新生時コーチゾル処置ラットにおける 副腎と胸腺の退行について

塩野義製薬研究所油日ラボラトリーズ

伊 藤 真 次・広 田 良 二

Atrophy of Adrenal Gland and Thymus Following Cortisol Treatment in Newborn Rats.

Shinji ITOH and Ryoji HIROTA

Shionogi Research Laboratories at Aburahi, Koga-cho
Shigaken 520-34, Japan

Effects of neonatal treatment with cortisol on the mortality, growth rate, the weight of thymus, spleen and adrenal gland, blood lymphocyte counts and stress responses were examined in the rat.

In rats treated with 1 mg cortisol the survival rate was only 13 percent, and in those given 0.75 mg the rate was 47 percent. Large doses of cortisol produced "wasting syndrome" and the animals died during a period from 5 to 13 days after the injection. Over the first week the body weight did not increase in rats injected with cortisol in doses of 1 and 0.75 mg. A marked atrophy of the thymus and a great reduction of the blood lymphocyte counts were observed in rats treated with large doses of cortisol. The development of spleen was temporarily inhibited. The adrenal gland was remarkably atrophied: the gland weight at 21 days of age was similar to that at birth and only 22 percent of the control value. In rats injected with 0.5 mg cortisol plasma corticosterone response to ether inhalation was not different from that of normal controls at 21 days of age. However, rats treated with 0.75 and 1 mg cortisol did not show plasma corticosterone response on exposure to a strange environment.

The effect of several kinds of corticoids was also examined. Dexamethasone and betamethasone caused a marked atrophy of the thymus and spleen. Cortisol and deoxycorticosterone produced a large decrease in the adrenal corticosterone content. The effect of exogenous corticosterone was less in extent as compared with that of cortisol.

諸 言

新生ラット⁽⁵⁾またはマウス⁽⁸⁾に大量の cortisol その他の glucocorticoid を 1 回注射すると, 出生直後に

胸腺を摘出した動物に似た荒廃症候群をおこして死亡する。Cortisol 処置動物では、体重、胸腺、脾および副腎重量がいちじるしく少なく、末梢血ならびにリンパ器官内の小リンパ球数も少ない。このような変化は glucocorticoid が胸腺の退行をおこすためとみなされた。⁽⁵⁾ Reed & Jutila ⁽⁴⁾によると、無菌飼育マウスに cortisol を投与したときにも荒廃症候群の各種症状があらわれたが、通常環境飼育のものにくらべて死亡率がはるかに低かったという。胸腺の萎縮は cortisol 注射後著明にあらわれ、通常環境飼育のマウスではそれが回復しなかったが、大部分の無菌飼育マウスでは処置後 6～10 日にはじまって胸腺の急速な回復があり、30 日までに体重に対する胸腺の比重量が対照値と同じになったと報告している。新生期に大量の cortisol を投与したラットで抗体産生能の低下することは Schapiro ⁽⁷⁾によって報告されている。また、Sawano et al ⁽⁸⁾は新生ラットを corticoid で処置したときにみられる成長の遅延は、成長ホルモンの欠乏と、そしておそらく TSH の欠乏によると考えた。新生時 cortisol の 1 回投与で 6 週間後甲状腺機能低下のあることはイヌにおいてもみとめられている。⁽²⁾

これらの文献からみて、新生動物に大量の glucocorticoid をあたえると、単に胸腺リンパ系の退行をおこすだけでなく、種々の持続性の障害をきたすらしい。ことに下垂体副腎皮質系には重篤な機能減弱があると予想されるが、Schapiro ⁽⁶⁾によると、出生第 2 日に cortisol 1 mg を注射したラットで、40 日後に 3 分間のエーテル麻酔を施し、15 分後血漿および副腎 corticosterone 濃度を測定してストレス反応をみたところ、その値は正常対照ラットと同じであったという。また、Krieger ⁽¹⁾は 2 日令のラットに cortisol 0.5 mg を注射し、生後 30 日に下垂体副腎皮質反応を調べた結果、ACTH に対する血漿 corticosterone 上昇反応が cortisol 処置雌ラットで対照より大きいこと、緊縛ストレスに対する反応は処置ラットのほうが小さいこと、エーテルストレスに対する反応は処置ラットでも対照群と同程度にみられることを報告している。これらの文献は、新生時に投与した大量の cortisol の影響が必ずしも永続的でないことを暗示している。

本報告は、新生時におけるホルモン過剰の生後発達におよぼす影響に関する研究の一部として、cortisol 投与の効果について調べた結果を述べたものである。

実験材料と方法

実験動物にはウイスター系ラットを用い、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の恒温室内で固形飼料（オリエンタル NMF）と水を自由にとらせた。照明条件は 0700 から 1900 までとした。

新生ラットには、出生後 18 時間以内に 0.05 ml 中 1.0、0.75 または 0.5 mg の cortisol (UCLAF) を背部皮下に注射した。Cortisol の溶媒の組成は、蒸留水中 NaCl 0.9%，polysorbate-80 0.4%，carboxymethyl-cellulose 0.5%，benzylalcohol 0.9% である。対照ラットにはこの溶媒 0.05 ml を注射した。そしてこれら処置ラットについて、死亡率、体重増加、胸腺・脾および副腎重量、白血球数およびリンパ球数を測定した。血漿 corticosterone は硫酸蛍光法によって測定した。⁽¹²⁾ ストレス負荷実験には、(1) 1 時間の異環境曝露と、(2) 2 分間のエーテル吸入、20 分後屠殺の 2 種類を行った。その詳細は前報⁽⁹⁾と同様である。

各種 corticoids の効果を比較するためには、出生後 18 時間以内にそれぞれの corticoid 0.5 mg を皮下注射し、3 日後屠殺した。用いた corticoids は、上記の cortisol (UCLAF) のほかつぎの通りである。すなわち、corticosterone (Steraloids)，cortisone (Calbiochem)，dexamethasone (Schering)，betamethasone (Schering)，deoxycorticosterone acetate (DOCA, Calbiochem)。

実験成績

1. 死亡率、成長速度ならびに一般状態

生後 18 時間以内に cortisol を皮下注射したラットでは第 5 日から 13 日までの間に死亡するものが多いが、この期間をすぎると死ぬものがなくなった。1 mg 投与群では大部分が死亡し、生き残ったものはわずか 13% にすぎず、0.75 mg 投与群ではほぼ半数が死亡し、生存率は 47% であった。しかし、0.5 mg 投与群では 95% が生存した (Fig. 1)。

Fig. 1. Survival rate of rats injected with cortisol on the first day of life.

Fig. 2. Body weight increase of rats injected with cortisol on the first day of life.

体重の変化は、Fig. 2に示すように、対照ラットでは直線的な増加があったのに対し、処置ラットではすべて成長の遅延があり、ことに1 mgおよび0.75 mg投与群では最初の1週間にほとんど体重増加をみなかった。これら2群においても10日以後には対照ラットにほぼ平行した体重増加があったが、これは当然のことながら、処置後の経過の良好な生存例のみについての値である。生後21日における体重を対照ラットの値にくらべると、1 mg処置群は62%、0.75 mg処置群76%、0.5 mg処置群87%であった。

Cortisol 大量投与群では、このように体重の増加が抑制されるだけでなく、発毛がいちじるしくおくれ、皮膚がうすく、やせて、しわがより、皮下脂肪がきわめて少なかった。そして下痢をおこすものが多かった。

2. 副腎・胸腺および脾重量、ならびに血中リンパ球数の変化

出生第1日に cortisol を投与したラットの体重、白血球数、リンパ球数、胸腺・脾および副腎重量をまとめて Table 1 に示した。

Table 1. Effect of single injection of cortisol on the first day of birth in rats.

Treatment	Age (days)	No. of rats	Body wt. (g)	WBC	Lymphocytes	Thymus (mg)	Spleen (mg)	Adrenals (mg)
No treatment	1	8	6.7 $\pm$ 0.1	1478 $\pm$ 184	1077 $\pm$ 133	10.1 $\pm$ 0.3	14.3 $\pm$ 0.9	2.2 $\pm$ 0.19
Vehicle control	5	8	9.3 $\pm$ 0.6	3523 $\pm$ 349	2367 $\pm$ 108	18.6 $\pm$ 1.6	49.1 $\pm$ 6.8	2.8 $\pm$ 0.21
	10	8	17.4 $\pm$ 0.4	2816 $\pm$ 280	2225 $\pm$ 248	52.8 $\pm$ 2.9	114.6 $\pm$ 14.9	4.5 $\pm$ 0.18
	21	14	40.9 $\pm$ 2.3	6368 $\pm$ 359	4953 $\pm$ 218	155.5 $\pm$ 9.0	185.6 $\pm$ 21.7	12.5 $\pm$ 0.85
Cortisol 1 mg	5	5	5.7 $\pm$ 0.3	4720 $\pm$ 396	437 $\pm$ 112	trace	8.3 $\pm$ 1.5	1.1 $\pm$ 0.08
	10	4	6.5 $\pm$ 0.6	4998 $\pm$ 902	586 $\pm$ 56	1.8 $\pm$ 0.3	30.9 $\pm$ 2.9	1.2 $\pm$ 0.10
	21	4	25.3 $\pm$ 2.3	3200 $\pm$ 235	1787 $\pm$ 217	38.5 $\pm$ 5.6	199.3 $\pm$ 20.3	2.8 $\pm$ 0.80
Cortisol 0.75 mg	21	10	31.0 $\pm$ 0.9	4236 $\pm$ 239	2877 $\pm$ 239	72.8 $\pm$ 3.9	234.3 $\pm$ 1.20	8.0 $\pm$ 0.37
Cortisol 0.5 mg	21	16	35.4 $\pm$ 0.9	3663 $\pm$ 177	2648 $\pm$ 142	100.4 $\pm$ 8.6	197.1 $\pm$ 9.7	9.7 $\pm$ 0.36

Mean $\pm$ SEM

Fig. 3. Changes in white blood cell (WBC) and lymphocyte counts in rats injected with cortisol in a dose of 1 mg per rat on the first day of life.

Fig. 4. Changes in thymus weight in rats injected with cortisol in a dose of 1 mg per rat on the first day of life.

対照ラットの白血球数は、生後10日まではさほど大きい増加を示さないが、3週間後には著明に増加していた。これに反して、cortisol 1mg処置群では5日および10日後の値が対照より多くなっており、3週間後には減少して対照値の50%になった (Fig. 3)。つぎにリンパ球数をみると、対照ラットでは総白血球数と同様、生後10日までの上昇は比較的軽度にとどまったが、3週間後 いちじるしく高い値になった。一方、cortisol 処置群では10日まで著明な減少があり、3週間後においてもその数が少なく、対照の36%にすぎなかった (Fig. 3)。

総白血球数からリンパ球数を差し引いた値は、主として好中球数を示すといえる。したがって、上述の成績からみて cortisol 処置群では5～10日後に好中球が対照群にくらべて大きく増加しているものと考えられる。そして3週間後には両群間に好中球数の差がなくなって、処置群でリンパ球だけが少なくなっていることがわかる。

なお、3週間後のリンパ球数は cortisol 0.75mg投与群で対照の58%、0.5mg投与群で53%であった。

つぎに、胸腺重量は Fig. 4 にみるように、対照ラットでは生後5日から急速に増加し、3週間後には出生時の15.4倍になったが、cortisol 1mg処置ラットでは5日後測定不可能な程度にまで退行しており、10日後においてもわずか 1.8 ± 0.3 mgにとどまった。その後ようやく発達に向うが、3週間後の重量は対照の25%にすぎなかった。出生時の cortisol 大量投与が胸腺に対してきわめて大きい退行性変化をおこすことがわかる。なお、cortisol 0.75mg処置群の3週間後における胸腺重量は対照の47%、0.5mg処置群のそれは64%であった。

脾重量を生後3週間の時点で比較すると、cortisol 1mg処置群でも対照群の値と何ら差がないが、Fig. 5にみるように生後5～10日には対照よりはるかに小さい。その後の急速な発達で対照レベルに到達している。

Fig. 5. Changes in spleen weight in rats injected with cortisol in a dose of 1 mg per rat on the first day of life.

Fig. 6. Changes in adrenal weight in rats injected with cortisol in a dose of 1 mg per rat on the first day of life.

副腎重量は、対照ラットで出生後の5日間には増加が少ないが、その後しだいに急速に発達した。これに反して cortisol 1 mg処置群では5~10日に著明な退行があり、3週間後ようやく出生時の値まで回復した (Fig. 6)。したがって、3週間後の重量を対照ラットの値と比較すると22%にすぎず、0.75mg処置群でも対照の64%、0.5mg処置群では78%であった。

3. ストレス反応

上述のように出生第1日に cortisol を投与したラットでは3週間後においてもなお副腎の発達に大きい障害があったので、この時期におけるストレス反応を午前0900と午後1630の2回調べた。ストレス刺激としては、1時間の異環境曝露とエーテル2分間吸入20分後屠殺の2種類を用いた。その成績を Table 2 に示した。

Table 2. Stress response of plasma corticosterone in 21-day-old rats treated with cortisol on the first day of birth.

Treatment	Condition	Time	
		9:00	16:30
Control	Resting	8.8 ± 1.16 (8)	10.0 ± 1.56 (8)
	Stress Strange environ.	36.3 ± 1.64 (14)	31.6 ± 1.57 (11)
	Ether	40.4 ± 1.96 (8)	
Cortisol 0.5 mg	Resting	9.2 ± 0.94 (7)	8.5 ± 0.90 (8)
	Stress Strange environ.	26.8 ± 2.96 (8)	23.6 ± 2.00 (8)
	Ether	41.5 ± 1.74 (6)	
Cortisol 0.75 mg	Resting	11.9 ± 0.90 (10)	9.5 ± 1.38 (16)
	Stress Strange environ.	14.7 ± 1.07 (10)	11.4 ± 6.51 (5)
Cortisol 1.0 mg	Stress Strange environ.	15.5 ± 0.36 (4)	

Mean $\pm$ SEM. Numbers in parentheses represent number of rats.

まず異環境曝露実験の結果をみると、対照ラットで午前より午後のほうが反応がやや小さい傾向にあったが、その差は有意でない。Cortisol 0.5 mg処置群の反応は午前にも午後にも対照群の反応より小さく、0.75mg処置群では有意の反応がみられなかった (Fig. 7)。1 mg処置ラットは第2週に大部分が死亡してしまったので、安静値を測定することができなかったが、ストレス負荷後の値が0.75mg投与群の値との間に差がないことからみて、反応がなかったものとみなして差支えないであろう。

一方、エーテルストレスは0900に0.5mg投与群についてのみ行ったが、対照群と同程度の大きい血漿 corticosterone 上昇反応があった。ラットを飼育室から実験室に移す異環境曝露にくらべ、エーテル吸入のほうがはるかに強烈な刺激であることはいうまでもない。したがって、強いストレス刺激には反応するが、弱い刺激に対して反応が小さいといえよう。

4. 各種 corticoids の効果の比較

新生ラットの胸腺・脾および副腎に対して cortisol が強い抑制効果をもつことを確かめ得たので、さらに各種 corticoids について効果を比較することにした。用いたのは corticosterone, cortisone, cortisol, dexamethasone, betamethasone および DOCA で、ラットの出生後18時間以内に0.5mgを皮下注射し、3日後屠殺した。

Fig. 7. Plasma corticosterone response to stress of exposing to strange environment in rats injected with cortisol in doses of 0.5 and 0.75 mg per rat on the first day of life.

その成績をまとめて Table 3 に示した。体重は対照群で1.5 g の増加があり、corticosterone および DOCA でも同様の増加があったが、cortisone では増加の程度が少なく、cortisol ではほとんど変化なく、dexamethasone と betamethasone では逆に減少した。胸腺はいずれの corticoids でも退行したが、DOCA は作用力が弱く、dexamethasone と betamethasone はとくに顕著で、胸腺の存在をみとめがたい程度になった (Fig. 8)。脾重量に対する影響をみても、これら二つの corticoids が強い効果を示し、dexamethasone では対照の24%、betamethasone では38%にすぎなかった。これに反し corticosterone 投与群では脾に肥大があって、対照にくらべて26%の重量増加があった。

Table 3. Effect of corticoid treatment on the weight of thymus, spleen and adrenals, and adrenal corticosterone in newborn rats.

Treatment	No. of rats	at birth	Body wt. (g) after 3 days	Thymus (mg)	Spleen (mg)	Adrenals (mg)	Adrenal corticosterone (µg/g)	Adrenal corticosterone (ng/glands)
Control	12	6.0 ± 0.11	7.5 ± 0.12	10.8 ± 0.40	22.6 ± 1.08	2.1 ± 0.06	40.9 ± 1.76	85.6 ± 3.5
Corticosterone	14	6.5 ± 0.10	8.2 ± 0.13	4.4 ± 0.23***	28.4 ± 1.18**	2.0 ± 0.07	19.7 ± 1.27*	38.5 ± 2.7***
Cortisone	13	5.3 ± 0.06	6.1 ± 0.12	3.3 ± 0.14***	12.0 ± 0.65***	1.8 ± 0.05***	24.3 ± 1.73***	44.8 ± 3.6***
Cortisol	11	6.4 ± 0.19	6.6 ± 0.17	2.1 ± 0.12***	12.6 ± 0.70***	1.6 ± 0.04***	10.2 ± 0.45***	16.2 ± 0.7***
Dexamethasone	12	5.2 ± 0.13	3.4 ± 0.14	trace***	5.4 ± 0.50***	1.7 ± 0.06***	16.7 ± 1.26***	28.3 ± 2.2***
Betamethasone	11	5.9 ± 0.14	4.7 ± 0.12	trace***	8.7 ± 0.43***	2.2 ± 0.13	15.7 ± 1.20***	34.3 ± 3.2***
DOCA	14	5.3 ± 0.10	6.8 ± 0.16	8.3 ± 0.46***	17.3 ± 1.28**	1.9 ± 0.07*	8.3 ± 0.33***	15.2 ± 0.5***

Mean ± SEM * P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001 vs control

Fig. 8. The weight of thymus (mg) in rats treated with several kinds of corticoids on the first day of life. Rats were sacrificed 3 days after the injection.

副腎に対しては, cortisol と dexamethasone, ついで betamethasone が強い退行をおこし, corticosterone と betamethasone は副腎重量に影響しなかった. 副腎 corticosterone 濃度をみると, すべての corticoids によって著明に減少し, とくに DOCA と cortisol でいちじるしく, したがって副腎 corticosterone 含量は corticoid 処置で一様に減少し, DOCA 処置群では対照値の18%, cortisol 処置群では19%にすぎなかった (Fig. 9).

ADRENAL CORTICOSTERONE CONCENTRATION ($\mu\text{g/g}$)

Fig. 9. Adrenal corticosterone concentration in terms of $\mu\text{g/g}$ wet tissue in rats treated with several kinds of corticoids on the first day of life. Rats were sacrificed 3 days after the injection.

要するに、各種 corticoids のうち dexamethasone と betamethasone は副腎に対する作用だけでなく、胸腺と脾に強い退行性変化をおこすこと、DOCA は胸腺に対する影響が弱い、副腎に対してかなり強い抑制効果をもつこと、cortisol の効果は cortisone および corticosterone より大きいことがわかった。

考 案

大量の cortisol, その他 glucocorticoid を投与すると胸腺が退行することは古くからよく知られており、胸腺細胞には glucocorticoid に対する特異的な受容体があると考えられている⁽¹⁾⁽³⁾⁽²³⁾。そして cortisol は胸腺細胞によるブドウ糖のとりこみを抑制し⁽¹⁰⁾⁽¹³⁾, glucose-6-phosphate の産生を低下させる⁽⁷⁾。また、アミノ酸の蛋白へのとりこみを抑制し⁽²⁾⁽¹³⁾, あるいは胸腺組織からアミノ酸と nucleotide 様物質の放出をおこすことが報告されている⁽²⁰⁾。さらに、cortisol によって胸腺の thymidine kinase の活性が単位組織重量あたりで 90% も減少し⁽⁶⁾, 胸腺の terminal deoxynucleotidyl transferase 活性にも同様の顕著な低下がある⁽¹⁹⁾。これらの事実はいずれも cortisol による胸腺リンパ系の退行に関係するものである。

新生ラットに大量の cortisol を投与したとき、出生第 1 日に胸腺を摘出した動物と同様の荒廃症候群を発現して死亡するのは、cortisol が上記の文献にみられるように胸腺の機能を失わせることが主要な原因であろう。本実験で cortisol 1 mg を投与したラットでは、5 日後胸腺の存在をみとめ得ない程度にまで強い退行をおこしており、3 週間後の重量も対照の 25% にすぎなかった。0.75 mg および 0.5 mg 処置群でも、それぞれの用量に応じて胸腺が退行した (Fig. 10)。これに関連して、流血中のリンパ球数が極度に減少し、3 週間後の値をみても対照レベルのわずか 36% にすぎなかった。脾の発達も抑制されたが、その回復は胸腺や副腎よりはるかに早かった。

Fig. 10. The weight of thymus in neonatally cortisol-treated rats at 21 days of age.

大量の cortisol 投与は、当然予想されるとおり副腎に顕著な退行をおこした。Fig. 11 は 3 週間後の副腎重量を示したもので、1 mg 投与群の値は対照ラットの 22% にすぎなかった。1 mg 投与ラットは 5 日から 13 日までの間に大部分が死亡したので、実験は十分な数をそろえることができなかったが、3 週間後における下垂体副腎皮質系のストレス反応はないものとみなされる。0.75 mg 投与 3 週間後のラットで異環境曝露に対する血漿 corticosterone 上昇反応がなく、その値は 1 mg 処置ラットに同じストレスを負荷したときと同じであったからである。一方、0.5 mg 処置 3 週間後のものはエーテルストレスによく反応したが、それよりはるか

に弱いストレス刺激である異環境曝露による血漿 corticosterone 値の上昇は対照ラットにおけるより有意に低かった。したがって、この処置群でも下垂体副腎皮質系の活動が完全に回復しているとはいいがたい。

Schapiro⁽¹⁰⁾ は cortisol 1mg を出生第 2 日に注射し、40 日後エーテルストレスに対する corticosterone 上昇反応を調べた結果、対照レベルに回復していたと報告しており、また Krieger⁽¹¹⁾ は cortisol 0.5mg を出生第 2 日に注射し、30 日後にエーテルストレスに対する反応をしらべ、対照と同程度であったという。われわれが Krieger の実験とほぼ同じ条件の下で行った 0.5mg 投与群の成績をみると、エーテルストレスに対する下垂体副腎皮質系の反応は 21 日ですでに回復していた。他方、Schapiro の成績と照らし合わせると、1mg 投与群の回復はそれよりおくれ、おそらく 4～6 週の間におこるのではないかと思われる。いずれにしても、新生ラットに投与した大量の cortisol の影響は永続的なものでないらしい。

Fig. 11. The weight of adrenal gland in neonatally cortisol-treated rats at 21 days of age.

Cotterrell et al.⁽⁴⁾ によると、新生ラットに出生後の 4 日間毎日 cortisol 0.2mg づつを投与すると、脳の細胞分裂が抑制され、¹⁴C-thymidine の DNA へのとりこみが強く抑制される。この抑制は cortisol 処置期間中に顕著であるが、永続的でなく、生後 13 日には正常レベルに回復し、20 日では対照の 2 倍におよぶ。すなわち、分裂活動の亢進によって細胞の不足を補う傾向があり、同年令の正常レベルに達したとき、細胞の増生が止まるという。われわれの実験でも、他の学者の報告でも⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾、cortisol の投与量が極度に大量でない限り、ある期間をすぎると下垂体副腎皮質系の機能が回復している。おそらく日数が経過するとともに代償性の修復があるためであろう。

新生ラットの cortisol 処置による成長の遅延について、Sawano et al.⁽¹³⁾ は下垂体からの GH および TS-H の分泌低下が関係することを暗示した。大量の cortisol 投与が単に視床下部・下垂体・副腎皮質系の活動を抑制するだけでなく、神経系の発達に広汎な影響をおよぼすと考えられるから、GH や TSH の分泌が減少する可能性もある。すなわち、Vernadakis & Woodbury⁽²²⁾ は出生後 8 日までのラットに cortisol を投与したとき、神経系の成熟がおくれ、脳の興奮性、酸素消費量、神経系の発達に關係する酵素系の合成が、いずれも低下することを報告しており、また Howard⁽⁸⁾ は生後 2 日のマウスに corticosterone をうえこむと、脳重量が減少し、成長後も大脳皮質および小脳の DNA 値が低かったという。

なお各種 corticoids の効果を比較すると、そのいずれもが胸腺、脾および副腎に対して抑制的に作用したが、そのうち dexamethasone と betamethasone が他のものにくらべて胸腺と脾に対して強い退行をおこしたことが注目される。一方、ラット固有の corticoid である corticosterone の効果が cortisol その他より

弱いことは当然予想されるところであった。

以上述べたように、出生直後に過剰量の副腎皮質ホルモンが作用すると、胸腺に顕著な退行をおこし、おそらく免疫系の発達を阻止するであろうが、同時に中枢神経系の発達と行動に対する影響も多いと考えられる。他の内分泌系にも変化があると男われ、その詳細については今後さらに検討する必要がある。

要 約

出生後18時間以内の新生ラットに cortisol 1.0, 0.75, 0.5mg を 1 回皮下注射し、死亡率、成長速度、胸腺・脾および副腎重量、血中リンパ球数の変化、ストレス反応を調べるとともに、数種 corticoids について効果を比較した。

1) Cortisol 1 mg の投与で大部分が死亡し、生存率は13%にすぎなかった。0.75mg の投与でも生存率は47%であった。しかし、0.5mg 投与群ではほとんど死ぬものがなかった。大量投与ラットは荒廃症候群をおこし、その死亡はすべて 5~13日の間にみられた。

2) 1 mg および 0.75mg 投与群では最初の 1 週間にはほとんど体重の増加がなかった。生き残ったラットは 10 日以後において対照ラットにはほぼ平行して体重が増加したが、3 週間後の体重は 1 mg 投与群で対照ラットの 62% であった。

3) 胸腺に顕著な退行があり、それにとまって血中リンパ球数もいちじるしく少なかった。脾の発達も初期に抑制をみたが、その回復は早かった。

4) 副腎の退行も著明で、1 mg 投与群では 3 週間後においてようやく出生時の重量に回復し、その値は対照ラットの値の 22% にすぎなかった。

5) 0.5mg 投与群のエーテルストレスに対する血漿 corticosterone 上昇反応は、3 週間後において対照ラットの反応と同程度であったが、異環境曝露に対する反応は有意に低かった。0.75 および 1 mg 投与群では 3 週間後においても異環境曝露刺激に反応を示さなかった。

6) 各種 corticoids は一様に胸腺、脾および副腎に対して抑制的な効果をもつが、dexamethasone と betamethasone は とくに胸腺と脾に強い退行をおこし、cortisol は DOCA とともに副腎 corticosterone 含量の減少を強くおこした。Corticosterone の作用は cortisol より弱かった。

文 献

- 1) Ambellan, E.: Glucocorticoid tight binding in rat liver and thymus particles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 57: 520-525, 1969.
- 2) Brunkhorst, W.K.: Effect of cortisol on amino acid incorporation by nuclear and cytoplasmic fractions of rabbit thymus. *Endocrinology* 82: 277-281, 1968.
- 3) Brunkhorst, W.K.: Intracellular binding of corticosterone in thymus tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 35: 880-886, 1969.
- 4) Cotterrell, M., Balazs, R. and Johnson, A.L.: Effects of corticosteroids on the biochemical maturation of rat brain: postnatal cell formation. *J. Neurochem.* 19: 2151-2167, 1972.
- 5) Fachet, J., Palkovits, M., Vallent, K. and Stark, E.: Effect of a single glucocorticoid injection on the first day of life in rats. *Acta Endocr.* 51: 71-76, 1966.
- 6) Greengard, O. and Machovich, R.: Hydrocortisone regulation of thymidine kinase in thymus involution and hematopoietic tissues. *Biochim. Biophys. Acta* 286: 382-388, 1972.
- 7) Hallahan, C., Young, D.A. and Munck, A.: Time course of early events in the action of glucocorticoids on rat thymus cells in vitro. Synthesis and turnover of a hypothetical cortisol-induced protein inhibitor of glucose metabolism and of a presumed

- ribonucleic acid. *J. Biol. Chem.* 248: 2922–2927, 1973.
- 8) Howard, E.: Reductions in size and total DNA of cerebrum and cerebellum in adult mice after corticosterone treatment in infancy. *Exp. Neurol.* 22: 191–208, 1968.
- 9) 伊藤真次, 広田良二: ラット副腎の生後発達について, 日本内分泌誌 (投稿中)
- 10) Kattwinkel, J. and Munck, A.: Activities in vitro of glucocorticoids and related steroids on glucose uptake by rat thymus cell suspensions. *Endocrinology* 79: 387–390, 1966.
- 11) Kreiger, D.T.: Effect of neonatal hydrocortisone on corticosteroid circadian periodicity, responsiveness to ACTH and stress in prepuberal and adult rats. *Neuroendocrinology* 16: 355–363, 1974.
- 12) Lipscomb, H.S. and Nelson, D.H.: A sensitive biologic assay for ACTH. *Endocrinology* 71: 13–23, 1962.
- 13) Morita, Y. and Munck, A.: Effect of glucocorticoids in vivo and in vitro on net glucose uptake and amino acid incorporation by rat thymus cells. *Biochim. Biophys. Acta* 93: 150–157, 1964.
- 14) Reed, N.D. and Jutila, J.W.: Wasting disease induced with cortisol acetate. I. Studies in germ-free and conventionally reared mice. *J. Immunol.* 99: 238–245, 1967.
- 15) Sawano, S., Arimura, A., Schally, A.V., Redding, T.W. and Schapiro, S.: Neonatal corticoid administration: effects upon adult pituitary growth hormone and hypothalamic growth hormone-releasing hormone activity. *Acta Endocr.* 61: 57–67, 1969.
- 16) Schapiro, S.: Neonatal corticoid administration: effect on growth, the adrenal gland and pituitary-adrenal response to stress. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120: 771–774, 1965.
- 17) Schapiro, S.: Some physiological, biochemical, and behavioral consequences of neonatal hormone administration: cortisol and thyroxine. *Gen. Comp. Endocrinol.* 10: 214–228, 1968.
- 18) Schlesinger, M. and Mark, R.: Wasting disease induced in young mice by administration of cortisol acetate. *Science* 143: 965–966, 1963.
- 19) Sobhy, C. and Chirpich, T.P.: Decreased thymus terminal deoxynucleotidyl transferase activity following hydrocortisone injection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 64: 1270–1273, 1975.
- 20) Sutherland, E.W., III and Haynes, R.C., Jr.: Increased release of amino acids from rat thymus after cortisol administration. *Endocrinology* 80: 288–296, 1967.
- 21) Vallent, K. and Hernady, T.: Effect of a single hydrocortisone injection on the ^{131}I -uptake and the histological structure of the thyroid in newborn dogs. *Endokrinologie* 53: 337–340, 1968.
- 22) Vernadakis, S. and Woodbury, D.M.: Effect of cortisol on maturation of the central nervous system. 85–97. *Influence of Hormones on the Nervous System. Proc. Int. Soc. Psychoneuroendocrinology*, Karger, Basel, 1971.
- 23) Wira, C. and Nunck, A.: Specific glucocorticoid receptors in thymus cells. Localization in the nucleus and extraction of the cortisol-receptor complex. *J. Biol. Chem.* 245: 3436–3438, 1970.