Journal of the Pharmaceutical Society of Japan

VOLUME 58

June 1938

NUMBER 6

Ueber einige physiologische Wirkungen von Dijodtyrosin.

von

Akira OGATA und Tokihiko TANAKA

[Aus dem Organologisch-Chemischen Institute der Pharmaceutischen
Abteilung der Medizinischen Fakultät der Kaiserl. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 1. April 1938.)

Da die bisherigen Mitteilungen der einzelnen Untersucher über die physiologische Wirkung des Dijodtyrosins nicht immer uebereinstimmende Resultate ergaben, so haben Verfasser diese Arbeiten nachgeprüft und weiter untersucht, wie Dijodtyrosin bei der Reaktion von Thyroxin und thyroiden Substanzen auf den Organismus wirkt.

Was in dieser Mitteilung als Lösung des Dijodtyrosins bezeichnet wird, ist eine physiologische Kochsalzlösung des Mononatriumsalzes; das Mononatriumsalz seinerseits ist durch Jodieren von *l*-Tyrosin und nachherige Behandlung mit 2 N-Natronlauge hergestellt worden.

1) Einfluss auf die Metamorphose der Kaulquappen.

Züchtet man die Kaulquappen des *Bufo vulgaris* in verdünnter, wässriger Dijodtyrosinlösung, so wird die Metamorphose beschleunigt, aber ihr Effekt ist selbst in 10^4 facher Verdünnung deutlich schwächer als die 10^6 fache Verdünnung des Thyroxins (Abbildung 1). Dieses Ergebnis stimmt fast mit dem Resultat von Romeis (Bioch. Ztschr. 141, 121 (1923)) überein, wonach der Effekt der 10^5 fachen Verdünnung von Dijodtyrosin dem der 10^7 – 10^8 fachen Verdünnung von Thyroxin entspricht.

2) Einfluss auf das Körpergewicht.

Reicht man jungen Meerschweinchen und jungen Kaninchen 10 Tage lang täglich je 0.1–0.3 g Dijodtyrosin pulv. pro 1 kg Körpergewicht dar, so bemerkt man nichts Absonderliches. Gibt man jedoch den Meerschweinchen 12 Tage lang täglich

Abb. 1.

wicht bereits am 6. Tage eine Abnahme um $1/9$.

Nach 10 tägiger peroraler Verabfolgung von täglich je 0.3–1.0 g Dijodtyrosin pulv. pro 1 kg Körpergewicht zum erwachsenen Kaninchen sieht man zwar keine Verände-

peroral 0.4 ccm einer 10% ig. Lösung pro kg Körpergewicht, so hört die Zunahme des Körpergewichtes auf. Aber durch Darreichung von 0.8 ccm nimmt das ursprüngliche Körpergewicht nach dem 12. Tage um 11–22% ab; doch nimmt es wieder zu, wenn man aufhört, es darzureichen. Verabfolgt man täglich je 1.2 ccm, so hat am 12. Tage das Körpergewicht um ca. 25% abgenommen und das Tier stirbt in kurzer Zeit (Abbildung 2). Injiziert man subkutan 0.4 ccm Dijodtyrosinlösung, so zeigt das Körperge-

Abb. 2.

ung, aber wenn man täglich je 1.5 ccm der 10% ig. Lösung peroral darreicht, so fängt das Körpergewicht an, etwa vom 6. Tage abzunehmen und am 20. Tage hat es um ca. 10% des ursprünglichen Körpergewichtes abgenommen. Reicht man weiter 2.5 ccm, so erfolgt die Gewichtsabnahme stärker als nach der Darreichung von je 1.5 ccm und selbst, wenn man aufhört, weiter zu verabfolgen, so dauert die Abnahme noch 2-3 Tage fort, worauf das Körpergewicht wieder zunimmt (Abbildung 3; Durchschnittswert

Abb. 3

von 5 Tieren). Durch subkutane Injektion von 1.5 ccm tritt die Gewichtsabnahme noch viel stärker ein.

3) Einfluss auf den Harnstickstoff.

Reicht man Hunden, welche mit der aus Fleisch und Reis bestehenden, gemischten Nahrung aufgezogen worden sind, bis ihr Körpergewicht und der Stickstoffgehalt ihres Harnes konstant geworden sind, während 4-5 Tagen pro 10 kg Körpergewicht 20-30 ccm einer 10% ig. Lösung (N-Gehalt 0.00647-0.097 g) mit der Nahrung gemischt dar, so nimmt das Körpergewicht vom 2.-3. Tage etwas ab, während der Harnstickstoff etwas zunimmt (Tabelle 1). Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben von Strause (J. pharm. exp. Therap. 1, 123 (1909)) nicht ueberein.

4) Einfluss auf die Kohlensäureabgabe.

An normalen Ratten und an Ratten 15 Tage nach ihrer Thyreoidektomie wurde mittels des in J. Pharm. Soc. of Japan 58, 111-116 (1938) (vgl. deutsches Referat ibid. 58, 38-46 (1938)) beschriebenen Apparates die Menge der Kohlensäureabgabe bestimmt.

Tabelle 1

Tier Nr. 1								Tier Nr. 2							
	Datum	Körper- Gewicht kg	Harn				Kot		Körper- Gewicht kg	Harn				Kot	
			Menge cc	Spec. Gew.	Gesamt N gr.	N 10kg Körp. Gew.				Menge cc	Spec. Gew.	Gesamt N gr.	N 10kg Körp. Gew.		
Vor dem Versuch	1	10.700	300	1.015	3.087	2.878	norm.		11.500	400	1.010	2.771	2.409	norm.	
	2	10.700	255	1.016	3.168	2.953	„		11.500	430	1.011	2.592	2.254	„	
	3	10.650	340	1.014	3.133	2.942	„		11.500	300	1.015	2.932	2.539	„	
	4	10.650	315	1.015	2.910	2.732	„								
	Durchsch. Zahl	10.675	303	1.015	3.075	2.876			11.500	377	1.012	2.765	2.401		
20cc/10kg Körp. Gew. 10% Dijodtyrosin Lös.	5	10.650	345	1.017	3.106	2.916	„	30cc/10kg Körp. Gew.	11.500	345	1.017	2.211	1.923	„	
	6	10.700	240	1.029	3.714	3.471	„		11.450	200	1.033	2.632	2.299	„	
	7	10.600	330	1.020	3.609	3.405	„		11.450	230	1.025	3.093	2.701	„	
	8								11.400	250	1.023	3.163	2.775	weich	
	9	10.600	280	1.023	4.264	4.023	weich								
	Durchsch. Zahl	10.625	299	1.022	3.673	3.454			11.450	256	1.022	2.775	2.425		
Nach dem Versuch	10									190	1.021	2.577		weich	
	11								11.300	200	1.024	3.012		norm.	
	Durchsch. Zahl									195	1.023	2.795			
Tier Nr. 3								Tier Nr. 4							
		Körper- Gewicht kg	Menge cc	Spec. Gew.	Gesamt N gr.	N 10kg Körp. Gew.	Kot		Körper- Gewicht kg	Menge cc	Spec. Gew.	Gesamt N gr.	N 10kg Körp. Gew.	Kot	
	1	12.550	395	1.013	3.525	2.809	norm.		12.450	330	1.016	2.697	2.166	norm.	
	2	12.550	395	1.015	3.670	2.936	„		12.450	410	1.012	2.435	1.956	„	
	3	12.450	355	1.016	3.365	2.703	„		12.350	315	1.016	2.471	2.001	„	
	Durchsch. Zahl	12.500	375	1.015	3.635	2.816			12.417	352	1.015	2.534	2.041		
30cc/10kg Körp.-Gew.	4	12.450	310	1.021	3.306	2.655	„	30cc/10kg Körp. Gew.	12.300	350	1.017	2.691	2.188	weich	
	5	12.450	280	1.024			„		12.300	280	1.015	4.122	3.351		
	6	12.400	285	1.023	3.638	2.853	„		12.200	315	1.017	2.802	2.297	norm.	
	7	12.350	430	1.017	3.840	3.109	weich		12.100	335	1.019	3.367	2.783	weich	
	Durchsch. Zahl	12.440	326	1.021	3.595	2.872			12.225	320	1.017	3.245	2.655		
	8	12.350	235	1.023	3.219	2.606	weich			240	1.020	2.364		norm.	
	9	12.400	170	1.030	3.010	2.427	„			200	1.022	2.024		„	
	Durchsch. Zahl	12.375	203	1.027	3.011	2.165				220	1.021	2.193			

„Ausgeatmete CO₂ mg“ in folgenden Tabellen bedeutet die Menge CO₂ in mg während 1 Stunde pro 1 g Körpergewicht.

Injiziert man normalen Ratten subkutan 1–2 ccm 1% ig. Dijodtyrosinlösung pro 100 g Körpergewicht, so nimmt die Kohlensäureabgabe, wenn auch nur wenig, zu, aber durch Injektion grösserer Mengen wird die Zunahme der Kohlensäureabgabe eher herabgesetzt (Tabelle 2).

Tabelle 2

Tier Nr. 2				Nr. 7			Nr. 1			Nr. 5		
Datum	Körpergewicht g	ausgeatmete CO ₂ mg	Zu-u. Abnahme ausgeatmeter CO ₂ %	Körpergewicht g	ausgeatmete CO ₂ mg	Zu-u. Abnahme ausgeatmeter CO ₂ %	Körpergewicht g	ausgeatmete CO ₂ mg	Zu-u. Abnahme ausgeatmeter CO ₂ %	Körpergewicht g	ausgeatmete CO ₂ mg	Zu-u. Abnahme ausgeatmeter CO ₂ %
1	68.40	2.059		69.00	2.077		85.59	2.035		118.00	2.030	
2	69.64	1.853		67.46	1.851					115.53	1.913	
3	72.48	2.167		67.69	1.896		91.52	1.885		115.26	2.050	
Durchschnitt. Zahl	70.17	2.026		68.05	1.941		88.56	1.960		116.26	1.998	

→	Injektion						Injektion					
	1% Dijodtyrosin	Lös. 1cc.	pro 100g Körp. Gew.	1% Dijodtyrosin	Lös. 2cc	pro 100g Körp. Gew.	1% Dijodtyrosin	Lös. 1cc.	pro 100g Körp. Gew.	1% Dijodtyrosin	Lös. 2cc	pro 100g Körp. Gew.
4	70.37	2.250	+ 11.05	68.21	2.340	+ 20.55	86.45	2.124	+ 8.36	104.75	2.063	+ 3.20
5	70.49	2.250	+ 11.05	68.69	2.475	+ 27.51	85.11	2.115	+ 7.91	97.57	2.067	+ 3.42
6	74.75	2.148	+ 6.02				84.88	1.946	– 0.71	92.77	2.037	+ 1.90
7				70.48	2.171	+ 11.85	85.34	1.977	+ 0.87	90.56	1.867	– 6.60
8				71.16	2.192	+ 12.93	86.59	2.010	+ 2.55			
9				72.25	1.944	+ 0.15				90.70	1.800	– 9.95
10				73.67	1.963	+ 1.39	89.84	1.967	+ 0.35			
11										91.53	1.813	– 9.30

Durch Injektion von 1–2 ccm 0.1% ig. Thyroxinlösung steigt die Kohlensäureabgabe deutlich (Tabelle 4 in der Originalabhandlung).

Werden einer thyreoidektomierten Ratte 2–3 ccm einer 1% ig. Dijodtyrosinlösung injiziert, so wird sie auffallend schwach und man kann nur einen minimalen Anstieg ihrer Kohlensäureabgabe feststellen (Tabelle 5 in der Originalabhandlung). Injiziert man 0.5–1.5 ccm einer 1% ig. Thyroxinlösung, so erfolgt eine regelmässige Kohlensäureabgabe, aber eine so starke Schwächung des Körpers wie durch Dijodtyrosin tritt nicht ein (Tabelle 6 in der Originalabhandlung). Hiernach scheint Dijodtyrosin je nach der Schilddrüse erst nach partieller Veränderung der wirksamen Schilddrüsen-substanzen die Kohlensäureabgabe zu beeinflussen. Injiziert man dem Tier,

Tabelle 3
Normale Ratte

Tier 43				Tier 44		
Datum	Körpergewicht g	ausgeatmete CO ₂ mg	Zu-u. Abnahme ausgeatmeter CO ₂ %	Körpergewicht g	ausgeatmete CO ₂ mg	Zu-u. Abnahme ausgeatmeter CO ₂ %
1	121.45	2.172		114.58	1.870	
2						
3	135.00	2.097		113.00	1.964	
D.Z.	128.23	2.135		113.79	1.917	
→ 0.2% Thyroxin Lös. 0.25cc + 2%Dijodtyrosin Lös. 0.5 cc Subkutan				→ 0.2% Thyroxin Lös. 0.25cc Subkutan		
4	132.50	2.773	+ 29.88			
5	130.30	2.850	+ 33.49	110.00	2.346	+ 22.38
6				103.60	2.430	+ 26.76
7						
8	127.10	2.458	+ 15.13			
Tier 45				Tier 46		
1	103.10	1.863		124.57	1.810	
2						
3	107.75	1.800		127.74	1.880	
D.Z.	105.43	1.832		126.16	1.845	
→ Thyroxin 0.1cc + Dijodtyrosin 0.5cc Subkutan				→ Thyroxin 0.1cc Subkutan		
4	113.90	2.431	+ 32.69	133.19	2.000	+ 8.40
5	109.05	2.750	+ 50.10	124.15	2.461	+ 33.38
6						
7	98.73	3.877	+ 111.62	112.35	3.080	+ 66.93
Tier 41				Tier 42		
1	78.12	2.200		72.67	2.220	
2						
3	86.00	2.093		77.95	2.230	
D.Z.	82.06	2.146		75.31	2.225	
→ Thyroxin 1cc Subkutan				→ Thyroxin 1cc Subkutan		
4	88.20	3.330	+ 55.05	73.85	3.116	+ 40.04
5	87.07	3.450	+ 60.76	73.95	3.083	+ 38.55
→ Dijodtyrosin 1cc Subkutan				→ Dijodtyrosin 1cc Subkutan		
6	83.20	4.950	+ 130.66	71.78	3.515	+ 57.98
→ Dijodtyrosin 1cc Subkutan				→ Dijodtyrosin 1cc Subkutan		
7	81.59	5.626	+ 162.16	72.18	3.540	+ 59.10
↑ eine Woche ↓	91.73	2.766	+ 28.88			

Tabelle 4
Thyreoidektomierte Ratte

Tier SE 18				Tier SE 19			Tier SE 16		
Datum	K. G. g.	CO ₂ mg	CO ₂ %	K. G. g.	CO ₂ mg	CO ₂ %	K. G. g.	CO ₂ mg	CO ₂ %
1	96.92	1.816		122.70	1.370		75.00	1.790	
2									
3	98.62	1.623		123.63	1.464		85.00	1.606	
D.Z.	97.77	1.720		123.17	1.417		80.00	1.698	
→ 0.2% Thyroxin Lös. 0.15cc 2% Dijodtyrosin Lös. 0.5cc Subkutan				→ „ 0.15cc „ 0.5cc Subkutan			→ 0.2% Thyroxin 0.15cc Subkutan		
4	98.10	1.921	+ 11.68	120.97	1.985	+ 40.08	84.62	2.064	+ 21.55
→ 5	87.15	2.300	+ 33.72	120.30	2.543	+ 79.46	→ 83.50	2.260	+ 33.09
→ 6	83.58	2.300	+ 33.72	111.34	2.770	+ 95.55	→ 82.76	2.420	+ 42.52
→ 7	75.35	2.620	+ 52.32				80.25	2.640	+ 55.47
8	← 1 Monat →						→ 2% Dijodtyrosin 0.5cc Subkutan		
9							76.88	2.890	+ 70.20
	107.00	2.000	+ 16.27				→ 76.20	2.950	+ 73.73

Tabelle 5
Normale Ratte

Tier 55				Tier 61			Tier 56			Tier 62		
Datum	Körper Gewicht g	ausgeat- mete CO ₂ mg	Zu-u. Abnah- me aus- geatme- ter CO ₂ %	K. G. g	CO ₂ mg	CO ₂ %	K. G. g	CO ₂ mg	CO ₂ %	K. G. g	CO ₂ mg	CO ₂ %
1	89.00	2.230		90.00	1.940		81.55	2.050		96.00	1.870	
2												
3	99.40	2.112		90.00	1.800		94.87	1.962		96.00	1.830	
D.Z.	94.20	2.171		90.00	1.870		88.21	2.006		96.00	1.850	
→ Thyreoid. sicc. 30mg Dijodtyrosin 50mg per os				→ „ 30mg „ 50mg per os			→ Thyreoid. sicc. 30mg			→ Thyreoid. sicc 30mg.		
4				→			→			→		
→ 5	„			→	„		→	„		→	„	
→ 6	96.60	2.625	+ 20.91	→	„		→ 97.47	3.141	+ 56.58	→	„	
→ 7	„			→	„		→	„		→	„	
→ 8	94.80	2.742	+ 26.30	→ 88.80	2.420	+ 29.41	→ 92.40	4.482	+ 123.42	→ 100.10	4.370	+ 136.21

Tabelle 6
 Thyreidektomierte Ratte

Tier SE 21				Tier SE 24			Tier SE 23		
Datum	K.G. g.	CO ₂ mg	CO ₂ %	K.G. g.	CO ₂ mg	CO ₂ %	K.G. g.	CO ₂ mg	CO ₂ %
1	187.0	1.730		108.24	1.902		92.14	1.830	
2									
3	185.0	1.810		110.02	1.909		91.62	1.900	
D.Z.	186.0	1.770		109.13	1.906		91.88	1.865	
→ Thyreoid. sicc. 30mg Dijodtyrosin 50mg per os				→ „ 30mg 50mg per os			→ Thyreoid. sicc. 30mg per os		
4	173.0	2.160	+ 22.03	109.51	2.351	+ 23.34	90.80	2.423	+ 29.91
→ 5	168.0	2.240	+ 26.55	→			→ 89.69	2.710	+ 45.31
→ 6	168.0	2.401	+ 35.64	→ 97.83	2.566	+ 34.62	→ 84.37	3.250	+ 74.26
→ 7									
8									
9									
10	173.0	2.581	+ 45.81						

Tabelle 7

CH ₃ CN	Dijodtyrosin/10g Körp. Gew.		Thyroxin/10g K.G.	Thyreoid. sicc./10g K. G.	
mg pro 10g	1% Lös. 0.1cc Subkutan	Pulver 2 mg per os	0.02% Lös. 0.25cc Subkutan	3% Extrakt 0.17cc Subkutan	Pulver 10mg per os
Körp. Gew.	Untersuchungen nach 6 Stunden nach der Verabreichung				
9	+		+	+	
18	+		+	+	
20.3	+		+	+ -	
22.5	-		+ -	-	
27			-		
Untersuchungen nach 20 Stunden nach der Verabreichung					
9	+	+	+	+	+
13.5	+	+	+	+	+
18	+	-	+	+	+
20.3	+		+	+	+
22.5	-		+	+ -	+
27			-	-	+ -

+ lebt - stirbt

welches die Schilddrüse verloren hat, so kann dadurch die Ausfallserscheinung nicht allein nicht kompensiert werden, sondern durch Dijodtyrosinvergiftung wird das Tier umso früher schwächer.

- 5) Verschiedenartiger Einfluss von Dijodtyrosin auf die Wirkung von Thyroxin oder Thyreoidsubstanz.

Dijodtyrosin hemmt die Zunahme der Kohlensäureabgabe durch Thyroxin bei normalen oder thyreoidektomierten Ratten durchaus nicht, sondern neigt dazu, sie eher zu unterstützen (Tabelle 3 und 4), aber es wirkt auf Schilddrüsensubstanzen deutlich hemmend (Tabelle 5 und 6).

- 6) Verschiedenartiger Einfluss von Dijodtyrosin auf resistenzerhöhende Wirkung von Thyroxin oder Thyreoidsubstanz bei der Acetonitrilvergiftung der Maus.

Dijodtyrosin hat eine resistenzerhöhende Wirkung bei der Acetonitrilvergiftung

Tabelle 8

CH ₃ CN mg pro 10g Körp. Gew.	Thyroxin + Dijodtyrosin				Thyreoid. sicc (od. Extrakt) + Dijodtyrosin	
	0.05%Thyroxin Lös. 0.1cc 1%Dijodtyrosin Lös. 0.1cc Subkutan	0.05%Thyroxin Lös. 0.1cc subkutan. Dijodtyrosin Pulver 2mg per os	0.02%Thyroxin Lös. tägl. 0.15cc 2 Tage. nach 48 Stunden 1% Dijodtyrosin Lös. 0.1cc Sub- kutan	0.02%Thyroxin Lös. tägl. 0.15cc 2 Tage (Kontrolle)	3% Extrakt 0.17cc 1%Dijodtyrosin Lös. 0.1cc Subkutan	Thyreoid sicc 10mg Dijodtyrosin Pulver 2mg per os
Untersuchungen nach 6 Stunden nach der Verabreichung						
9			+	+		
18			+	+		
20.3			+	+		
22.5			+	+		
27			+	+		
31.5			+	+ —		
36			+	—		
40.5			—			
Untersuchungen nach 20 Stunden nach der Verabreichung						
9	+	+			+	+
18	+	+			+	+
20.3	+	+			+ —	—
22.5	+	+			—	
27	+	+				
31.5	+	+				
36	—	+ —				
40.5		—				

und eine antagonistische Wirkung gegen Thyroxin, wie Oehme und Hermann (Ergeb. inn. Med. und Kind **44**, 214 (1932)) angegeben haben, konnte nicht bestätigt werden; vielmehr wurde festgestellt, dass es synergisch wirkt. Aber ebenso wie bei der Beeinflussung der Kohlensäureabgabe wirkt es ausgesprochen antagonistisch gegen die Wirkung der pulverförmigen Schilddrüse oder des Schilddrüsenextraktes (Tabelle 7 und 8).

Zusammenfassung.

Verfasser sind auf Grund obiger Resultate vorläufig zu folgenden Schlüssen gelangt:

- 1) Dijodtyrosin selbst hat eine anderartige Wirkung als schilddrüsenhormon.
- 2) Dijodtyrosin zeigt sich eine schilddrüseähnliche Wirkung, nachdem es durch die Schilddrüse in das Schilddrüsenhormon oder in die demselben sehr nahestehende Substanz umgewandelt worden ist.
- 3) Diese Schilddrüsenfunktion nimmt ab, sobald sich das Schilddrüsenhormon oder eine demselben sehr nahestehende Substanz im Blute abnorm anreichert. Reicht man daher dem normalen bzw. thyreoidektomierten Tier Pulver oder Extrakt der Schilddrüse dar, so verlangsamt sich die Umänderung des Dijodtyrosins in das Schilddrüsenhormon und es zeigt sich dem Dijodtyrosin eigentliche gegen das Schilddrüsenhormon antagonistische Wirkung.
- 4) Da Thyroxin kein wahres Schilddrüsenhormon ist, wird die Überführung des Dijodtyrosins in das Hormon durch die Schilddrüse nicht gehemmt. Daher wirkt Dijodtyrosin synergisch mit Thyroxin.

藥 學 雜 誌

第五十八卷 第六號

昭和十三年六月發行

報 文

Dijodtyrosin の生體に對する作用に就て (其三) 形態變化, 體重, 窒素代謝, 炭酸排泄量に及ぼす影響 竝にアセトニトリル中毒に對する抵抗力増進作用

緒 方 章

田 中 時 彦

(東京帝國大學醫學部藥學科臟器化學教室)

(昭和 13 年 4 月 1 日受理)

甲状腺ホルモンが代謝充進作用を有する事は周知の事で甲状腺ホルモンの構成物質である Thyroxin は此の代謝機能を充進する代表的物質であるので現今主ホルモンと看做されてゐる。併し他の甲状腺ホルモン構成物質である Dijodtyrosin の代謝作用に關する研究は未だ完全とは言へない。

Dijodtyrosin は蝌蚪の形態變化促進, ラッテ・モルモット・家兎・鳩の體重減少, ラッテ・犬の瓦斯代謝充進竝にマウスのアセトニトリルに對する抵抗力増進作用を弱いながらも有するので Gaddum¹⁰⁾, Abderhalden & Wertheimer^{18, 26)}, Zwehl¹⁷⁾, Rapport u. Canzanelli²⁷⁾ 等は Dijodtyrosin を Thyroxin の前階梯物質 (Vorhormon od. Prohormon) であると考えた。處が 1931 年 Abelin³¹⁾ が甲状腺機能の充進せるラッテに Dijodtyrosin を投與すれば効果のある事を見出し續いて深堀³⁰⁾ Oehme & Herman³⁸⁾, 鎗居²¹⁾ Schürmeyer u. Wissmann⁴⁶⁾ Elmer⁸⁷⁾ 等は Dijodtyrosin の人及動物の甲状腺機能充進に對する作用の上から又甲状腺組織の變化に於て Dijodtyrosin が Thyroxin と反對の作用を有する事を證明するに至つて Dijodtyrosin は甲状腺副ホルモンの地位を得るに至つた。併し一方 Kommerell⁴⁵⁾, Gotta⁷⁴⁾ 等は甲状腺機能充進症の臨牀實驗で Dijodtyrosin を長期間繼續投與すると却つて機能充進を助長する事を認め又近くは Kommerell²⁸⁾, Dirner³²⁾, Sainton u. Simonnet²⁰⁾ は動物の甲状腺機能充進に關しては Dijodtyrosin と Thyroxin との間には何等拮抗的作用なく寧ろ互に助長的に働くを認めて Dijodtyrosin が Vorhormon である事を主張し更に化學的にも Salter u. Pearson¹⁰¹⁻²⁾ は甲状腺中の Dijodtyrosinpeptonteil から Pepsin の働によつて Thyroxinpeptonteil を得て Dijodtyrosin の Vorhormon なる事に同意してゐる故に現今は甲状腺主ホルモンなる Thyroxin に對し Dijodtyrosin は副ホルモンなりとの説と前階梯物質なりとの説とが對立してゐる状態である。

Dijodtyrosin は現今バセドー氏病の治療薬又利尿薬として使用されてゐるが比較的毒性が少ないからこれが肥胖病等に使用されれば面白いと思ひ余等は Dijodtyrosin に就いて代謝作用の陰陽を決定すること及び其他の生理作用即ち蝌蚪の形態變化及び溫血動物の體重に及ぼす影響、窒素代謝作用、炭酸排泄量に及ぼす影響竝に生體の酸化機能と比例的關係を保つアセトニトリル中毒に對するマウスの抵抗力増進作用の有無を検し次で最後の二作用に就いて Thyroxin 竝に甲状腺物質と Dijodtyrosin との作用上の相互關係を研究した。實驗に使用した Dijodtyrosin 溶液は前回の報告(本誌 55, 46)と同様に調製した。

形態變化竝に體重に及ぼす影響

Gudernatsch¹⁾が1912年甲状腺物質に蝌蚪の形態變化促進作用のある事を發見してから間もなく Morse²⁾は Dijodtyrosin も形態變化を促進する作用を持つ事を認め、其後此の事實は Swingle³⁾, Abelin⁴⁾, Romeiss⁵⁾, Abderhalden & Schiffmann⁶⁾, Abderhalden⁷⁾, Abelin & Scheinfinkel⁸⁾, Helff⁹⁾, Gaddum¹⁰⁾, Abderhalden & Wertheimer¹¹⁾, Abderhalden & Hartmann¹²⁾, Hoffmann & Gudernatsch¹⁴⁾に依つて確證され、更に Axolotl に對しても甲状腺物質飼養の時と同じく作用する事が知られた。Gaddum, Abderhalden & Schiffmann, Abderhalden & Wertheimer は此の Dijodtyrosin の作用は Thyroxin に比して緩和なる事を見、Abderhalden は *d*-Dijodtyrosin が *l*-Dijodtyrosin に比して作用の弱い事を立證し、Romeis は又形態變化促進を表はす最少量は若齡の時は百萬倍溶液、老齡の時は十萬倍溶液を要するが故に蝌蚪の孵化後日數の異なるによつて作用に相違あることを認めた。Zawadowsky, Titajew, Perelmutter & Raspopowa¹³⁾は Axolotl に對する Dijodtyrosin の作用は形態變化の發端を示すのみで Thyroxin の時の様に完全に作用しないと述べ、又 Käer¹⁵⁾は甲状腺作用をあらはす Jodtropon と拮抗的に作用する事を報告してゐる。

溫血動物の體重に及ぼす影響に於ては甲状腺物質及び Thyroxin が動物の代謝作用を旺盛にして發育障害竝に體重の減少を來たすは周知の事であるが、Dijodtyrosin に關しては Romeiss¹⁶⁾, Abderhalden & Wertheimer¹⁸⁾はマウス・ラットの體重に何等影響しない事を報告し、Zwehl¹⁷⁾, Abderhalden & Wertheimer, Rapport & Canzanelli²⁷⁾, 松岡¹⁹⁾はラット・鳩・モルモット・家兎・犬の體重を減少させる事を認め、Sainton u. Simonnet²⁰⁾は雞に投與して寧ろ體重が増加する事を認め、更に鎗居²¹⁾は甲状腺摘出家兎に於ては直接體重には影響しないが、Thyroxin による體重の減少を抑制する事を述べてゐる様な状態で説が一定してゐない。

余等は形態變化に及ぼす影響の試験には蟾 *Bufo vulgaris* の蝌蚪で後肢の基部が辛うじて肉眼で認め得られる程度のもを選び、又體重に及ぼす影響の試験には幼若モルモット・幼若竝に成熟家兎を用ひ年齢による影響の違いをも視察した。

I 形態變化に及ぼす影響 蝌蚪 20 匹を 1 群となして其の 4 群を作り 1 群を對照となし他の群を各々 Dijodtyrosin の 1 萬倍、5 萬倍、10 萬倍水溶液 (Dijodtyrosin は此等の稀釋度ではそのままで水に充分溶解す) で飼育し飼育溶液の更新は 4 日毎に行つた。Dijodtyrosin 飼育の群は何れも 5-7 日後から徐々に身體の輪廓は茄子型乃至ヴェオリン型に變り口は蛙の様に大きくなり其後間もなくして體色が淡くなり 7-8 日後には前肢が生ずるものを見る。前肢を生ずると殆ど同時に一部は尾も短くなるが多くはこれを認めない内に死の機轉をとる(第 1 圖)。

斯様に既に Moore, Romeiss, Abderhalden u. Schiffmann 等先人が認めた如く弱いながらも Dijodtyrosin は此試験に於ては Thyroxin と同じく甲状腺類似作用を顯はす。

次に百萬倍 Thyroxin 溶液の作用と比較したが Dijodtyrosin 1 萬倍溶液では明かに作用が弱く (歐文 Abb. 1) 此結果は曾つて Romeiss の報告した十萬倍 Dijodtyrosin 溶液の作用が千萬倍 (幼蝌蚪の時), 1 億倍 (成長蝌蚪の時) 位の Thyroxin 溶液に對應すると言ふ成績の中間に位する。

II 體重に及ぼす影響

幼若モルモット及幼若竝に成熟家兎を用ひて毎日一定量の食物 (幼若モルモット—豆腐粕 50 g, 菜 5 g, 幼若家兎—豆腐粕 120 g, 菜 10 g, 藥 2 g, 成熟家兎—豆腐粕 400 g, 菜 50 g, 藥 10 g) で飼育し, 毎日空腹

時に體重を測つて正常時の體重曲線を作用し體重の動搖を殆ど認めなくなつてから Dijodtyrosin 粉末或は溶液を少量の餌に混じて連日經口的に投與するが, 或は溶液を連日皮下注射して體重の變化を觀察した。

幼若モルモット及幼若家兎に Dijodtyrosin 粉末 0.1-0.3 g (體重 1 kg につき) を 10 日間經口的に連續投與した時には何等の變化も見ないが 10% Dijodtyrosin 溶液 0.4 cc を 12 日間モルモットに經口的に連續投與した時には體重増加が停止し, 0.8 cc を投與した時には 2 日後より僅微に體重の減少を認め投與開始後 12 日目には投與開始時に於ける體重の $\frac{1}{9}$ - $\frac{2}{9}$ の減少を齎し其の際 Dijodtyrosin の投與を中止するも尙體重の減少が續き 2 日後より漸次體重を増加す。1.2 cc を投與した時には投與開始後直に體重を減少し 12 日目には投與開始時の體重の約 $\frac{1}{4}$ を減じ, 間も無く死亡する (歐文 Abb. 2 各實驗共三匹づつを使用せる平均値) 又幼若モル

第 1 圖 (點線は身體の輪廓が西洋梨或ヱキオリン型) に變じたもの, 實線は前肢を生じたもの)

10 萬倍 Dijodtyrosin 溶液飼育

5 萬倍 Dijodtyrosin 溶液飼育

1 萬倍 Dijodtyrosin 溶液飼育

モットに 10% Dijodtyrosin 溶液 0.4 cc を皮下注射した場合には注射を開始すると間も無く體重を減少し 6 日目には注射開始時の體重の $\frac{1}{10}$ を減じ、此の際注射を中止しても尙 2 日間體重は減少し 3 日後より漸く増加を來たす。

成熟家兎に Dijodtyrosin 未 0.3-1 g (體重 1 kg につき) を 10 日間連續投與するに幼若モット竝に家兎に粉末を投與した場合と同様殆ど變化せず。10% Dijodtyrosin 溶液 1.5 cc を連續投與した場合には 6 日目より漸次體重を減少し 20 日目には體重の $\frac{1}{10}$ を減じ、續いて溶液 2.5 cc を投與すると翌日から前よりも強い體重の減少を起し、投與を中止しても尙 2-3 日間體重を減少す (歐文 Abb. 3 各實驗共 5 匹づつの平均値)。又溶液 1.5 cc を皮下注射した際もかなり強い體重の減少を顯はす。

斯様に Dijodtyrosin 溶液は曾つて Binswanger²²⁾ が Thyroxin 溶液に就いて認めた様に幼若竝に成熟動物の何れの場合にも體重減少を惹起する。次の窒素代謝作用の項に見る如く犬に於ても幾分か體重減少を起す傾向はあるが用量が體重に比して頗る多量でなければ有効でないから肥胖病に應用し得る望は先づないと言つてよい。肥胖せる人に毎日 1 g 宛經口的に約 30 日間投與しても何等の中毒作用を認めなかつたが體重も減少しなかつた。

窒素代謝作用に及ぼす影響

甲状腺物質及び Thyroxin は尿窒素排泄量の増加を來たし殊にブリン體窒素の排泄を増加するから蛋白質特に細胞核の分解が旺盛となる事が知られる。然るに Dijodtyrosin に就いては Strause & Voegtlin²³⁾ が犬に就いて實驗して作用しない事を報告してゐるのみである。

故に余等は尿中の總窒素排泄量に及ぼす影響を觀察してみた。動物は採尿し易い點から雌犬を選び、妊娠等新陳代謝に異狀を來たす要約のないものを用ひ毎日一定時間運動させてから白米 200 g, 肉 70 g, 醬油 10 g の混食 (總カロリーは約 800, 總窒素量は 7 回平均 3.925 g [最小 3.655 g ~ 最大 4.187 g]) を與へ採尿し 24 時間目には導尿し、24 時間内に尿中へ排泄した窒素を Kjeldahl 氏法によつて測定した。斯様にして 15 日餘經過すれば體重竝に尿窒素排泄量は殆ど一定するから其の時體重 10 kg につき 10% Dijodtyrosin 溶液 20-30 cc (その窒素含量は 0.0647-0.097 g) を 4-5 日間食物と共に經口的に連續投與したが投與 2-3 日目より體重減少に伴つて漸次微に窒素排泄量の増加を來たし糞便は軟便となる (歐文 Tabelle 1) 前述の様に蝌蚪の形態變化及び體重に及ぼす影響は他の研究諸家の實驗とは數字上の相違を示すのみにて一致せる結果を示すも尿窒素排泄量は Strause の記載と一致せず。

炭酸排泄量に及ぼす影響

甲状腺物質及び Thyroxin が酸素消費量竝に炭酸排泄量を増加さす事は既知の事であるが Dijodtyrosin の瓦斯代謝に及ぼす影響に就いては先人の試験結果は區々として未だ一定しない。即ち Abelin²⁴⁾, Gad-dum²⁵⁾ はラッテに於ては無作用なりと言ひ、Abderhalden & Wertheimer²⁶⁾, Cars & Giani²⁹⁾, Rapport &

Canzanelli²⁷⁾ はラッテ或は犬を用ひて酸素消費量及び發散熱量の上昇する事を認め、深堀³⁰⁾ は逆に酸素消費量及び炭酸排泄量の減退する事を認めてゐる。一方 Abelin³¹⁾ は Thyroxin によつて代謝機能の上昇したラッテが Dijodtyrosin によつて治癒すると言ふも Kommerell²⁸⁾, Dirner³²⁾ は犬・ラッテに於て試験した結果、かかる作用が無いと報告し、又 Siebert u. Linton³³⁾ はモルモットの發散する熱量を測定して甲状腺を摘出したるものに於ては甲状腺物質及び Thyroxin の作用を防止するも正常動物ではかかる作用を認めずと述べてゐる。

試験動物として余等は正常マウス及び正常竝に甲状腺摘出ラッテを用ひ既に報告 (本誌 58, 111-116, 1938 歐文 58, 38-40, 1938) した方法に従つて炭酸排泄量の動搖のみを觀察した。甲状腺摘出ラッテは甲状腺摘出* 後、日を経るに従つて漸次炭酸排泄量を減少し 60 日を経ると殆ど半減し身體の衰弱を來たして多くは間もなく死の機轉をとるから摘出後 15 日を経過して手術による疲労が無くなり正常時の約 20% 減の炭酸排泄量を示すものを選んで實驗に用ひた。

マウスは正常時には安靜状態をとり難いので試験前 1 日絶食させて後基礎代謝を測定した。動物が容器に慣れて日毎の炭酸排泄量も殆ど一定する様になつてから 1% Dijodtyrosin 溶液 0.3 cc (體重 20 g につき) を皮下注射するに 3-4 時間後から僅微に又溶液 0.3 cc を 3-4 日間連續して經口的に投與すると投與終了後に可成り明かに炭酸排泄量の増加するを見る (第 1 表)。

0.02% Thyroxin 溶液 0.25 cc を皮下注射した時には結果は不同にして微に炭酸排泄量を増加するものもあれば減少するものもある。又乾燥甲状腺末 0.01 g を 3 日間經口的に投與した時には明らかに既知の如く炭酸排泄量を増加する (第 2 表)。併しマウスは身體が小さく且植物性食物で飼育した上に實驗前 1 日絶食してゐる關係上 1% Dijodtyrosin 溶液 0.5 cc の皮下注射竝 0.1% Thyroxin 溶液 0.1-0.2 cc の 1 回、或は 1 日 1 回 3-4 日間の連續皮下注射の際には動物は外觀的にも明らかに衰弱し、炭酸排泄量は減少する (第 1 及 3 表)。斯様にマウスは安靜状態をとり難い上に衰弱し易く又溫度の變化に可成鋭敏で實驗に使ひ難いので絶食 3 時間のラッテを實驗に使つた。

甲状腺を摘出しないラッテの場合は 1% Dijodtyrosin 溶液 1-2 cc (體重 100 g につき) の注

* 甲状腺摘出操作 ラッテを蛙板に頭部及び四肢を引張りて固定す。頭部の固定には丈夫なる絲を上顎門齒に引懸けて身長の方に前方に引張り固定してもよいが甲状腺摘出手術中に唾液を氣管に飲込む爲め肺炎を起し易いから蛙板の上端に家兎固定器に附屬する様な頸部固定器をとりつけ、それで固定する方がよい。頸部及び四肢を固定した後咽喉部の毛を刈込み Alkohol 消毒を行ひ正中線に沿ふて約 2 cm の皮膚を切開しピンセットで筋・膜を鈍に分離すると甲状軟骨の下部で氣管の兩側の稍脊部に甲状腺が見出される。甲状腺を周囲の筋及膜から分離した後下端から順次に注意して剝離する。此の際甲状腺の脊側上端部に甲状腺動脈が來てゐるので出血するおそれがあるから充分注意してピンセットで甲状腺をねぢり切る。他側の甲状腺も腺峡部と共に同様に剝出する。然る後摘出した甲状腺の上脊部の表面にある稍々白色を帶びた極めて小さい半透明の上皮小體を出來得る限り甲状腺組織の附着しない様に分離し、これを甲状腺の存せし創面に挿入移植する。斯様に處置した後、直ちに筋膜及び皮膚の縫合を行ひ Alkohol を塗布して手術を終る。

第 1 表

動物 番號	日次	5		13		1		8		11		15	
		體 重	CO ₂ 排泄量	體 重	CO ₂ 排泄量	體 重	CO ₂ 排泄量	體 重	CO ₂ 排泄量	體 重	CO ₂ 排泄量	體 重	CO ₂ 排泄量
正 常 時	1	24.34 (0.11)	5.546	16.76 (0.065)	3.673	20.52 (0.06)	4.976	22.62 (0.067)	4.379	19.50 (0.06)	4.718	24.84 (0.088)	5.382
	2											24.71 (0.095)	5.605
	3	24.69 (0.11)	5.100	17.15 (0.057)	3.914	22.34 (0.08)	4.120	22.87 (0.076)	4.073	21.40 (0.078)	5.000	24.34 (0.100)	5.546
試 驗 時	4	→ 1% Dijodtyrosin 3 cc 經口		→ 同右		→ 同右		→ 同右		→ 1% Dijodtyrosin 0.5 cc 皮下		→ 同右	
										20.52 (0.06)	4.976	24.69 (0.110)	5.103
	5	→	”	→	”	→	”	→	”				
	6	24.05 (0.13)	7.069	16.84 (0.065)	5.172	→	”	→	”				
	7					22.96 (0.08)	5.577	23.75 (0.100)	4.642				
	8											24.45 (0.110)	4.795
	9									22.34 (0.08)	4.118		

註. 1. CO₂ 排泄量は體重 1g 1 時間の mg 數を示す.

2. 體重の桁中の () 内の數字は CO₂ を測定してゐる間に減少した體重 g.

第 2 表

動物番號 諸項	日次	18		19		22	
		體 重 g	炭酸排泄量	體 重 g	炭酸排泄量	體 重 g	炭酸排泄量
正 常 時	1	18.25 (0.084)	4.602	18.30 (0.04)	3.159	19.70 (0.06)	4.016
	2	18.44 (0.065)	4.294	17.99 (0.05)	3.059		
	3	18.54 (0.066)	4.108	18.16 (0.04)	2.760	22.08 (0.10)	4.800
試 驗 時	4	→ 0.02% Thyroxin 0.25 cc 注射		→ 0.02% Thyroxin 0.25 cc (注)		→ 0.02% Thyroxin 0.25 cc (注)	
		18.82 (0.100)	4.640	18.98 (0.045)	3.420	21.75 (0.09)	4.516
	5						
	6	17.91 (0.100)	4.358				
	7	↑					
	8	20日					
	9	↓		20.10 (0.046)	3.150	21.49 (0.05)	3.256
	10	19.95 (0.075)	4.850	20.56 (0.04)	2.927		
	11	21.00 (0.100)	4.238				

動物番號 諸項		23		32		33	
		體 重 g	炭酸排泄量	體 重 g	炭酸排泄量	體 重 g	炭酸排泄量
日次							
正 常 時	1	18.86 (0.07)	3.686	17.69 (0.05)	3.107	12.89 (0.05)	4.112
	2						
	3	19.00 (0.08)	3.677	18.46 (0.06)	3.135		
試 驗 時	4	→0.02%Thyroxin 0.25 cc(注)		→甲状腺末 10 mg 經口		→甲状腺末 10 mg 經口	
	5	18.30 (0.07)	3.501	→	”	→	”
	6	17.25 (0.06)	3.308	→	”	→	”
	7			17.87 (0.08)	5.060	11.95 (0.06)	5.210
	8						
	9						
	10						
	11						

第 3 表

動物番號 諸項		25		27		3		4	
		體 重	炭酸排泄量	體 重	炭酸排泄量	體 重	炭酸排泄量	體 重	炭酸排泄量
日次									
正 常 時	1	15.29(0.045)	4.052	16.30(0.06)	4.563	23.30(0.064)	4.826	20.30(0.06)	4.787
	2			17.98(0.07)	5.339	22.35(0.071)	5.526	20.10(0.075)	4.750
	3			19.00(0.068)	4.673	22.26(0.080)	4.978	21.21(0.069)	4.485
試 驗 時	4	→0.1% Thyroxin 0.1cc 14.87(0.048)	3.716	→0.1% Thyroxin 0.2cc 20.70(0.062)	4.048	→0.1% Thyroxin 0.1cc	→0.1% Thyroxin 0.2cc		
	5	14.60(0.060)	3.500			→21.26(0.070)	4.282	→	”
	6					→0.1% Thyroxin 0.2cc	→	→	”
	7					20.57(0.054)	3.695	18.26(0.059)	2.355
	8								
	9			18.64(0.11)	5.323				
	10					19.37(0.070)	4.700		

射によつて僅かながら炭酸排泄量の増加を來たす(歐文 Tabelle 2)。此の際もマウスの時と同様投與量の多い時には作用は却つて弱まる。0.1% Thyroxin 溶液 1-2 cc の注射は明かに炭酸排泄量を上昇する(第 4 表)。

甲状腺摘出ラッテに於ては 1% Dijodtyrosin 溶液 2-3 cc の皮下注射によりて動物は目立つて衰弱し炭酸排泄量増加も僅かに認める程度に過ぎず。多量投與の際には衰弱の爲に炭酸排

第 4 表

動物番號 日 次		9			18			23		
		體 重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量 増 加 率	體 重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量 増 加 率	體 重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量 増 加 率
正 常 時	1	67.89	2.155		81.71	2.056		74.45	2.286	
	2				82.77	2.128				
	3	69.07	2.286		83.05	2.084		78.87	2.077	
平 均			2.220			2.089			2.181	
試 驗 時	4	→0.1% Thyroxin 1 cc 69.56	2.958	+33.24	→0.1% Thyroxin 1 cc 87.43	2.815	+34.75	→0.1% Thyroxin 1 cc 78.70	2.813	+28.97
	5	67.89	2.866	+29.10	84.85	2.913	+39.44			
	6	67.26	2.803	+26.26				71.09	2.865	+31.36
	7				83.80	2.816	+34.80			
	8							63.13	2.895	+32.73
	9	70.26	2.597	+16.98						
	10							60.32	2.420	+10.95
		3			10			19		
正 常 時	1	68.55	2.119		80.85	2.205		85.86	1.870	
	2							86.22	1.870	
	3	67.12	2.245		79.51	2.320		87.92	1.981	
平 均			2.182			2.262			1.907	
試 驗 時	4	→0.1% Thyroxin 1.5 cc 65.80	2.898	+32.80	→0.1% Thyroxin 1.5 cc 79.29	2.900	+28.20	→0.1% Thyroxin 1.5 cc 89.96	2.501	+31.15
	5	64.53	3.013	+38.08	80.36	2.975	+31.52	88.40	2.533	+32.83
	6	63.11	2.943	+34.90	81.65	3.050	+34.83	85.24	2.330	+22.18
	7	62.33	2.803	+28.47				86.30	2.452	+28.58
	8									
	9	64.36	2.919	+33.78						
	10	66.82	2.088	- 4.29	97.10	2.800	+23.28			
		8			11			15		
正 常 時	1	64.53	2.160		70.07	2.228		104.73	2.170	
	2							107.00	1.880	
	3	67.35	2.025		70.97	2.285		108.43	2.263	
平 均			2.093			2.256			2.104	
試 驗 時	4	→0.1% Thyroxin 2 cc 71.51	2.700	+29.03	→0.1% Thyroxin 2 cc 72.37	3.000	+32.97	→0.1% Thyroxin 2 cc 112.50	3.000	+42.58
	5	70.87	3.286	+57.03	71.25	3.295	+46.05	108.37	3.333	+58.41
	6	71.73	3.113	+48.73	70.00	3.071	+36.12	104.51	3.000	+42.58
	7									
	8				70.70	2.746	+21.72			
	9									
	10	70.57	2.850	+13.62						

泄量の減少を齎すものもある (第5表). 又 1% Thyroxin 溶液 0.5-1.5 cc の注射 (第6表) は第4表とは用量が違ふから直接に比較は出来ないが炭酸排泄量増加は規則正しく顯はれてくる. そして Dijodtyrosin の場合の様には身體の衰弱を來たさない. 歐文 Tabelle 2 と第5表とを比較すると Dijodtyrosin が炭酸排泄量を増加する爲には甲状腺の存在が必要であつて Dijodtyrosin のみでは甲状腺缺損症候を完全に償ふ事が出来ないばかりでなく動物の衰弱を早める事を知り得る.

第 5 表

動物番號 日次		S E 17			S E 12			S E 6			S E 10		
		體重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量増減率	體重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量増減率	體重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量増減率	體重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量増減率
正 常 時	1	119.26	1.664		133.00	1.705		81.54	1.877		126.30	1.460	
	2				136.17	1.720		80.50	1.650		126.75	1.468	
	3	115.70	1.659		140.57	1.408		86.03	1.814		126.55	1.426	
(平均)			1.661			1.611			1.780			1.457	
試 驗 時	4	→ 1% Dijodtyrosin 2cc	105.75	1.740	+4.76	→ 1% Dijodtyrosin 1 cc	129.98	1.544	- 4.25	→ 1% Dijodtyrosin 3cc	82.30	1.919	+7.80
	5		93.65	1.714	+3.19		129.38	1.860	+15.46		80.00		
	6										77.61	1.997	+11.19
	7												
	8										131.55	1.580	+8.89
	9										126.50	1.390	- 4.20
	10		106.00	1.660	-0.06								

第 6 表

動物番號 日次		S E 11			S F 2			S E 3		
		體 重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量 增 減 率	體 重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量 增 減 率	體 重	CO ₂ 排泄量	CO ₂ 排泄量 增 減 率
正 常 時	1	131.55	1.633		99.28	1.850		81.40	1.531	
	2	127.00	1.390		100.10	1.452				
	3	135.82	1.486		107.57	1.474		79.43	1.721	
(平 均)			1.503			1.592			1.625	
試 驗 時	4	→ 1% Thyroxin 0.5 cc			→ 1% Thyroxin 1.5 cc			→ 1% Thyroxin 1.5 cc		
					104.92	1.835	+15.26	80.41	1.600	- 1.53
	5	131.92	2.357	+56.81	101.60	2.515	+57.97	79.45	1.970	+29.06
	6	132.62	2.451	+63.07	98.48	2.616	+64.32	79.98	2.800	+72.30
	7	125.18	3.052	+102.90						
	8							74.61	3.667	+125.66

又 Tatum 法によつて分離した甲状腺濾胞抽出液竝に甲状腺上皮細胞抽出液から各々チレオグロブリンを製し, それを 3 匹の甲状腺を摘出しないうラッテに與へると上皮細胞部チレオグロ

ブリンは僅に濾胞部チレオグロブリンは可成明瞭に炭酸排泄量に影響を與へる。

上皮細胞部チレオグロブリン			濾胞部チレオグロブリン				
用 量	CO ₂ /體重 mg/1 g	體重 g	用 量	CO ₂ /體重 mg/1 g	體重 g	CO ₂ /體重 mg/1 g	體重 g
	1.815	92.50		1.760	88.85	1.853	81.00
0.1 g 宛 2 回	2.100	90.00	0.1 g 宛 2 回	2.467	89.20	2.5607	8.15
0.1 g 宛 3 回	2.275	84.30	0.1 g 宛 3 回	3.900	93.80		

Thyroxin 並に甲状腺末と Dijodtyrosin との作用の相互關係

甲状腺不摘出ラッテに 0.2% Thyroxin 溶液 0.25-0.1 cc と 2% Dijodtyrosin 溶液 0.5 cc を同時に 1 回或は 1 日 1 回 4 日間皮下注射して Thyroxin のみを注射した場合の作用と比較すると幾分か前者の方が CO₂ 排泄量が多くなるが殆ど相違を認めないと云つてよい(歐文 Tabelle 3). 次に 0.2% Thyroxin 溶液 1 cc を投與して炭酸排泄量を増加させてから 2% Dijodtyrosin 溶液 1 cc を投與するに此の際も抑制作用を認めず寧ろ Thyroxin の作用を助長する(歐文 Tabelle 3). 然るに甲状腺粉末 30 mg と Dijodtyrosin 50 mg を同時に 1 日 1 回 5 日間連続して経口的に投與した時には甲状腺粉末のみを與へた時より明らかに作用が弱まる(歐文 Tabelle 5).

又甲状腺摘出動物の場合も 0.2% Thyroxin 溶液 0.15 cc と 2% Dijodtyrosin 溶液 0.5 cc の 3-4 日間に渉る注射は Thyroxin のみを投與した時と作用に變りはないが(歐文 Tabelle 4) 甲状腺粉末 30 mg と Dijodtyrosin 50 mg を同時に 3-4 日間経口的に投與した時には正常ラッテの場合と同じく甲状腺粉末のみを投與した時より作用が弱まる(歐文 Tabelle 6).

斯くして Dijodtyrosin は Thyroxin に對しては抑制作用が無くて寧ろ助長的に働くが甲状腺物質に對しては抑制作用を顯はす事を知る. 此の結果は Dijodtyrosin がバゼト-氏病に臨牀的に效ある事を裏書すると共に Thyroxin 其物が甲状腺ホルモンに非ざる事をも如實に示すものである.

アセトニトリル中毒に對する抵抗力増進作用

曾つて Reid-Hunt³⁴⁾ は甲状腺が代謝作用を司るホルモンを産出して體內及び體外から導かれる毒を中和する機能を有するとの假説を證明せむとして甲状腺物質のアセトニトリル中毒に對する抵抗力を増進させる反應を見出した.

Dijodtyrosin のアセトニトリル中毒に對する抵抗力増進作用に就いては Zwehl³⁵⁾ が始めて實驗し, 雌マウスを用ひた時には作用するも雄マウスの時には作用しないと述べ, 望月³⁶⁾ も亦雄マウスを用ひて作用のない事を報告してゐるが Wachstein³⁷⁾ は Dijodtyrosin によつてアセトニトリル中毒に對する抵抗力が増進する事を認めてゐる. 一方 Oehme u. Hermann³⁸⁾ は豫め Dijodtyrosin を投與しておくとして Thyroxin によるアセトニトリルに對する抵抗力の増進程度が低下する事を述べ又 Wachstein は Thyroxin により増進した抵抗力は Dijodtyrosin によつて低下しないと報告してゐる.

余等はマウス雄(購入後 15 日以上小米及菜で飼育したもの)を用ひ便宜上檢體投與後 6 時間或は 20 時間經たものに就いて CH_3CN に對する致死量を檢した. 正常時に於ける CH_3CN の靜脈内注射による致死量は體重 10 g につき 9% CH_3CN 食鹽水溶液 0.1 cc 即ち CH_3CN 9 mg であるが體重 10 g につき 1% Dijodtyrosin 溶液 0.1 cc を豫め皮下注射した時には投與 6 時間後並に 20 時間後の何れも致死量 22 mg となり. 又 Dijodtyrosin 末 2 mg を經口的に投與した時は 20 時間後に致死量 18 mg となる. 0.02% Thyroxin 溶液 0.25 cc (Thyroxin 50 γ) を皮下注射した時並に 3% 甲状腺抽出液 0.17 cc (10% 抽出液は 0.024% の Jod を含む) を皮下注射した時には投與 6 時間後に致死量 20-22 mg を示し投與後 20 時間経れば致死量 27 mg を示す. 又甲状腺末(約 0.41% の Jod を含む) 10 mg の經口投與の時は 20 時間後に 27 mg 餘を示す(歐文 Tabelle 7)

斯の如く Dijodtyrosin はアセトニトリル中毒に對する抵抗力増進作用に於ても弱いながらも甲状腺類似作用がある.

アセトニトリル反應に於ける Thyroxin 並に甲状腺末と Dijodtyrosin との相互關係

0.05% Thyroxin 溶液 0.1 cc と 1% Dijodtyrosin 溶液 0.1 cc (Dijodtyrosin 1 mg) を同時に皮下注射した時及び 0.05% Thyroxin 溶液 0.1 cc を豫め皮下注射してから Dijodtyrosin 末 2 mg を經口的に投與した場合の何れも致死量 36 mg を示して Thyroxin のみを投與した時よりも致死量が高い. 又豫め 0.02% Thyroxin 溶液 0.15 cc 宛を 1 日 1 回 2 日間皮下注射すると最初の Thyroxin 注射から 66 時間後には CH_3CN の致死量 36 mg を示すがこれに Thyroxin 注射終了 42 時間後に 1% Dijodtyrosin 溶液 0.1 cc を皮下注射し其の後 6 時間を経て CH_3CN の致死量を檢すると 40 mg を示す. 故に Thyroxin のみを注射して同じ時間を経過した時の致死量 36 mg に比較すると致死量は高く曾つて Oehme & Hermann が述べた様な Thyroxin と Dijodtyrosin の間の拮抗的作用は認められず寧ろ協力的に作用することを認める(歐文 Tabelle 7 と 8 比較).

然るに甲状腺末 10 mg と Dijodtyrosin 末 2 mg を同時に經口的に投與した時及び 3% 甲状腺抽出液 0.17 cc と 1% Dijodtyrosin 溶液 0.1 cc を同時に皮下注射した際には致死量は 20 mg を示し甲状腺末或は抽出液のみを與へた時の 27-22 mg (歐文 Tabelle 7) に比較すると致死量は低下し, 明らかに拮抗的に作用を認める. 故に Dijodtyrosin は此の作用に於ても Thyroxin に對しては抑制的に働かないが甲状腺物質に對しては抑制作用を顯はす.

總 括

1. Dijodtyrosin は蝌蚪の形態變化を促進す。而して 1 萬倍 Dijodtyrosin 溶液の效力は 100 萬倍 Thyroxin 溶液よりも弱い。
2. Dijodtyrosin は粉末の經口的連續投與の際にはモルモット・家兎の體重に對して殆ど影響しないが溶液の場合には幼若動物、成熟動物何れも體重の減少を來たす。
3. Dijodtyrosin は犬の體重をも減少し同時に尿窒素排泄量を微に増加す。
4. Dijodtyrosin 溶液によつて絶食 24 時間後のマウスの炭酸排泄量は明らかに、又絶食 3 時間後のラットの炭酸排泄量は微に増加し甲状腺末と同じく陽性作用を表はす。甲状腺摘出ラットの場合には殆どこれを認め得ず。
5. 絶食 24 時間後のマウスは Thyroxin 溶液によつて身體の衰弱を來たし、炭酸排泄量を減少す。絶食 3 時間後のラットの場合には甲状腺の正常時も摘出時も炭酸排泄量を増加するが甲状腺摘出時には正常時とは異り漸進的に作用が顯はれる。
6. 實驗例が少いから確言は出来ぬが濾胞部チレオグロブリンは可成又上皮細胞部チレオグロブリンは僅に正常ラットの炭酸排泄量を増加す。
7. Dijodtyrosin (溶液並粉末) によるマウスのアセトニトリル中毒に對する抵抗力は弱いながらも甲状腺末並に Thyroxin の場合と同様に何れも増進す。
8. Dijodtyrosin は Thyroxin による炭酸排泄量の増加並にアセトニトリルに對するマウスの抵抗力増進に對して抑制的に作用せず寧ろ助長的に働くが甲状腺末の其等作用に對しては明らかに抑制作用を顯はす。

結 論

以上の結果よりして次の如き結論を暫定的に下さむとす。尙後日時を得て此等の點につき、詳細に研究して報告せむとす。

1. Dijodtyrosin は正常動物に對しては曾つて辻, Salter & Pearson, Lermann が述べた如く甲状腺濾胞上皮細胞の機能によりて甲状腺ホルモン或はこれに近似の化合體に變じたる後甲状腺作用を顯すものと思はれる。

2. 甲状腺上皮細胞はヨード化合體を甲状腺ホルモンに變ずる機能を有するも甲状腺ホルモン或はこれに極めて近似の物質が血中に異常に多量となるときはその機能を低下す。故に甲状腺末或はエキスを投與するときは Dijodtyrosin の甲状腺ホルモンに變ずること遅くそれがホルモン性を顯す前に Dijodtyrosin 本來の性質なる甲状腺ホルモンに對する拮抗作用を顯すものの如し。

3. Thyroxin は甲状腺ホルモンと似たる生理作用を有するのみにして眞の甲状腺ホルモンならず。従て Dijodtyrosin のホルモン化を妨げず、其結果として Thyroxin の作用に Dijodtyrosin は協力するものと思はれる。

引用文獻

- 1) **Gudernatsch**: *Arch Entw. Org.* **35** 457 (1913) 2) **Morse**: *Jour biolog. Chem.* **19** 421 (1914) 3) **Swingle**: *Jour exp. Zool.* **27** 397 (1919). *Jour. gen. Physiol.* **1** 593 (1919), **2** 161 (1920)
- 4) **Abelin**: *Biochem. Ztsch.* **116** 138 (1921) 5) **Romeiss**: *Biochem. Ztsch* **141** 121 (1923), *Klin Wehsh.* **1** 1262 (1922) 6) **Abderhalden & Schiffmann**: *Pflüger Arch. Physiol.* **194** 206 (1922) **195** 167 (1922), **198** 128 (1923) 7) **Abderhalden**: *Pflüger Arch. Physiol.* **201** 432 (1923) 8) **Abelin & Scheinfinkel**: *Pflüger Arch. Physiol.* **198** 150 (1923) 9) **Helff**: *Jour. exp. Zool* **45** 69 (1926) *Ber ges Physiol.* **39** 653 (1926) 10) **Gaddum**: *Jour Physiol.* **64** 246 (1927) 11) **Abderhalden & Wertheimer**: *Ztsch. ges exp Med* **63** 557 (1928) 12) **Abderhalden & Hartmann**: *Pflüger Arch Physiol* **218** 261 (1928) 13) **Zawadovsky, Titajew, Perelmutter & Raspopowa**: *Pflüger Arch Physiol* **217** 198 (1927) 14) **Hoffmann u. Gudernatsch**: *Endocrin.* **17** 239 (1933) 15) **Käer**: *Klin Wehsh* **13** 11 (1934) 16) **Romeiss**: *Biochem Ztsch.* **135** 85 (1923) 17) **Zwehl**: *Wilh Roux Arch. Entw. Org.* **107** 456 (1926) 18) **Abderhalden & Wertheimer**: *Pflüger Arch Physiol.* **219** 588 (1926) 19) **松岡・實驗消化.** **10** 891, (昭10) 20) **Sainton u. Simonnet**: *Compt rend soc biol* **112** 773 (1933) 21) **鎌居**: *日本藥理.* **18** (記事) 63 (昭11) 22) **Binswanger**: *Endokri* **16** 385 (1936) 23) **Strause u. Voegtlin**: *Jour. Pharm. exp. Ther.* **1** 123 (1909) 24) **Abelin**: *Biochem Ztsch.* **138** 161 (1923) 25) **Gaddum**: *Jour Physiol.* **68** 383 (1930) 26) **Abderhalden u. Wertheimer**: *Ztsch ges exp Med.* **63** 557 (1928) 27) **Rapport u. Canzanelli**: *Amer. Jour Physiol* **97** 553 (1931) **103** 279 (1933) 28) **Kommerell**: *Arch. exp Path u. Pharm.* **165** 169 (1932) 29) **Caro u. Giani**: *Arch exp Path Pharm.* **173** 398 (1933) 30) **深堀**: *長崎醫學.* **11** 317 (昭8) 31) **Abelin**: *Klin Wehsh.* **10** 2201, 2205 (1931) 32) **Dirner**: *Arch exp Path u. Pharm* **176** 190 (1934) 33) **Siebert u. Linton**: *Jour Pharm exp Ther.* **53** 418 (1935) 34) **Reid-Hunt**: *Jour biolog Chem.* **1** 31 (1905) 35) **Zwehl**: *Wilh Roux Arch Entw. Org.* **107** 456 (1926) 36) **望月・古屋・林**: *日本内分泌.* **12** 82 (昭11) **13** 444 (昭12) 37) **Wachstein**: *Wien klin Wehsh.* **47** 1579 (1934) 38) **Oehme u. Hermann**: *Ergeb. inn Med Kind* **44** 214 (1932) 39) **Strause u. Voegtlin**: *Jour. Pharm. exp Ther.* **1** 123 (1909) 40) **Beumer u. Kornhuber**: *Münch med Wehsh.* **72** 2057 (1925) 41) **Knipping u. Wheeler-Hill**: *Dtsch arch klin Med.* **153** 223 (1926) 42) **Hoffmann**: *Ztsch ges exp Med* **57** 68 (1927) 43) **O. Thompson, Alper, K. Thompson u. Dickil**: *Jour Clin Invest.* **13** 29 (1934) 44) **O. Thompson, K. Thompson, Tayler Nadler, u. Dickie**: *Endocrin.* **19** 14 (1935) 45) **Kommerell**: *Münch med Wehsh.* **78** 1386, (1931) 46) **Schürmeyer u. Wissmann**: *Klin Wehsh.* **11** 673 (1932) 47) **森**: *東京醫事.* **2704** 52, *治療醫學.* **2** 7.823 48) **Parhon & Ballif**: *Bul. mém. Soc med hôpù, Paris* **III.** **48** 601 (1932) 49) **Delcourt-Bernard**: *Compt. rend. soc. biol.* **111** 155 (1932) 50) **Chotzen**: *Klin Wehsh.* **11** 571 (1932) 51) **Schittenhelm**: *Dtsch med Wehsh.* **58** 803 (1932) 52) **del Castillo & Dossen**: *Semana méd.* **2** 335 (1932) 53) **Snapper**: *Geneesk. gids.* **10** 957 (1932) 54) **Steinitz u. Than**: *Dtsch med Wehsh.* **58** 2001 (1932) 55) **Zimmermann**: *Med. Klinik.* **29** 82 (1933) 56) **Than**: *Ztsch k'in Med* **123** 448 (1933) 57) **Günther**: *Klin Wehsh.* **12** 625 (1933) 58) **Parade**: *Klin Wehsh.* **12** 1329, (1933) 59) **A. B. Gutman**,

- Sloan, E. B. Gutman, & Palmer: *Jour. Amer. Med. Assoc.* **101** 256 (1933) 60) 緒方(準): 臨牀日本醫. **2** 61) Delcourt-Bernard: *Compt rend soc. biol.* **114** 1397 (1933), *Rev Relge Sci méd* **6** 1 (1934) 62) Boccia & Torre: *Semana méd* **11** 1917 (1933) 63) 中川: 診斷治療. **20** 1309 (昭8) 64) Parade: *Klin Wchsch* **12** 1329 (1933) 65) Dennig u. Schnelke: *Münch. med Wchsch.* **81** 1263, (1934) 66) Buresch: *Münch. med Wchsch.* **81** 320 (1934) 67) Lappe: *Med Klinik* **30** 195 (1934) 68) Bruno-Misske u. Adolf Sylla: *Med Klinik* **30** 832 (1934) 69) 岩崎・相馬: 日本内分泌. **11** 51 (昭10) 70) Schert: *Med Klinik.* **29** 1614 (1933) 71) Loeser: *Klin Wchsch.* **14** 4 (1935) 72) Edelmann: *Wien klin Wchsch.* **48** 1518 (1935) 73) Beekhnis: *Nederl. Tijdschr. Geneeskunde* **79** 3963 (1935) 74) Gotta: *Ztsch. klin Med* **128** 1 (1935) **129** 494 (1936) 75) Abelin: *Ztsch. klin Med* **129** 491 (1936) 76) 吉田: 北海道醫學. **13** 760 (昭10) 77) 大谷: 日本内分泌. **12** 66 (昭11) 78) Yriart, Dagnino et Bianchi: *Rev asoc. méd Argentin* **49** 309 (1935) 79) Goldhammer u. Laszlo: *Med Klinik* **31** 1463 (1935) 80) Dibold: *Med Klinik* **33** 332 (1937) 81) Blum: *Münch. med Wchsch.* **80** 1441 (1933) 82) Abelin u. Parhon: *Klin Wchsch.* **11** 1455 (1932) 83) Abelin u. Schönenberger: *Ztsch. ges exp Med* **88** 528 (1933) **90** 489 84) Silberstein, Gottdenker u. Glaser: *Klin Wchsch.* **12** 788 (1933) 85) Abelin u. Wegelin: *Klin Wchsch* **11** 2103 (1932) 86) Grab: *Arch exp Path u. Pharm.* **172** 586 (1933) 87) Foster: *Jour biolog Chem.* **104** 497 (1934) 88) Elmer: *Jour exp Physiol.* **24** 95 (1934) 89) Fremery: *Microbiol* **5** 35 (1935) 90) Behrens: *Ztsch. physiol Chem* **232** 263 (1935) 91) Weil: *Klin Wchsch* **15** 387 (1936) 92) Wormall: *Jour exp. Med.* **51** 295 (1930) 93) Snapper u. Grunbaum: *Wien klin Wchsch.* **48** 1199 (1935) 94) Hinsberg u. Thelen: *Klin Wchsch.* **11** 1879 (1932) 95) Sehenck: *Arch exp Path u. Pharm* **170** 546 (1933) 96) 石田: 京城醫專. **4** 1 97) Glaubach u. Pick: *Arch exp Path u. Pharm* **162** 551 (1931) 98) Milbradt: *Arch exp Path u. Pharm.* **160** 489 (1931) 99) 堀見・猪尾・田中: 大阪醫新(原著版) **7** 1610 (昭11) 100) Fischer u. Loew: *Med Klinik* **30** 200 (1934) 101) Schittenhelm u. Bisler: *Ztsch. ges exp Med* **86** 275 (1933) 102) Zawadovsky u. Titajew: *Willh Roux Arch Entw. Org.* **113** 528 (1928) 103) 秋吉: 長崎醫學. **10** 491 (昭7) 104) Salter u. Pearson: *Jour biol Chem* **112** 579 (1936) 105) Salter u. Lermann: *New England Jour Med*, **216** 371 (1937)