスとも同様の傾向を示している。

(2) 尿中 17-KS 分割測定成績

F₅では生後50日より対照ウサギにくらべてⅥ, Ⅶ分割の増量がみられ、成長とともにさらに増量は著明になり生後100日前後において急激に増加し、120日頃に成熟時の値となり、その後も増量を維持しているが、生後200日前後においてやや減少の傾向を示すものもみられた。

第8図 甲末投与子孫 F_5 , F_6 ウサギの生後日数と尿中 17-KS, 17-OHCS, ギナドトロピンの変動

F_6 は F_5 に比し生後70日よりⅣ, Ⅴ分割の増加を示し, その後も常に F_6 は F_5 より高値を示している.

以上の変化はオス, メスとも同様の傾向を示している.

(3) 尿中 17-OHCS 測定成績

F_5 , F_6 ともに生後90日より対照に比し増加し, 生後120日前後に成熟時の値となり以後もその値を維持している. また F_6 は F_5 よりも常に増加の程度が大である. 長期間観察したものでは, 生後200日頃やや減少の傾向を示すものもみられた.

以上の成績は, オス, メスとも同一の傾向を示している.

(4) 尿中ウロペプシン測定成績

F_5 , F_6 ともに生後50日より対照に比し増量を示し生後90日前後に急激に増加し, 生後120日頃に成熟時の値に達しその後も増量を維持している. F_5 は F_6 に比し全過程において増加はより著明である.

以上の変化はオス, メスとも同様の傾向を示している.

(5) 尿中ギナドトロピン測定成績

F_5 , F_6 ともに生後50日では対照に比しとくに変化をみないが, 生後70日頃より急激に増量を示すのがみられる. F_5 は生後80日で対照の1.5倍に増加し, 90日で2倍となり生後120日では2.6倍となり成熟時の値に達しその後も増量を維持している. F_6 では生後70日で対照の1.5倍となり, 80日では2.8倍となり, 以後はさらに増量し, 生後120日以後には対照の3倍の高値を示し, 以後もその値を維持している. すなわち F_5 , F_6 は

第9図 甲末投与子孫 F_5 , F_6 ウサギの生後日数と 17-KS 分割の変動

生後70~90日の時期に急激に尿中ギナドトロピン排泄量を増加し、かつ F_6 は F_5 よりもより早期に増量を示している。以上はオス、メスとも同様の傾向を示している。この成績を 17-KS, 17-OHCS, ウロペプシンの成績と比べてみると、尿中ギナドトロピンは上記の副腎皮質ホルモンおよびその関係物質よりもやや生後日数の早い時期に増量が著明になることがうかがわれる。これはとくに F_6 において明らかである。また生後120日以後の経過をみると尿中ギナドトロピンは生後200日前後まで若干の増加を示すようであるが、副腎皮質ホルモンおよび関係物質の尿中排泄量にはそのようなことはみられず、むしろ中には経過とともにやや減少してゆく傾向を示すものもみられた。

第3節 歴代甲摘子孫ウサギ (F_3 , F_4) (第9表)

成熟時の測定成績はつぎのようである。

(1) 尿中 17-KS 総量測定成績

F_3 は、オス4例平均値は $2.20 \pm 0.06 \text{ mg/48時間}$ 、メス1例の測定値は 2.01 mg/48時間 、 F_4 はメス4例平均値は $1.82 \pm 0.06 \text{ mg/48時間}$ である。すなわち各代とも対照より減少し、かつ累代減少してゆく傾向がみられる。

(2) 尿中 17-KS 分割測定成績

各代ともVI, VII分割は対照より減少している。その他の分割にはとくに変化をみとめない。VI分割では、

第9表 甲摘子孫ウサギの尿中 17-KS 総量, 17-KS 分割, 17-OHCS, ウロベプシン, ギナドトロピン排泄値 (平均値)

ウサギ 種 類		ウサギ 番 号	17-KS 総量 (mg/48h)	17-KS 分割 (mg/48h)								17- OHCS (γ /24h)	ウロベプシン ギナドトロピ (/24h) ン (γ /24h)			
				I	II	III	IV + V	VI	VII	VIII	凝乳能 (mg)		蛋 白 分 解 能 (unit)	FSH	LH	
F ₁	♂	21021 21022 21023 21025	2.20 ± 0.06	0.11 ± 0.04	0.16 ± 0.02	0.26 ± 0.02	1.14 ± 0.01	0.24 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.16 ± 0.05	270.2 ± 7.04	0.57 ± 0.03	75.1 ± 5.52	63.0 ± 2.60	18.0 ± 2.10	
	♀	21024	2.01	0.11	0.15	0.26	0.82	0.34	0.09	0.24	286.1	0.69	76	64.2	20.8	
	♂															
	♀	24002 24003 24004 24005	1.82 ± 0.06	0.09 ± 0.03	0.14 ± 0.04	0.36 ± 0.05	0.73 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.24 ± 0.04	138.7 ± 29.74	0.34 ± 0.05	32.4 ± 8.5	60.4 ± 3.15	15.1 ± 2.00	

F₁ オス 4 例平均値は $0.24 \pm 0.02 \text{ mg/48時間}$, メス 1 例測定値は 0.34 mg/48時間 , F₄ ではメス 4 例平均値は $0.22 \pm 0.03 \text{ mg/48時間}$ である. VII 分割は F₁ オス 4 例平均値は $0.13 \pm 0.02 \text{ mg/48時間}$, メス 1 例測定値は 0.09 mg/48時間 , F₄ メス 4 例平均値は $0.04 \pm 0.01 \text{ mg/48時間}$ である. すなわち累代的に VI, VII 分割は減少してゆく傾向がみられる.

(3) 尿中 17-OHCS 測定成績

F₁ オス 4 例平均値は $270.2 \pm 7.04 \gamma/24時間$, メス 1 例測定値は $286.1 \gamma/24時間$, F₄ メス 4 例平均値は $138.7 \pm 29.74 \gamma/24時間$ である. すなわち累代減少の傾向がみられる.

(4) 尿中ウロベプシン

凝乳能法では, F₁ オス 4 例平均値は $0.57 \pm 0.03 \text{ mg/24時間}$, メス 1 例測定値は 0.69 mg/24時間 , F₄ メス 4 例平均値は $0.34 \pm 0.05 \text{ mg/24時間}$ である. 蛋白分解能法では, F₁ オス 4 例平均値は $75.1 \pm 5.52 \text{ 単位/24時間}$, メス 1 例測定値は 76 単位/24時間 , F₄ メス 4 例平均値は $32.4 \pm 8.5 \text{ 単位}$ である. すなわち累代的に減少してゆく傾向がみられる.

(5) 尿中ギナドトロピン測定成績

F₁ ではオス 4 例平均値は FSH が $63.0 \pm 2.60 \gamma/24時間$, LH は $18.0 \pm 2.10 \gamma/24時間$, メス 1 例測定値は FSH が $64.2 \gamma/24時間$, LH は $20.8 \gamma/24時間$ である. F₄ メス 4 例平均値は FSH が $60.4 \pm 3.15 \gamma/24時間$, LH は $15.1 \pm 2.0 \gamma/24時間$ である. すなわち, FSH, LH のいずれも累代減少してゆく傾向を示している.

第4節 甲末投与ウサギ (第10表)

正常成熟オス, メスウサギおのおの 3 例をとり, 甲末投与開始後日を追って 90 日まで測定した. 以下の成績はオス, メスおのおの 3 例の平均値で示した.

(1) 尿中 17-KS 総量測定成績

処置前値はオスは 2.40 mg/48時間 , メスは 2.23 mg/48時間 であり, 10 日後はオスは 2.40 mg/48時間 , メスは 2.26 mg/48時間 , 20 日後はオスは 2.72 mg/48時間 , メスは 2.70 mg/48時間 , 30 日後はオスは 3.92 mg/48時間 , メスは 3.83 mg/48時間 , 60 日後はオスは 3.15 mg/48時間 , メスは 3.0 mg/48時間 , 90 日後は 2.27 mg/48時間 , メスは 2.03 mg/48時間 である. すなわち, 開始後 10 日以後において対照より増量し, 30 日後で最高値となり, その後は次第に減少し, 90 日後には前値以下となる. これはオス, メスとも同様の傾向を示している.

(2) 尿中 17-KS 分割測定成績

処置後 30 日でオス III 分割は 0.73 mg/48時間 , メスは 0.70 mg/48時間 , VI 分割はオスが 0.93 mg/48時間 , メスは 1.08 mg/48時間 , VII 分割はオスが 0.67 mg/48時間 , メスは 0.78 mg/48時間 となる. すなわち開始後 30 日

第10表 甲末投与ウサギの尿中 17-KS 総量ならびに分割, 17-OHCS, ウロペプシン, ギナドトロピン排泄値

経過日数	17-KS 総量 (mg/48h)	17-KS 分割 (mg/48h)							17- OHCS (γ /24h)	ウロペプシン (/24h)		ギナドトロピ ン (γ /24h)	
		I	II	III	IV+V	VI	VII	VIII		凝乳能 (mg)	蛋 白 分解能 (nnit)	FSH	LH
処置前値	♂ 2.40	0.10	0.17	0.27	1.15	0.36	0.18	0.17	295	0.95	105	69.6	19.2
	♀ 2.23	0.10	0.15	0.38	0.73	0.46	0.15	0.26	290	0.92	96	63.2	21.0
5日	♂ 2.42								315				
	♀ 2.20								302				
10日	♂ 2.40								355	3.20	400	80.2	30.0
	♀ 2.26								348	3.00	370	76.2	26.5
15日	♂ 2.50								410				
	♀ 2.30								400				
20日	♂ 2.72								560	10.5	1200	125.5	35.0
	♀ 2.70								552	12.0	1120	112.0	37.2
25日	♂ 3.30								680				
	♀ 3.20								695				
30日	♂ 3.92	0.10	0.16	0.73	1.16	0.93	0.67	0.17	772.0	18.3	1950	178.0	40.3
	♀ 3.83	0.10	0.17	0.70	0.80	1.08	0.78	0.20	775.2	18.0	1830	189.3	37.3
50日	♂ 3.40								710				
	♀ 3.51								703				
60日	♂ 3.15								735	18.2	1500	162.0	35.5
	♀ 3.00								725	19.0	1430	152.0	32.0
80日	♂								420				
	♀								405				
90日	♂ 2.27	0.11	0.16	0.25	1.14	0.30	0.15	0.16	240	0.80	89	69.0	18.0
	♀ 2.03	0.11	0.15	0.35	0.73	0.31	0.14	0.24	252	0.82	90	60.1	20.0

註：オス, メスおのおの3例について平均値を示した。

でⅢ分割 (β -17-KS), Ⅵ, Ⅶ分割 (17-oxy-17-KS) は対照より増量を示している。90日後には, Ⅲ分割はオスが0.25mg/48時間, メスは0.35mg/48時間, Ⅵ分割はオスが0.30mg/48時間, メスは0.31mg/48時間, Ⅶ分割はオスが0.15mg/48時間, メスは0.14mg/48時間となり, オス, メスともにⅢ, Ⅵ, Ⅶ分割は前値以下に減少している。

(3) 尿中 17-OHCS 測定成績

処置前値はオスが295 γ /24時間, メスが290 γ /24時間であり, 10日後はオスは355 γ /24時間, メスは348 γ /24時間, 20日後はオスは560 γ /24時間, メスは552 γ /24時間, 30日後はオスは772 γ /24時間, メスは775.2 γ /24時間, 60日後にはオスは735 γ /24時間, メスは725 γ /24時間, 90日後にはオスは240 γ /24時間, メスは252 γ /24時間となる。すなわち, 投与開始後5日以後に対照より増加し, 30日後に最高値となり, 以後は次第に減少し90日後には前値以下となることがわかる。以上はオス, メスとも同様の傾向を示している。

(4) 尿中ウロペプシン測定成績

凝乳能法では処置前値がオスは0.95mg/24時間、メスは0.92mg/24時間であり、甲末投与開始後10日にはオスは3.20mg/24時間、メスは3.00mg/24時間となり、20日後にはオスは10.5mg/24時間、メスは12.0mg/24時間、30日後にはオスは18.3mg/24時間、メスは18.0mg/24時間、60日後はオスは18.2mg/24時間、メスは19.0mg/24時間、90日後にはオスは0.80mg/24時間、メスは0.82mg/24時間となる。すなわちオス、メスとも30日後に最高値となり以後は次第に減少し、90日後に前値よりやや低い値となる。蛋白分解能法では、前値はオスが105単位/24時間、メスは96単位/24時間、10日後はオスは400単位/24時間、メスは370単位/24時間、20日後はオスは1200単位/24時間、メスは1120単位/24時間、30日後はオスは1950単位/24時間、メスは1830単位/24時間、60日後はオスが1500単位/24時間、メスは1430単位/24時間、90日後にはオスが89単位/24時間、メスは90単位/24時間となり、凝乳能法と同様の経過を示している。

(5) 尿中ゴナドトロピン測定成績

処置前値はオスはFSHが69.6γ/24時間、LHは19.2γ/24時間、メスはFSHが63.2γ/24時間、LHは21.0γ/24時間である。甲末投与開始後10日では、オスはFSHが80.2γ/24時間、LHは30.0γ/24時間、メスはFSHが76.2γ/24時間、LHが26.5γ/24時間、20日後はオスはFSHが125.5γ/24時間、LHは35.0γ/24時間、メスはFSHが112γ/24時間、LHは37.2γ/24時間、30日後はオスはFSHが178.0γ/24時間、LH40.3γ/24時間、メスFSHは189.3γ/24時間、LHは37.3γ/24時間、60日後はオスはFSH162.0γ/24時間、LH35.5γ/24時間、メスはFSH152γ/24時間、LH32.0γ/24時間、90日後はオスがFSH69.0γ/24時間、LH18.0γ/24時間、メスはFSH60.1γ/24時間、LH20γ/24時間である。すなわちオス、メスとも、FSH、LHいずれも投与後10日より増加し、30日頃に最高値となり以後は次第に減少してゆき、90日後には前値よりやや低い値を示すようである。

第5節 甲摘ウサギ(第11表)

正常成熟オス、メスウサギおのおの3例に甲摘を行ない、処置後日を追って90日まで測定を行なった。オス、メス3例についての平均値はつぎのようである。

(1) 尿中 17-KS 総量測定成績

処置前値はオスは2.37mg/48時間、メスは2.26mg/48時間であり、10日後はオスは2.85mg/48時間、メスは2.28mg/48時間、20日後はオスは1.82mg/48時間、メスは1.93mg/48時間、30日後はオスは1.73mg/48時間、メスは1.43mg/48時間、60日後はオスが1.68mg/48時間、メスは1.30mg/48時間、90日後はオスは1.62mg/48時間、メスは1.42mg/48時間である。すなわちオス、メスとも処置後20日頃より対照より減少した値となり、以後も緩慢に減少してゆくようである。

(2) 尿中 17-KS 分劃測定成績

処置後30日では、オスのⅡ分劃は0.05mg/48時間、メスは0.05mg/48時間、Ⅲ分劃はオスが0.13mg/48時間、メスは0.17mg/48時間、Ⅳ分劃はオスが0.10mg/48時間、メスは0.08mg/48時間、Ⅴ分劃はオスが0.03mg/48時間、メスは0.01mg/48時間である。すなわちⅡ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ分劃は対照に比し減少している。その他の分劃にはとくに変化をみとめない。90日後には、Ⅱ分劃はオスが0.06mg/48時間、メスは0.05mg/48時間、Ⅲ分劃はオスが0.10mg/48時間、メスは0.16mg/48時間、Ⅳ分劃はオスが0.08mg/48時間、メスは0.09mg/48時間、Ⅴ分劃はオスが0.02mg/48時間、メスは0.01mg/48時間である。すなわちオス、メスとも90日後にはⅡ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ分劃は30日後の値よりさらに若干低い値を示している。

(3) 尿中 17-OHCS 測定成績

処置前値はオスが312γ/24時間、メスは290γ/24時間、5日後はオスは382γ/24時間、メスは370γ/24時間、10日後はオスが352γ/24時間、メスは292γ/24時間、20日後はオスが252γ/24時間、メスは225γ/24時間、30日後はオスが105γ/24時間、メスは118γ/24時間、60日後はオスが105γ/24時間、メスは112γ/24時間、90日後はオスが102γ/24時間、メスは105γ/24時間である。すなわちオス、メスとも甲摘直後は若干増加するが以後は次第に減少してゆくようである。

(4) 尿中ウロペプシン測定成績

第11表 甲摘ウサギの尿中 17-KS 総量ならびに分割, 17-OHCS, ウロペブシン, ギナドトロピン排泄値

経過日数	17-KS 総量 (mg/48h)	17-KS 分割 (mg/48h)							17- OHCS (γ /24h)	ウロペブシン (/24h)		ギナドトロピン (γ /24h)	
		I	II	III	IV+V	VI	VII	VIII		凝乳能 (mg)	蛋白 分解能 (nmit)	FSH	LH
処置前値	♂ 2.37	0.11	0.17	0.25	1.15	0.36	0.18	0.15	312	0.91	95	69.2	19.2
	♀ 2.26	0.10	0.15	0.38	0.75	0.47	0.15	0.26	290	0.96	98	66.0	21.0
5日	♂ 2.37								382				
	♀ 2.20								370				
10日	♂ 2.35								352	0.88	94	73.0	25.0
	♀ 2.28								292	0.90	90	69.8	24.0
15日	♂ 2.10								220				
	♀ 2.00								180				
20日	♂ 1.82								252	0.52	72	66.0	18.0
	♀ 1.93								225	0.43	63	52.0	14.3
25日	♂ 1.76								235				
	♀ 1.80								220				
30日	♂ 1.73	0.10	0.05	0.13	1.14	0.10	0.03	0.18	105.0	0.25	30	23.3	8.0
	♀ 1.43	0.11	0.05	0.17	0.78	0.08	0.01	0.23	118.0	0.23	22	20.0	7.0
50日	♂ 1.65								110				
	♀ 1.35								118				
60日	♂ 1.68								106	0.25	25	18.2	6.0
	♀ 1.30								112	0.20	20	12.0	4.0
80日	♂								110				
	♀								120				
90日	♂ 1.62	0.08	0.06	0.10	1.13	0.08	0.02	0.15	102	0.20	20	12.0	6.1
	♀ 1.42	0.11	0.05	0.16	0.77	0.09	0.01	0.23	105	0.24	22	15.3	5.2

註: オス, メスおのの3例について平均値を示した。

凝乳能法では前値はオスが0.91mg/24時間, メスは0.96mg/24時間, 10日後はオスが0.88mg/24時間, メスは0.90mg/24時間, 20日後はオスが0.52mg/24時間, メスは0.43mg/24時間, 30日後はオスが0.25mg/24時間, メスは0.23mg/24時間, 60日後はオスが0.25mg/24時間, メスは0.20mg/24時間, 90日後はオスが0.20mg/24時間, メスは0.24mg/24時間である。蛋白分解能法では前値はオスが95単位, メスは98単位/24時間, 10日後はオスが94単位/24時間, メスは90単位/24時間, 20日後はオスが72単位/24時間, メスは63単位/24時間, 30日後はオスが30単位/24時間, メスは22単位/24時間, 60日後はオスが25単位/24時間, メスは20単位/24時間, 90日後はオスが20単位/24時間, メスは22単位/24時間である。以上の成績から, 凝乳能法, 蛋白分解能法は同一傾向を示し, 処置後次第に減少してゆくとみとめられる。

(5) 尿中ギナドトロピン測定成績

前値はオスでは FSH 69.2 γ /24時間, LH 19.2 γ /24時間, メスは FSH 66.0 γ /24時間, LH 21.0 γ /24時間である。処置後10日では, オスは FSH 773.0 γ /24時間, LH 25.0 γ /24時間, メスは FSH 69.8 γ /24時間,

LH 24.0 γ /24時間, 20日後ではオスは FSH 66.0 γ /24時間, LH 18.0 γ /24時間, メスは FSH 52.0 γ /24時間, LH 14.3 γ /24時間, 30日後はオスは FSH 23.3 γ /24時間, LH 8.0 γ /24時間, メス FSH は20.0 γ /24時間, LH 7.0 γ /24時間, 60日後はオスは FSH 18.2 γ /24時間, LH 6.0 γ /24時間, メスは FSH 12.0 γ /24時間, LH 4.0 γ /24時間, 90日後はオスは FSH 12.0 γ /24時間, LH 6.1 γ /24時間, メスは FSH 15.3 γ /24時間, LH 5.2 γ /24時間である。以上の成績から, FSH, LH とも甲摘直後は増加するが, 以後は次第に減少してゆき, 90日後では著しく低い値を示すことがわかる。

第6節 測定成績の統計的検定

以上第5節までの測定成績はすべて平均値で示したが, ここで対照正常ウサギの測定成績と歴代甲状腺機能異常子孫ウサギの測定成績との間, および歴代甲状腺機能異常子孫ウサギ各世代測定成績相互間の有意性をつぎの式にしたがって検定した。すなわち母集団の平均値を a_1, a_2 , 標準偏差を S_1, S_2 , 例数を n_1, n_2 とし,

$$t = \frac{\bar{a}_1 - \bar{a}_2}{\sqrt{\frac{n_1 S_1^2 + n_2 S_2^2}{n_1 + n_2}}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}}$$

の式から t を求めて $\epsilon = 0.01$ に対し t -分布表より $n = n_1 + n_2 - 2$ とした t_0 を求め, t, t_0 の値より判定した。その結果はつぎの通りである。

第1項 歴代甲末投与子孫ウサギ (F_1, F_4, F_5, F_6)

(1) 尿中 17-KS 総量

対照正常ウサギの測定成績との間には, F_1, F_4, F_5, F_6 いずれも有意の差があり, また F_1, F_4, F_5, F_6 相互間にも有意の差をみとめた。

(2) 尿中 17-KS 分割

I, II, III, IV+V, VIII分割は対照ウサギと F_1, F_4, F_5, F_6 の間および F_1, F_4, F_5, F_6 相互間に有意の差はない。M, VII分割は, 対照ウサギとの間および F_1, F_4, F_5, F_6 相互間に有意の差をみとめる。

(3) 尿中 17-OHCS

対照ウサギと F_1, F_4, F_5, F_6 の間, F_1, F_4, F_5, F_6 相互間にいずれも有意の差をみとめる。

(4) 尿中ウロペプシン

対照ウサギとの間および F_1, F_4, F_5, F_6 相互間に有意の差をみとめる。

(5) 尿中ゴナドトロピン

FSH は対照ウサギと F_1 の間に有意の差がなく, LH のみに有意の差がある。 F_4, F_5, F_6 と対照ウサギの間および F_1, F_4, F_5, F_6 相互間には FSH, LH とも有意の差がある。

第2項 歴代甲摘子孫ウサギ (F_1, F_4)

F_1 と F_4 の間は, F_1 メスの例数が1例でありまた F_4 はメスだけであるので統計的検定はできなかった。

(1) 尿中 17-KS 総量

対照ウサギと F_1, F_4 の間に有意の差をみとめた。

(2) 尿中 17-KS 分割

M, VII分割は対照ウサギと F_1, F_4 の間に有意の差をみとめた。その他の分割はいずれも有意の差はない。

(3) 尿中 17-OHCS

対照ウサギと F_1, F_4 の間に有意の差がある。

(4) 尿中ウロペプシン

対照ウサギと F_1, F_4 の間に有意の差がある。

(5) 尿中ゴナドトロピン

対照ウサギと F_1, F_4 の間に有意の差をみとめた。ただし LH は対照ウサギと F_1 との間に有意の差をみとめなかった。

第4章 考 按

岡本教授の教室においては数年前から歴代両親甲状腺機能異常ウサギより生まれた子孫ウサギについて研究がなされており、それに関するいくつかの知見^{24,31,46,75)}についてはすでに報告されたところである。そして私は今回これらウサギについて尿中 17-KS 総量ならびに分割, 17-OHCS, ウロペプシン, ギナドトロピンを測定し, また正常ウサギおよび甲末投与ウサギ, 甲摘ウサギについて同様測定を行なつたので以下それらの成績について若干の考察を加えてみたいと考える。

(1) 対照正常ウサギの測定成績について

17-KS 総量については, 測定方法の項において述べたように私は鈴木⁶⁷⁾, 赤沢⁷⁾の報告に従つて三宅⁸⁸⁾, Dreker¹⁰⁾, Pearson²⁴⁾らの方法で測定を行ない, 氏らとよく一致する成績を得た。17-KS 分割については教室の赤沢⁷⁾がはじめてウサギに応用した Edwards 変法¹⁴⁾による Liquid Column Partition Chromatography によつて測定を行ない, 測定成績は赤沢の報告とよく一致することをみとめた。17-OHCS については Smith⁶³⁾, 三宅⁴⁰⁾らの方法をウサギに私がはじめて応用し測定方法に若干の吟味を行ない一定の成績を得た。赤沢も同様の方法で測定を行ない私の成績とよく一致する成績を得たことを報告している。ウロペプシンは, 赤沢がはじめてウサギに応用した Anson 法²⁾, West⁷⁸⁾, 福住¹⁵⁾の方法に従つて測定を行ない, これも赤沢と一致する成績を得ることができた。つぎにギナドトロピンについては私は Crooke & Butt⁹⁾の化学的定量法をウサギに応用し, 一定の成績を得ることができた。ウサギについての報告はほかに見当たらないが, イヌについての報告¹⁹⁾がみられ, 私の得た成績はそれと比較して妥当な値と考えられる。以上のそれぞれの測定は成熟ウサギのみならず幼若ウサギについても行ない, 成熟する過程における変動を追究し, 一定の成績を得ることができた。そしてその成績は, 17-KS, 17-OHCS, ウロペプシンについては鈴木, 赤沢の報告とよく一致していることをみとめた。ギナドトロピンについては他に報告がないが妥当な成績と考える。

(2) 歴代甲末投与子孫ウサギならびに甲末投与ウサギについて

歴代甲末投与子孫ウサギをさきに述べたように累代的に甲状腺機能亢進の傾向を示し, F_5 , F_6 に至つて甲状腺機能亢進像を明らかにするに至つて^{46,75)}。すなわち, F_5 , F_6 に至つて先天的に甲状腺機能亢進像を示すウサギが得られたのである。これは甲状腺機能亢進症の先天的素因の生成に関する一つの道を暗示した注目すべき知見であると考えられる。

さて私はこれらウサギについて尿中 17-KS, 17-OHCS, ウロペプシン, ギナドトロピンを測定したのであるがその成績はすでに述べたように, いずれも累代的に増量を示し, F_5 , F_6 に至つて著明な増量を示している。また, F_5 , F_6 について生後50日の幼若時より測定した結果は, すでに生後50日より対照に比し増量を示しているのである。すなわち, 尿中 17-KS 総量, 17-KS II , VI 分割, 17-OHCS, ウロペプシンがいずれも増量しているのであり, このことからこれらウサギは生後幼若時より副腎皮質機能亢進の傾向を示しているものと考えられる。また, 尿中ギナドトロピンの増量していることから, 脳下垂体前葉におけるギナドトロピンの分泌が増加しているものと推定される。

つぎに甲末投与ウサギについてみると, さきに述べたように尿中 17-KS, 17-OHCS, ウロペプシン, ギナドトロピンは甲末投与後一時増加するが, その後はいずれも減少してゆく傾向がみられ, 長期間増加し続けるということは全くない。17-KS 分割は, 歴代甲末投与子孫ウサギとは異なつた像を示し, はじめ III , VI , VII 分割の増加がみられ, その後はそれらが減少してゆき90日後にはいずれも対照正常より減少を示している。これらの成績はさきの歴代甲末投与子孫ウサギの成績とはさうとう異なるものである。すなわち先天的甲状腺機能亢進ウサギと, 甲末投与による甲状腺機能亢進ウサギの間には, 副腎皮質由来のステロイド代謝, および脳下垂体前葉におけるギナドトロピンの分泌状態にさうとうのへだたりがあるように考えられる。

さて人体甲状腺機能亢進症 (バセドウ氏病) について尿中 17-KS, 17-OHCS, ウロペプシン, ギナドトロピンを測定した報告は緒言に述べたように多数みられている。これらにおいては 17-KS 値は必ずしも一致した傾向を示さないがその他は大体増加するとするものが多い。とくに Howell²⁵⁾が小児バセドウ氏病で尿中

第12表 歴代甲末投与子孫ウサギ，甲末投与ウサギ，人体バセドウ氏病の尿中 17-KS
総量ならびに分割，17-OHCS，ウロペプシン，ゴナドトロピンの比較

	歴代甲末投与 子孫ウサギ	甲 末 投 与 ウ サ ギ	人体バセドウ氏病 (甲状腺機能亢進症)
17-KS 総量	増 加	始め増加し後減少	減少，正常時に増加
17-KS 分割	Ⅵ，Ⅶ分割増加	始めⅢ，Ⅵ，Ⅶ分割増加，後に減少	
17-OHCS	増 加	始め増加し後減少	おおむね増加
ウロペプシン	増 加	始め増加し後減少	おおむね増加
ゴナドトロピン	増 加	始め増加し後減少	おおむね増加

ゴナドトロピンが著明に増加している例を報告しているのは注目すべきことと思われる。いま私がウサギについて得た成績と人体バセドウ氏病についての諸報告をまとめてみると第12表に示したようになる。すなわち歴代甲末投与子孫ウサギでとくに先天的に甲状腺機能亢進像を示すウサギは，その尿中 17-KS，17-OHCS，ウロペプシン，ゴナドトロピンの所見が人体バセドウ氏病のそれとある程度似た傾向を示しているように思われる。とくに Howell²⁸⁾の小児バセドウ氏病についての報告は，先天的に甲状腺機能亢進像を示す歴代甲末投与子孫F₅，F₆ウサギが幼若時より尿中ゴナドトロピンの増量を示すこととよく一致するものであり，興味深く思われる。

人体バセドウ氏病の成因は複雑であり多くの未解決の問題を含んでいるが，とくにその発症が濃厚に先天的遺伝的因子によると考えられる場合とそうでない場合があるように思われる。したがって私の歴代甲末投与子孫ウサギおよび甲末投与ウサギについて得た成績から考えて，人体バセドウ氏病においてその発症機序の相違によつて尿中ステロイド，ウロペプシン，ゴナドトロピンの排泄状態に差を生ずることはあり得ると考えられる。すなわち本症のさい尿中のそれらの物質についての成績が完全な一致をみないことの要因はこのような発症機序の相違にあるのではないかと想像することもできるものである。

(3) 歴代甲摘子孫ウサギならびに甲摘ウサギについて

歴代甲摘子孫ウサギはさきに述べたように累代的に甲状腺機能低下の傾向を示すことが明らかにされている。これは甲状腺機能亢進症について述べたと同様に甲状腺機能低下症の先天的素因生成の一つの道を暗示する注目すべき知見ではなかろうかと考える。私はこれらウサギについて，尿中 17-KS 総量ならびに分割，17-OHCS，ウロペプシン，ゴナドトロピンを測定したのであるがその成績はすでに述べたように 17-KS 総量，17-KS のⅥ，Ⅶ分割，17-OHCS，ウロペプシン，ゴナドトロピンのいずれもが累代的に減量を示し，F₄ではゴナドトロピンを除きとくに減量している。このことから，これらウサギは累代その副腎皮質機能は低下してゆく傾向を示すように考えられる。また尿中ゴナドトロピンが減量していることから，これらウサギの脳下垂体前葉でのゴナドトロピン分泌が減少しているものと考えられるのである。すなわち歴代甲末投与子孫ウサギとは逆の変化がみられるわけである。

つぎに甲摘ウサギについてみると，尿中ステロイド，ゴナドトロピンは甲摘直後は若干増加するものもあるがその後は次第に減少してゆき，90日後においては対照より著明に減少した値を示している。17-KS 分割をみると，30日後にはⅡ，Ⅲ，Ⅵ，Ⅶ分割の減量がみられ，90日後にはさらに若干の減量を示している。この30日以後の所見は歴代甲摘子孫ウサギの所見と似ているが，後者はⅥ，Ⅶ分割(11-oxy-17-KS)のみ減量しており，Ⅱ，Ⅲ分割(β -17-KS)にはとくに変化はみられないし，またゴナドトロピンの減量があまり著明でない点が異なっている。以上の所見からみて，歴代甲摘子孫ウサギと甲摘ウサギの間には，尿中の副腎皮質に由来するステロイドの代謝ならびに脳下垂体におけるゴナドトロピンの分泌状態に若干の相違があるように思われる。すなわち歴代甲摘子孫ウサギ，甲摘ウサギはいずれも副腎皮質の機能低下をきたし，ゴナドトロピンの分泌も減少しているようであるがくわしくみると若干の点で相違があるようである。

ひるがえつて，人体の甲状腺機能低下症(粘液水腫)についての報告をみると，緒言で述べたように尿中 17-KS，17-OHCS，ウロペプシンはいずれもほとんど一致して減少し，尿中ゴナドトロピンは正常のことが

第13表 歴代甲摘子孫ウサギ, 甲摘ウサギ, 人体粘液水腫の尿中 17-KS 総量ならびに分割, 17-OHCS, ウロペプシン, ギナドトロピンの比較

	歴代甲摘子孫ウサギ	甲 摘 ウ サ ギ	人 体 粘 液 水 腫
17-KS 総量	減 少	減 少	減 少
17-KS 分割	Ⅵ, Ⅶ分割減少	Ⅱ, Ⅲ, Ⅵ, Ⅶ分割減少	
17-OHCS	減 少	始めやや増加, 後減少	減 少
ウロペプシン	減 少	減 少	減 少
ギナドトロピン	やや減少	始め増加し後に著減	正常またはやや減少

多く, ときに減少しているようである. これを歴代甲摘子孫ウサギ, 甲摘ウサギの所見と比較してみると, 第13表に示したように人体の甲状腺機能低下症(粘液水腫)とは多くの点で一致した傾向がみられるようであるが, 尿中ギナドトロピンは歴代甲摘子孫ウサギでは甲摘ウサギにみられるほど著明な減少はみられず, 粘液水腫の場合に近いようにも思われる. さきに述べたように歴代甲摘子孫ウサギと甲摘ウサギの間には尿中ステロイド, ギナドトロピンの排泄状態に若干の相違がみられており, これらのことから歴代甲摘子孫ウサギは甲摘ウサギよりもむしろ人体粘液水腫に似た所見を示すように考えられる.

人体粘液水腫が先天的素因によつて発病することは緒言で述べたように Bernheim らによつて注目されているところであり, したがつて歴代甲摘子孫ウサギについての種々の知見は人体粘液水腫の発生病理になんらかの寄与をするものではないかと考える.

第5章 総 括

歴代両親に甲状腺末(チラジン)を1日30mg/kgあて経口投与を行ない, 1カ月以上してから交配して得た子孫ウサギ(これらウサギは累代的に甲状腺機能が亢進してゆく傾向を示し, F_5 , F_6 に至つて甲状腺機能亢進像を呈する)の F_1 6例(オス3例, メス3例), F_4 7例(オス3例, メス4例), F_5 7例(オス3例, メス4例), F_6 9例(オス5例, メス4例)について, さらにまた歴代両親に甲状腺摘出を行ない1カ月以上してから交配して得た子孫ウサギ(これらウサギは累代的に甲状腺機能が低下してゆく傾向を示す)の F_1 5例(オス4例, メス1例), F_4 4例(メス4例)について成熟時または生後50日から日を追つてその尿中17-KS 総量ならびに分割, 17-OHCS, ウロペプシン, ギナドトロピン(FSH, LH)をそれぞれ三宅ら, Dreker, Pearson らの方法, Edwards 変法による Liquid Column Partition Chromatography, Smith ら, 三宅らの方法, West らの方法およびヘモグロビン法, Crooke & Butt の方法で測定し, その結果を正常ウサギ30例(オス15例, メス15例), 甲状腺末投与(毎日チラジンを30mg/kg経口投与)ウサギ6例(オス3例, メス3例), 甲状腺摘出ウサギ6例(オス3例, メス3例)の測定成績と比較してつぎの結果を得た.

A 正常(対照)ウサギの成績

(1) 尿中 17-KS 総量は, オス成熟ウサギでは 2.39 ± 0.08 mg/48時間, メス成熟ウサギでは 2.25 ± 0.08 mg/48時間であつた. そして生後50日より測定したところ生後日数とともにげんじ増量し, 生後120日で成照値に達した.

(2) 尿中 17-KS 分割は8分割に分かれた. 生後50日より測定したところ, 各分割とも日数とともに増量し, 生後120日で成熟時の像に一致した.

(3) 尿中 17-OHCS は, オス成熟ウサギは $316 \pm 27.82\gamma$ /24時間, メス成熟ウサギは $292.8 \pm 33.94\gamma$ /24時間であつた. 生後50日より測定したところ, 生後日数とともに増加し, 生後120日で成熟時の値に達した.

(4) 尿中ウロペプシンは, 凝乳能法ではオス成熟ウサギ 0.90 ± 0.27 mg/24時間, メス成熟ウサギ 0.96 ± 0.14 mg/24時間で, 蛋白分解能法ではオス成熟ウサギ 97 ± 26 単位/24時間, メス成熟ウサギ 100 ± 32 単位/24時間であつた. いずれも生後50日より生後日数とともに増加し, 生後120~130日で成熟時の値に達した.

(5) 尿中ギナドトロピンはオス成熟ウサギは FSH が $69.7 \pm 2.94\gamma$ /24時間, LH は $19.7 \pm 2.45\gamma$ /24時間,

メス成熟ウサギは FSH が $66.4 \pm 4.59\gamma/24$ 時間, LH は $21.1 \pm 2.59\gamma/24$ 時間であつた。生後50日より測定したところ, 生後日数とともに増加してゆき, 生後120日で成熟時の値に達した。

B 歴代甲状腺未投与子孫ウサギ (F_1, F_4, F_5, F_6) の成績

(1) 尿中 17-KS 総量は F_1, F_4, F_5, F_6 いずれも雌雄ともに対照より増量を示し, また累代的に増加してゆき, F_6 は対照の1.7倍の値を示した。

(2) 尿中 17-KS 分割は各代ともⅥ, Ⅶ分割は対照より増加し, また累代的に増量し, F_6 では対照の約3倍の値を示した。

(3) 尿中 17-OHCS は各代いずれも対照より増加し, また累代増量を示し, F_6 は対照の約2.5倍の増量を示した。

(4) 尿中ウロペプシンは凝乳能, 蛋白分解能のいずれも累代増量し, F_6 は対照の約20倍の高値を示した。

(5) 尿中ゴナドトロピンは各代とも FSH, LH いずれも対照より増加し, また累代的に増量し, F_6 は対照の約3倍の高値を示した。

(6) F_5, F_6 について生後50日より測定したところ, 上記各ステロイド, ウロペプシン, ゴナドトロピンの増量は幼若時よりみとめられ, 成熟時までその程度を増強しその後も常に対照より増加した値を示した。しかも, F_6 は常に F_5 より増量の程度が強かつた。

C 甲状腺未投与ウサギの成績

甲状腺未投与後30日までは尿中 17-KS 総量, そのⅢ, Ⅵ, Ⅶ分割, 17-OHCS, ウロペプシン, ゴナドトロピンが増加するが, 以後は次第に減少してゆき, 90日後ではいずれも対照より若干低い値を示した。すなわち, 甲状腺未投与ウサギは上述の先天性に甲状腺機能亢進像を示すウサギとは, 副腎皮質機能および尿中ゴナドトロピンの態度に相違がみられる。

D 歴代甲状腺摘出子孫ウサギでは, 尿中 17-KS 総量, そのⅥ, Ⅶ分割, 17-OHCS, ウロペプシン, ゴナドトロピンはいずれも対照より減少し, しかも累代的に減少の傾向を示し, F_4 では尿中 17-KS 総量, 17-KS のⅥ, Ⅶ分割, 17-OHCS, ウロペプシンはそれぞれ対照の $4/5, 1/2, 1/2, 1/3$ の値を示した。尿中ゴナドトロピンは対照よりやや低い値を示した。

E 甲状腺摘出ウサギの成績

甲状腺摘出直後は尿中 17-KS, 17-OHCS, ウロペプシン, ゴナドトロピンは若干増加するものもあるが, その後は緩慢に減少してゆき, 90日後では尿中 17-KS 総量, 17-OHCS, ウロペプシンはそれぞれ対照の $3/5, 1/3, 1/4$ の値を示した。とくに 17-KS のⅡ, Ⅲ, Ⅵ, Ⅶ分割が著明に減少し, Ⅱ, Ⅲ分割, Ⅵ, Ⅶ分割はそれぞれ対照の $1/3, 1/5$ 以下の値を示し, 尿中ゴナドトロピンも対照より著しく低い値 ($1/6$) を示した。この後の2点が歴代甲状腺摘出子孫ウサギと相違する。

本論文の要旨は第47回日本病理学会総会, 第31回日本内分泌学会総会において発表した。

尿中 17-KS, ウロペプシン測定について御協力を得た教室赤沢好温博士に感謝する。

文 献

- 1) 赤沢好温: 正常ならびに実験的先天性糖尿病ウサギの尿中 17-Ketosteroids 総量ならびに分割, 17-Hydroxycorticosteroids, ウロペプシンについて, 日内分泌誌, 掲載予定。
- 2) Anson, M.L. & Mirsky, A.B.: The estimation of pepsin with hemoglobin, J. Gener., Physiol., **16**, 59~63, 1933.
- 3) Bartels, E. D.: Heredity in Graves' disease, Munksgaard, Copenhagen, 1941.
- 4) Bernheim, M., Berger, M. & Uzan, R.: La rôle des facteurs génétique dans le développement du myxoedeme congenital, Comp. Rend. Soc. Biol., **149**, 1553~1558, 1955.
- 5) Beierwaltes, W.H. & Bishop, R.C.: 17-Ketosteroids and pituitary follicle stimulating hormone excretion in myxedema, before and during treatment with throxine, J. Clinic. Endocr., **14**, 928~938, 1954.
- 6) Bradbury, J.T., Brown, E.S. & Brown, W.E.: Adsor-

- bition of urinary gonadotrophins on kaolin, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **71**, 228~232, 1949. 7)
- Bush, I.E. : Species difference in adrenocortical secretion, J. Endocr., **9**, 95~100, 1953. 8) Bush, I.E. : Recent work on the secretion of the adrenal cortex, Schweiz. Med. Wschr., **85**, 645~648, 1955.
- 9) Crooke, A.C. & Butt, W.R. : Chemical assay of gonadotrophin in urine, The Lancet, **266**, 379~383, 1954. 10) Drekter, I.J., Pearson, S., Bartzak, E. & McGavak, T.H. : A rapid method for determination of total urinary 17-Ketosteroids, J. Clinic. Endocr., **7**, 795~800, 1947. 11) Edwards, R.W.H. : The determination of adrenocortical steroids and their metabolites, **53**, Dennis Dobson, London, 1954.
- 12) Engstrom, W.W. & Manson, H.L. : The excretion of 17-KS in patients with hyperthyroidism and myxedema, J. Clinic. Endocr., **4**, 517~527, 1944. 13) 藤田栄一 : 甲状腺中毒症の副腎皮質機能に関する研究, ホルモンと臨床, **3**, 1448~1454, 昭和30年. 14) 福井定光 : 副腎皮質機能検査の実際, 日本臨床, **14**, 328~338, 昭和31年. 15) 福注一三, 赤沢好温, 川良一良 : Uropepsin に関する知見補遺, 内科宝蔵, **3**, 720~728, 昭和31年. 16) 福田美恵子 : 外科侵襲よりみた視床下部一下垂体一性腺系に関する研究 (前篇), 日内分泌誌, **33**, 464~489, 昭和32年. 17) Gray, S. J., Ramsey, C., Reifenshtein, R. W. & Benson, J. A. : The significance of hormonal factors in the pathogenesis of peptic ulcer, Gastroenter., **25**, 156~172, 1953. 18) Gray, S. J. & Ramsey, C. : Adrenal influences upon stomach and gastric responses to stress, Recent Progr. Horm. Res., **XIII**, 583~617, Academic Press, New York, 1957. 19) Guinet, P., Bèthoux, R., Pommatau, E. & Bertrand, J. : L'Hypergonadotrophinurie au cours de la Ménopause et de la castration, Ann. Endocr., **16**, 800~804, 1955. 20) Hechter, O. & Pincus, G. : Genesis of the adrenocortical secretion, Physiol. Review, **34**, 495~496, 1954.
- 21) 日置陸奥夫 : 下垂体副腎系に関するシンポジウム, I, 基礎と臨床, 日内科誌, **45**, 915~959, 昭和31年. 22) 日置陸奥夫 : ホルモン化学検査法, 南江堂, 東京, 1956. 23) Howell, L.P., Drips, D.G. & Fisher, H.C. : The presence of excessive amounts of gonadotrophic principle in the urine of patients with thyroid disease, Amer. J. Obst. Gyn., **41**, 868~873, 1941. 24) 入江一彦 : 歴代甲状腺摘出雌雄ウサギより生まれた子孫ウサギ (F_1 ~ F_3) に関する研究, 東北医誌, **55**, 357~381, 昭和32年. 25) 伊藤四十二 : ホルモン検査法, 協同医書, 東京, 昭和31年. 26) 梶原和人 : 内分泌疾患の検査法, 最新医学, **13**, 428~435, 昭和32年. 27) Kass, E., Hechter, O., Macchi, I.A. & Mou, T.W. : 8)より引用. 28) Kenigsberg, S. & McGavak, T. H. : The excretion of 17-KS, II, Values in several endocrine disturbances, J. Clinic. Endocr., **12**, 1551~1560, 1952. 29) Klinefelter, H.F., Albright, F. & Griswold, G.C. : Experience with quantitative test for normal or decreased amounts of follicle stimulating hormone in the urine in endocrinological diagnosis, J. Clinic. Endocr., **3**, 529~544, 1943. 30) Krakauer, L.J., Ramsey, C.G. & Gray, S.J. : Gastric activity and adrenocortical function, J. Clinic. Endocr., **17**, 156~176, 1957. 31) 倉持利夫 : 歴代甲状腺末投与雌雄ウサギより生まれた子孫ウサギ (F_1 ~ F_3) に関する研究, 東北医誌, **55**, 357~381, 昭和32年. 32) 栗本東一 : 甲状腺機能亢進症と下垂体機能について, 日内分泌誌, **33**, 131, 昭和32年. 33) 栗本東一 : 甲状腺機能亢進症における尿中性腺刺激ホルモンについて, 日内分泌誌, **34**, 226, 昭和33年. 34) Levine, M.E. & Daughaday, W.H. : The influence of the thyroid on the adrenocortical function, J. Clinic. Endocr., **15**, 1499~1511, 1955. 35) Masuda, M. : Urinary ketosteroids excretion patterns in congenital adrenal hyperplasia, J. Clinic. Endocr., **17**, 1181~1190, 1957. 36) 松島早苗 : 尿中ゴナドトロピン定量法, No. 2, ホルモンと臨床, **3**, 915~920, 昭和30年. 37) Mirsky, I.A., Block, S., Osher, S. & Brokhahn, R.H. : Uropepsin excretion by man, I The source, properties and assay of uropepsin, J. Clinic. Invest., **27**, 818~823, 1948. 38) 三宅儀, 扇谷正彦 : ちんめるまん反応の応用, 日内分泌誌, **26**, 122~132, 昭和25年. 39) 三宅儀 : 下垂体副腎系に関するシンポジウム, II, 機能の診断, 日内科誌, **45**, 960~989, 昭和31年. 40) 三宅儀, 前川修, 西村敏夫 : 尿中 Butanol 溶解性 Corticoids 測定法の吟味, 日内科誌, **46**, 116~117, 昭

- 和32年. 41) 三宅儀：副腎皮質機能検査法批判，最新医学，**15**，1280～1287，昭和32年. 42) 三宅儀：甲状腺腫とヨード代謝，日内分泌誌，**34**，514～525，昭和33年. 43) 三宅儀：家族的に多発した単純性甲状腺腫の症例，内科宝函，**6**，231～237，昭和34年. 44) 三宅有：用量作用曲線からみた下垂体性，妊馬血清性，並びに妊婦尿性性腺刺激ホルモンの相違について，塩野義研究所年報，**6**，142～151，昭和31年. 45) 本橋賢二：数種内分泌疾患の尿中 Gonadotropin 排泄値について，日内分泌誌，**33**，346～353，昭和32年. 46) 中島養郷：未発表. 47) 中尾健，中村悦郎，大森義仁：脳下垂体ホルモン，医学書院，東京，1957. 48) 岡本耕造：糖尿病の実験的研究，日病理会誌，**41**（総会号），27～43，1952. 49) 岡本耕造，福留金一郎：4代または5代糖尿病を発症をした雌雄ウサギより生まれたウサギ（F₄，F₅ウサギ）における糖尿病の自然発症について，日病理会誌，**43**（総会号），187～192，昭和29年. 50) Okamoto, K. : Experimental pathology of diabetes mellitus, (Report II) III Studies on rabbits from ancestors diabetic for several successive generations, especially on spontaneous occurrence of diabetes in F₄ and F₅ rabbits, Tohoku J. Exper. Med., **61**, Suppl. III, 62～112, 1955. 51) 岡本耕造：実験的糖尿病の子孫に及ぼす影響，日内分泌誌，**34**，824～845，昭和33年. 52) 大橋敏郎，東条伸平：尿中 Gonadotrophin 定量法，日独医報，**3**，3，1～23，昭和34年. 53) 大野文俊：17-KS に関する臨床的知見補遺，日内分泌誌，**31**，337～367，昭和31年. 54) Pearson, S. & Glacoe, S. : A rapid modification of the Zimmermann test for ketosteroids, J. Clin. Endocr., **8**，618～619, 1948. 55) Pincus, C. & Pearlman, W.H. : Fractionation of neutral urinary steroids, Endocr., **29**，413～424, 1941. 56) Pond, M. H. : A microchromatographic method for the separation of certain fractions of 17-KS in human urine, The Lancet, **261**，906～909, 1951. 57) Porter, C. C. & Silber, R. H. : A qualitative colour reaction for cortisone and related 17, 21-dihydroxy-20-Ketosteroids, J. Biol. Chem., **185**，201～207, 1950. 58) Reddy, W. J., Jenkins, D. & Thorn, G. W. : Estimation of 17-hydroxycorticoids in urine, Metabolism, **1**，511～527, 1952. 59) Reif, A. E. & Longwell, B. B. : Extraction of corticosteroids from adrenal vein blood of rats and rabbits, Endocr., **62**，573～586, 1958. 60) Rimington, C. : Seromucoids and bound carbohydrate of the serumproteins, Biochem. J., **34**，931～940, 1940. 61) Sadowski, L.F., Samnazzari, P. & Zinolli, L. : Il computamento della gonadostimulinuria nell' ipertiroidismo, Arch. E. Mal. Di. Pat. Clinic., **13**，1801～1806, 1957. 62) 鏡目和夫：甲状腺疾患に於ける他の内分泌機能について，綜合臨床，**5**，955～961，1956. 63) Smith, R. W., Mellinger, R. C. & Patti G.W. : Modifications of the Reddy procedure for 17-hydroxycorticoids in urine, J. Clin. Endocr., **14**，336～338, 1954. 64) Statland, H. & Lerman, J. : Function of the adrenal cortex in myxedema with some observations on pituitary function, J. Clin. Endocr., **10**，1401～1416, 1950. 65) 菅原豊次，村木忠雄：諸種疾患殊に内分泌疾患患者の尿中 17-KS について，ホルモンと臨床，**5**，465～470，昭和32年. 66) 鈴木幸三：尿中 17-Ketosteroid 分割と副腎皮質，日内分泌誌，**34**，768～793，昭和33年. 67) 鈴木昭三：正常ならびに歴代糖尿病子孫ウサギとくに F₄ウサギの尿中 17-Ketosteroids について，東北医誌，**55**，463～489，昭和32年. 68) Swingle, S. M. & Tiselius, A. : Tricalcium phosphate as an adsorbent in the chromatography of proteins, Biochem. J., **48**，171～178, 1951. 69) Thimann, K. V. : Chemistry of anterior pituitary hormones, The Hormones, Vol. **1**，631～693, Academic Press, New York, 1948. 70) 鳥居敏夫：甲状腺疾患に於ける副腎皮質機能，日内分泌誌，**35**，228～229，昭和34年. 71) Vartio, T. : Uropepsin excretion in neurocirculatory asthenia and thyrotoxicosis, Ann. Med. Exp. Biol. Fem., **34**，254～258, 1956. 72) 脇坂行一：甲状腺の臨床，日内科誌，**46**，1262～1295, 1958. 73) West, Ph. M., Ellis, F.W. & Scott, B.L. : A simplified method for determining the excretion rate of uropepsin, J. Lab. Clin. Med., **39**，159～162, 1952. 74) 山本清：内分泌機能の協関—甲状腺を中心として—，協同医書，東京，昭和31年. 75) 山崎高明：正常ならびに歴代雌雄甲状腺機能異常ウサギより生まれた子孫ウサギ（F₁，F₄，F₅，F₆）の甲状腺機能について，日内分泌誌，掲載予定. 76) Zimmermann, W. : Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitative colorimetrische Bestimmung, Z. Physiol. Chemie, **233**，257～264, 1935. 77) Zimmermann, W. : Colorimetrische Bestimmung der Keimdrüsenhormone, Z. physiol. Chemie, **245**，47～57, 1936.