
 原 著

白鼠パラビオーゼによる内分泌研究 (TSH の移行並びに FH の TSH 抑制作用に就いて)

Endocrinological Studies utilizing Rat Parabiosis
(Moving of TSH from one Partner into the other
as well as FH inhibiting Action of TSH)

千葉大学医学部産婦人科学教室 (主任 岩津教授)

白 幡 光 Akira SHIRAHATA

第1章 緒 言

卵巣, 甲状腺, 脳下垂体前葉三者間に於ける作用の相関性に就いて従来多数の報告があり, その密接なる相互関連が立証せられて居る. 然し乍ら研究方法としてパラビオーゼ (以下パラと略) 動物を使用せる研究報告は甚だ少ない. Meyer 等 (1946) は未熟雌性白鼠を用いた正常去勢パラに於ける甲状腺重量を測定し, 両側共パラせざる場合に比して減少し, 特に去勢側の減少顕著であり, 更に去勢側に Östrogen を與えた際は両側の減少一層著明になるを見たがその意義に就いては明かにしていない. Koneff 等 (1952) はパラを用いて甲状腺刺戟ホルモンの研究を詳細に行つた. 彼等は正常, 脳下垂体別出, 甲状腺別出白鼠を使用して各々の組合せを作り, 甲状腺別出時の甲状腺刺戟ホルモンの増量を主として論じた. その報告の中で彼等は, 下垂体別出白鼠と正常白鼠の組合せの際, 正常側下垂体より分泌せる甲状腺刺戟ホルモンの少量が相手側へ移行し, 甲状腺重量並びにその組織像の軽度の刺戟が見られたと報じている.

余はパラ動物を使用して各種の条件下に於ける甲状腺の変化を組織学的に検索し, いさゝか興味ある所見を得た.

第2章 豫備実験

余が研究に使用せるパラ白鼠は 120~150g 体重の

成熟雌性白鼠であり, 正常白鼠, 去勢白鼠, 下垂体別出白鼠の種々なる組合せを作製し, 或いはその一侧に Östrogen 投與を実施せるものである. 従つてパラ動物に於ける甲状腺の変化を検索するに当つては, 先ず単独白鼠に就いて下垂体別出時に於ける甲状腺の変化や去勢時の甲状腺像, 並びに Östrogen 投與が白鼠甲状腺に及ぼす影響を知る必要がある. これ等の事項に就いては文献上既に多数の研究報告があるが, 余は予備実験として以下記載するが如き実験を実施して研究の正確を期した.

第1節 下垂体別出と甲状腺の変化

下垂体と甲状腺の密接な関係を示唆したのは 1888年 Rogowitsh を以て嚆矢とする. 彼は甲状腺別出により下垂体の肥大するのを見たが, 1927年に至り Smith は下垂体に於ける向甲状腺物質の存在を發表し Loeb & Basett (1929), Silberberg (1929) 等の追究により更に之が確定され, Crew & Wiesner (1930) は之を甲状腺刺戟ホルモン (TSH) と命名した. 更に Mac Kenzie (1943), Astwood 等 (1943) は他の内分泌腺と同様, 下垂体甲状腺間の相互調節作用を明らかにした.

TSH の検定には現在生物学的方法が用いられている. 例えば Junkmann & Schöller (1932), Jorgensen & Wade (1941) 等は海猿又は雞の雛の甲状腺濾胞上皮の肥大, 細胞内空胞出現, 濾胞内コロイド吸収程度などを, 又 Starr & Rawson (1936), Starr & Metcalf (1941) も海猿に於ける上皮細胞肥大を, Bergman & Turner (1939) は其等動物甲状腺の重量増加を, 更に De Robertis (1941) は白鼠に於ける濾胞上皮細胞内コロイド滴増加を夫々検定法として擧げた. 即ち此れ等甲

状態の所見は、とりもなおさず TSH の甲状腺に及ぼす形態学的作用を表わしている。要するに甲状腺機能の中心である濾胞に対する TSH の作用は次の二つにより要約されることには異論はない。即ち1)濾胞上皮の肥大作用、2)濾胞内コロイド消失作用である。

余は下垂体の甲状腺に及ぼす直接作用を見る爲に、下垂体別出後の各時期について甲状腺の組織学的検索を試みた。後述のパラ白鼠の下垂体別出後日数は略1カ月である爲、特に下垂体別出1カ月前後の所見を重視しその対照とせしめた。使用動物はパラと同様体重 120~150g の成熟雌性白鼠を用いた。その所見は第1表に示す如くである。

第 1 表

重日 別出 後日数	動物 区分	濾 胞							間 質			
		形不 規則	大 小	上 皮欠 損	皮 高 低	コ ロ イ ド 充 満	コ ロ イ ド 染 色 性	コ ロ イ ド 不 規則	空 胞	肥 厚	浮 腫	消 失
対照 正常	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1週	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2週	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3週	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1ヵ月	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
40日	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

表中上皮の扁平の程度強きものを低と記入した。低にも種々の差があるが正確に細別する事は不可能であり、且つ却つて真相を誤るおそれがあるので細別を避けた。濾胞大小も亦全般的に見て大きい或いは小さいと云う意味で記入してあり、濾胞の大小に関する細別は上皮の扁平度細別と同様に避けた。此の観察によれば、下垂体別出後2週目に上皮の脱落欠損、コロイド放出、間質浮腫等を認めた。石井(1956)も下垂体別出後9日目に之と類似した所見を見ている。別出後3週以後の所見は明かに TSH 欠乏の典型的所見で、上皮は薄く濾胞内コロイド充満し、その染色性可良で間質も少く、所謂膠様甲状腺腫に類似した組織像を呈して来る。

第2節 去勢の甲状腺に及ぼす影響

卵巣別出の甲状腺に及ぼす影響に就いての研究報告は多数有るが、その成績には一致を見ていない。Starr & Bruner (1935), Freudenberger & Billeter (1935) 等は無影響であるとし、齋藤(1930), Anderson & Kennedy (1933), Turner & Cupps (1940), Emge & Laqueur (1941) 等は甲状腺萎縮や重量減少等の機能低下を見た。Loeser (1934) は逆に海猿に於ける濾胞上

皮の肥大、コロイド吸収像等の機能亢進像を認め、同時に該去勢動物の下垂体抽出物を他の海猿に注射し、その甲状腺の機能亢進像が得られた。此の結果から去勢による下垂体 TSH 含有量の増加を推定した。

斯の如く卵巣別出による甲状腺組織像は諸家により異なつた報告が見られる。余は後述するパラと対照せしめる爲、120~150g 雌性白鼠を使用して去勢後各時期の甲状腺組織像を検索した(第2表)。

第 2 表

去日 勢 後 日 数	動物 区 分	濾 胞							間 質			
		形不 規則	大 小	上 皮欠 損	皮 高 低	コ ロ イ ド 充 満	コ ロ イ ド 染 色 性	コ ロ イ ド 不 規則	空 胞	肥 厚	浮 腫	消 失
1週	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2週	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3週	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1ヵ月	A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

パラ実験での去勢後の日数は平均15日である爲特に卵巣別出後2週日前後の所見を重視したが、去勢後3週目迄は殆んど変化がない事を知つた。去勢後1カ月に至つてはじめて軽度に機能低下像を認めた。

第3節 Östrogen 投與の甲状腺に及ぼす影響

Schilling & Laqueur (1941) は重量測定の結果之が無影響であるとしたが、Pensa & Adorjan (1930), Karp & Kostkiewicz (1934), Benazzi (1934), Kreitmair & Sieckmann (1939), Gardner (1949) 等は Östrogen による濾胞拡大、上皮扁平、コロイド増量等の機能減退像を見た。併し井倉(1927), Krockert (1934), De Amilibia 等(1936), 高折(1954) 等は逆に濾胞縮小、上皮肥大増殖等の機能亢進を報告した。高折は亦下垂体別出白鼠にも同様 Östrogen を與えて見たが、その機能低下像を回復し得なかつた。此の2つの結果から、Östrogen は下垂体 TSH の分泌増加に働くものと考えた。Alexiu (1939), Morrell & Hart (1941) によれば Östrogen によつて卵巣別出白鼠甲状腺の濾胞壁は破壊され、白血球浸潤が見られると述べた。かかる上皮障碍の発生要因は Östrogen のホルモン作用の外に、その毒性作用によるものであらうと考えられた。Tagliaferro (1934) は Östrogen の投與日数により異なつた所見を呈すると述べた。即ち Östrogen の短期投與により白鼠及び海猿甲状腺は組織学的にも機能亢進を来すが、長期投與殊に毎日の投與量を増加せしめれば却つて低下するという。Pincus & Werthessen (1933) は使用量よりも使用日数の logarithm に比例して甲状腺萎縮を

見ると報告した。

以上の如く Östrogen の対甲状腺作用に関する研究結果は一致を欠いている。

余は卵巣別出白鼠並びに下垂体別出白鼠に Östrogen を投與してその甲状腺の変化を追求して見た。パラの場合と対照せしめる爲、去勢後5日目に100γ, 500γの Estradiol benzoate 及び5mgの Estradiol dipropionate (Ovahormon Depot) を注射し、去勢日数15日にて屠殺該甲状腺を検索した。また下垂体別出白鼠には Estradiol dipropionate 5mgを表の如く與え、更に非 Steroid である Hexestrol diacetate (Robal) を下垂体別出後20日目より3日間毎日5万単位ずつ與えて見た。それらの結果は一括して第3表に示してある。

第 3 表

使用白鼠	投与量	投与法	動物区分	甲状腺													
				形不規則	大小	上欠損	皮高低	充満	染色性	コロイド	空胞	肥厚	浮腫	消失			
去勢白鼠 (去勢後15日にて創検)	100γ	去勢後5日 1回投与	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
去勢白鼠 (去勢後15日にて創検)	500γ	去勢後5日 1回投与	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
垂刺白鼠 (30日)	5mg (Depot)	垂刺後15日 1回投与	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
垂刺白鼠 (40日)	5mg (Depot)	Robal 15万 20日、20日	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

即ち去勢白鼠に100γ, 500γを投與せる場合は殆んど無影響で去勢白鼠甲状腺と同様であり、Ovahormon Depot の場合は僅かに上皮の肥厚せるのを見るがコロイド等の変化はなく、少くともコロイド放出等の機能充進像は見られない。下垂体別出白鼠に Östrogen 投與を行つても甲状腺の機能低下を防止し得ない事は表に示す通りである。

第 3 章 実験方法

実験に使用せる動物は、先に当教室若月に依り作製されたパラ動物を用いた。即ち120~150g体重の成熟雌性白鼠を用いた。正常白鼠と去勢白鼠、去勢白鼠と下垂体別出白鼠の2種の組合せパラ動物である。下垂体別出後パラ作製迄には平均2週日前後の休養期を該白鼠に與えたが、去勢白鼠では去勢と同時にパラせしめた。パラ動物は生存日数平均15日で屠殺せられたので、下垂体別出よりパラを経て剖検に至る日数は平均1カ月前後であり、去勢後剖検迄の日数は平均15日である。

下垂体別出白鼠と去勢白鼠のパラに於いては、去勢側白鼠の腔脂膏に発情を見なかつたパラ群と発情を見たパラ群とに区別し、又去勢側白鼠に Östrogen を投與せる実験群と合せて3種の実験群に分類して記載を進める。

組織学的検査に当つては甲状腺をホルマリン固定パラフィン包埋の方法により連続切片を作製し、H.E. 染色を行つた。濾胞の大小、上皮の高低等の記載に就いては予備実験と全く同一の規範に従い、またコロイドに関しても染色極めて薄く少量のものは「—」と記載した。

第 4 章 実験成績

第 1 節 正常白鼠と去勢白鼠のパラに於ける甲状腺

正常白鼠と去勢白鼠のパラに於いて、正常白鼠卵巣には旺盛なる黄体形成と腔の妊娠性変化が確認された。その機轉は若月によれば去勢側よりのFSH(少量のLHを含む)に依り正常側卵巣の卵胞は發育し Östrogen を分泌し、之が自己の下垂体を刺戟してLH, LTHを分泌し黄体發生, Progesteron 分泌を来したものと説明した。従つて正常白鼠の腔周期は最初 Östrogen 産生による発情期となり、次いで Progesteron 産生の結果妊娠時に比すべき静止期を示している。本例に於ける両側甲状腺の変化は第4表の如くである。

第 4 表

パラ番号	パラ日数	白鼠区分	甲状腺													
			形不規則	大小	上欠損	皮高低	充満	染色性	コロイド	空胞	肥厚	浮腫	消失			
89	13	K	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
114	16	K	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		N	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
127	16	K	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		N	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
128	16	K	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		N	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

K 卵巣別出側 N 正常側

去勢側甲状腺

濾胞の大きさはむしろ縮小し、濾胞上皮は1例(Nr 114)を除いて軽度に肥厚しコロイドも殆んど消失している。1例にはコロイド残存が見られたが空胞多くコロイド消失前の所見と思われる。間質は肥厚し増殖性であった。

即ち予備実験の去勢白鼠甲状腺と比較するに、本実験のパラにありては去勢側甲状腺は一般に機能充進像を示している。

正常側甲状腺

濾胞の大きさは不変、濾胞上皮も不変又は僅かに肥大するが著明ではない。濾胞内コロイドは1例(Nr 128)を除き他の3例に存在するが、2例(Nr 114, Nr 127)はその染色性不良で空胞多く僅かに残存するに過ぎない。1例(Nr 89)は比較的充満し染色性も良好であった。間質はやや肥厚性であるが著明な変化は見られない。

以上を予備実験における正常白鼠甲状腺と比較する

に、本実験群の正常側甲状腺はコロイドがやや少ないが、其他には特に顕著な差を見ることが出来なかつた。

第2節 下垂体別出白鼠と去勢白鼠とのパラに於ける実験

下垂体別出白鼠と去勢白鼠とのパラに於ては若月(1956)の記載せるが如く、去勢側下垂体の分泌せるFSH(適量のLHも含む)は下垂体別出側へ移行し、その卵巣を刺戟して卵胞の発育、FHの分泌、さらにそれにより腔脂膏に持続的発情の出現を来らしむるものである。

垂別白鼠卵巣に於けるFHの分泌は引続き去勢側より移行するFSHのために産生を高める。かくして垂別白鼠体内に於てFHの量が閾値以上に達すれば、FHははじめて去勢側へ移行するのである。その結果去勢側腔脂膏も亦発情期像を呈するに至る。従つて本実験群にありてはFHの去勢側への移行の有無、即ち去勢側腔脂膏の変化によつて、1)去勢側非発情群と、2)去勢側発情群との2群に分ち其の甲状腺組織像を記載して見よう。

第1項 去勢側非発情群

下垂体別出側卵巣は卵胞発育し、その腔脂膏はパラ後5日~10日目に発情期像を見、以後持続的発情を示した。去勢側は静止期を続けていた。総数18例の両側甲状腺の組織学的所見は第5表の如くである。

第 5 表

パラ番号	パラ日数	白鼠区分	卵 胞			膠 質			向 質		
			形 状	大 小	充 満	充 満	充 満	充 満	充 満	充 満	充 満
40	8	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
41	8	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
83	8	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
24	12	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
46	12	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
47	12	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
49	13	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
74	15	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
80	15	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
86	15	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
27	18	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
91	19	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
28	19	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
106	20	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
81	20	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
26	21	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
63	22	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充
70	28	K	不規則	大	高	充	充	充	充	充	充

K 卵巣別出側 H 下垂体別出側

去勢側甲状腺

濾胞の形状は数例に於てのみ不規則であつたが大多数は正常である。濾胞の大きさは不変若しくはやや小さい。濾胞上皮細胞は肥厚し立方形で増殖傾向を示す。濾胞内コロイドの消失は極めて顯著であり、濾胞内にはコロイドは殆んど存在しない。1例(Nr 41)ではコロイドの染色性が極めて薄く空胞が多い。即ちコロイド消失前の所見であつた。唯2例(Nr 27, Nr 28)ではコロイド染色性強く、濾胞内に充満している像が見られた。

4例(Nr 83, Nr 24, Nr 74, Nr 63)には濾胞の軽度の崩壊が見られ、従つて濾胞の大きさは不明であり上皮の脱落欠損も認められた。

間質は全体として肥厚性、少数に軽度の浮腫を認めるが、間質の消失は見られない。

此の所見を去勢後2週間後の予備実験白鼠の甲状腺と比較するに、垂別白鼠と去勢白鼠パラにありては去勢白鼠甲状腺に機能亢進像を認め、従つて去勢側には増量せるTSHの存在が想像されるのである。

下垂体別出側甲状腺

下垂体別出側甲状腺は予備実験に於ける下垂体別出白鼠のそれに比して甚だしく相違する。即ち濾胞の形状は高度に不規則となり、上皮の脱落欠損著明で、その爲に濾胞自身も崩壊消失し不明となつている。脱落せる上皮は時に濾胞腔内に遊離し染色性も不良である。斯の如き変化はパラ日数8日より28日に至る種々の実験例の大多数に於て見られたが、3例(Nr 83, Nr 74, Nr 80)では上皮欠損が比較的軽度であり辛うじて濾胞の形状を保つてはいるが、濾胞は大きく上皮細胞は扁平であつた。唯3例(Nr 86, Nr 27, Nr 28)では上皮脱落は見られなかつた。

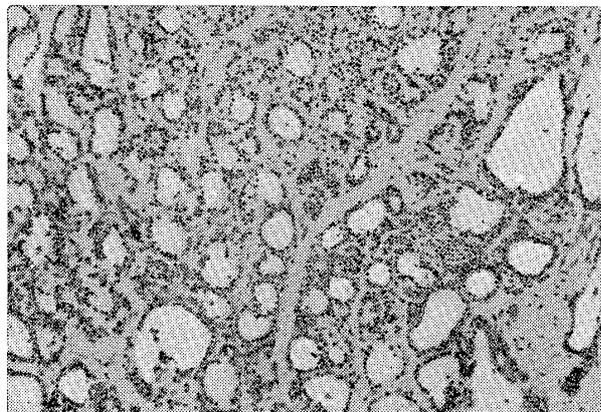
濾胞内コロイドは濾胞の崩壊せるものには全く存在せず、比較的濾胞の保存せられた上記6例もその半数ではコロイドを欠いている。間質の肥厚は認められない。全体として強度に浮腫性であるが、唯3例(Nr 86, Nr 27, Nr 28)では間質に乏しく浮腫なく、大なる濾胞により占據せられた感がある。

即ち本実験群に於ける下垂体別出白鼠甲状腺は、予備実験の下垂体別出白鼠の甲状腺に見られた濾胞の拡大、上皮の扁平化、コロイド濃縮且つ充満せる所見とは異り、濾胞の崩壊、コロイドの消失、間質の浮腫が著明であつた(写真1参照)。

第2項 去勢側発情群

下垂体別出側と卵胞発育、腔脂膏の持続的発情を認め

写 真 1



第 6 表

パラ番号	パラ日数	白鼠区分	濾 胞										向 膺					
			形不規則	大小	欠損	皮高	充満	染色性	コロイド	空胞	肥厚	浮腫	消失	消失	消失			
65	10	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
66	10	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
78	11	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
54	13	K	一	小	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
42	14	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
64	16	K	一	小	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
75	16	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
76	21	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一

る事は前項と同様であるが、去勢側陰脂膏も亦パラ後10日より14日迄の間に発情を示した。此の群に属する両側甲状腺の変化は第6表の如くである。

去勢側甲状腺

前項即ち非発情群と略く同様である。唯2例(Nr 78, Nr 76)に濾胞上皮の欠損を見たが、他は上皮肥厚し、濾胞はむしろ小さく増殖性、間質も肥厚性であった。濾胞内コロイドも消失して居り、3例(Nr 66, Nr 54, Nr 64)にはコロイドを見たが何れも空胞多く、網状泡状に染り且つ染色性悪く消失前の所見であった。

下垂体別出側甲状腺

下垂体別出側も亦前項と略く同様、即ち濾胞は不規則、濾胞上皮脱落し、間質は浮腫強く全体として強い変性像を示している。2例(Nr 65, Nr 54)では濾胞が比較的保存されてはいるがその上皮は低く、濾胞は大きく間質は消失して居る。濾胞内コロイドも亦前項と同様1例(Nr 54)を除く他の全例に於て消失して居た。

下垂体別出白鼠と去勢白鼠のパラに於ては去勢側に発情を見ると否とに係らず両側甲状腺の変化は軌を一にするものである。即ち去勢側甲状腺は濾胞上皮の肥厚、コロイドの消失、間質の増殖を、亦下垂体別出側甲状腺

では濾胞の崩壊、濾胞上皮細胞の脱落、コロイドの消失、間質の浮腫等を一樣に認めた。

第3節 下垂体別出白鼠と去勢白鼠のパラに於て、去勢側に Östrogen 投與を行いし際の甲状腺

前節と同様のパラに於て、去勢側に Östrogen (Est-radiol benzoate) を投與した際の甲状腺の変化を記述して見よう。

投與 Östrogen の量は 100γ 1日投與乃至2日連続投與、並びに80γ 4日~7日連続投與の3群で夫々パラ後5日乃至10日目に投與を開始した。

若月(1956)に依れば、去勢側に Östrogen を投與した場合、投與せられた Östrogen はその下垂体を刺激して LH (LTH も含む) を誘発分泌せしめる LHは下垂体別出側へ移行し該側卵巣に黄体を発生せしめ、Progesteron 分泌を来たし、膺は Progesteron による粘液細胞化像を呈するに至る。少数例にありては、黄体発生を見ず却つて卵巣の萎縮を来した。かかる例では投與せられた Östrogen が主として FSH 抑制に関与せるためか、或いは投與 Östrogen の相手側への移行による該卵巣の廢用性萎縮と若月は説いている。

甲状腺の変化は然し乍ら、投與 Östrogen による黄体発生の有無に拘らず、略く一致せる所見を示した(第7表)。

Östrogen を投與せられたる去勢側甲状腺

去勢側甲状腺は全般的に濾胞の形状規則正しく、その

第 7 表

パラ番号	パラ日数	白鼠区分	濾 胞										向 膺					
			形不規則	大小	欠損	皮高	充満	染色性	コロイド	空胞	肥厚	浮腫	消失	消失	消失			
*25	12	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*121	13	K	一	小	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*122	13	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*79	14	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*71	14	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*67	16	K	一	小	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*118	15	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*119	15	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*113	15	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*100	11	K	一	小	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*101	12	K	一	小	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*97	15	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*99	16	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*93	19	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*95	19	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*92	20	K	一	不変	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一
*94	20	K	一	小	一	高	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一	一

* 下垂体別出側卵巣に黄体発生せる例

大いさは不変乃至小，上皮は肥厚し立方形を爲す。間質も一般に肥厚性で増殖像を示した。唯1例(Nr 25)に於いて上皮変性脱落を認め濾胞崩壊し間質も浮腫性であった。

濾胞内コロイドは前節パラの場合と異り総数17例中僅か5例(Nr 25, Nr 79, Nr 118, Nr 97, Nr 93)にコロイドの消失を見たが，其の他にあつては比較的良く保存されて居る。併し乍らコロイドの染色性はやや不良で空胞等が多く，軽度のコロイド放出機轉が見られた。

Östrogen 投與量の相違による組織所見の差異は認められない。

上述の甲状腺所見を，去勢白鼠に Östrogen 投與を行える予備実験のそれと比較するに，コロイド保存では兩者一致して居るが，本節実験群では上皮肥厚，間質増殖等が見られたのが異つた点である。

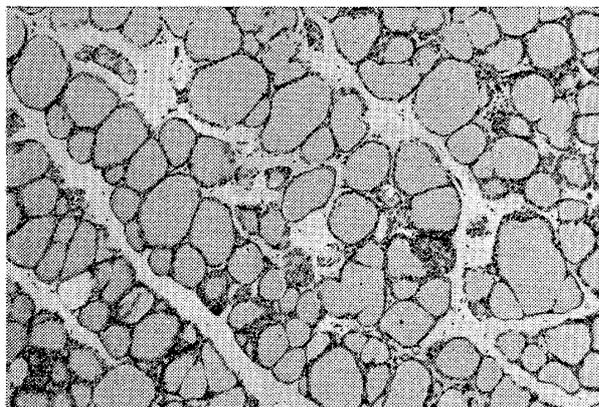
下垂体別出側甲状腺

下垂体別出側甲状腺は前節に比較して顕著な差異を示し，予備実験に於ける下垂体別出白鼠のそれに近似せる所見を得た。即ち濾胞の形状は前節に比べ比較的保持され，上皮は扁平で薄く，又上皮欠損も軽度であり，濾胞の拡大を認める。Östrogen を投與せざるパラ実験に見られた如き上皮脱落，濾胞破壊等は僅かに1例(Nr 71)に見るのみであった。

コロイドを欠くものは6例(Nr 79, Nr 71, Nr 118, Nr 101, Nr 93, Nr 92)のみで他は総て比較的良く保存されている。唯その染色性は予備実験に於けるものよりやや悪く染色不規則であった。

間質は乏しく，組織像はそのため大なる濾胞により占據された容相を示すものが多い。Östrogen 投與量の差，並びに黄体形成の有無による所見の変化は認められなかった(写真2参照)。

写 真 2



第5章 總括及び考按

パラに於ける甲状腺，副腎等の研究に当り考慮すべきは，動物を結合させる際の強い手術的影響，及び結合後の相互間の牽制，強制位等の所謂パラ自体の侵襲の影響である。Meyer, Biddulph, Finerty (1946) は幼若白鼠を用いてパラを作製した際の副腎の検索に当りその影響を論じた。Selye も亦パラに依る強い侵襲の影響を認めている。手術，熱傷，其他種々の侵襲に対する甲状腺の変化は諸家により報告されているが未だその軌を一にしていない。渋沢等(1954)は侵襲による TSH の抑制若しくは甲状腺への直接抑制作用を報告し，石井(1956)は組織学的に火傷後の上皮脱落，コロイド消失，間質の肥厚浮腫を認めている。

余のパラ実験に於て，下垂体別出側甲状腺の変化はパラ作製による侵襲によつて惹起せられたものか，相手側よりの影響によるものかの決定は困難である。然し乍ら相手側に Östrogen を投與すれば(表7)，下垂体別出側甲状腺は変化を異にするのである。此等の事実をパラ自体の侵襲による変化が Östrogen 投與で変化すると考えるよりも，むしろ相手側の条件如何による影響の差によるものと考えるのが至当であろう。

第1節 TSH の移行について

正常白鼠と去勢白鼠とのパラ実験に於ての両側甲状腺の変化を見るに，去勢側白鼠甲状腺にありては濾胞は稍と縮小し，上皮は軽度の肥厚を示し，コロイドは殆んど消失し，間質は肥厚し増殖性である。即ち去勢側甲状腺は機能亢進像を呈して居る。正常側白鼠甲状腺は濾胞の大きさは不変であり，上皮も亦不変又は僅かに肥大する傾向を見るのみである。間質も稍と肥厚性であるが顯著とは云い難い。即ち対照正常白鼠のそれと大差を認めないが，たゞコロイドに関しては対照より稍々減少せる感がある。

この所見から考察するに，去勢側白鼠に於ては TSH の増量を認める事が可能であり，この増量せる TSH は正常側白鼠に移行して，その甲状腺を刺戟すると思考せられる。而して正常側甲状腺を見るに著明な機能亢進像を示しては居ないが，然し上皮並びに間質の肥大傾向が見られる事は TSH の移行を思わしめる所見であるが，特に興味ある事はコロイドの消失傾向の強い事に TSH の移行を肯定出来ると考える。

正常白鼠と去勢白鼠とのパラに於ては，正常側卵巢には卵胞増熟，黄体の群生が見られる事は松山後藤現象として周知の事である。その結果として正常側白鼠体内に

は Östrogen, Progesteron が増溢する。而して増量せる兩ホルモンはその求心性的作用により間脳下垂体系を攪亂する。その結果或いは TSH の抑制が生じる。即ち正常側甲状腺には機能低下が来る筈である。従つて去勢側より TSH の移行があつても亢進像が僅少に終るとも考え得られる。なお Östrogen の TSH 抑制に就いては次節に述べる。

Meyer (1946) は幼若雌性白鼠を用いて、正常去勢組合せパラを作り、甲状腺の重量を測定し、兩側とも甲状腺の重量が非パラ白鼠に比して減少する事を報じ、且つ減少は去勢側に顯著であり、更に去勢側に Östrogen を投與する時、兩側甲状腺の重量減少は一層顯著となると報じて居る。余の実験とは成績を稍々異にするのであるが、Östrogen による抑制結果は興味深いと考える。

パラ組合せに於て正常側を下垂体別出白鼠に代える時は如何に。その成績は第4章第2節第5表に記載せる通りである。

垂別白鼠と去勢白鼠パラに於て下垂体別出側甲状腺はパラ日数の長短に拘らず高度の崩壊を見、同時にコロイドは著明に消失し全体として浮腫状であつた。此の所見は対照実験に於ける下垂体別出白鼠のそれとは明かに異なる。即ち非パラ白鼠の垂別後3週日~1カ月の甲状腺は TSH 欠乏所見であり、上皮は薄く、濾胞内にはコロイド充滿し、染色性は可良、間質は少ない。所謂膠様甲状腺腫に類似した組織像を呈して居る。

パラ動物、非パラ動物に於ける垂別白鼠甲状腺所見の上述の如き相違は何に起因するものであろうか。

垂別白鼠と去勢白鼠とのパラ組合せにありても、既述の如く松山後藤現象の一部の現われとして垂別白鼠の卵巣には卵胞増生を見るが、下垂体を欠くが故に黄体形成には至らない事は若月の研究で明らかである。かくして産生せられた垂別白鼠体内の Östrogen が甲状腺に直接に影響を與えるにあらずやとは何人も思い至る所である。余の予備実験によれば、垂別白鼠甲状腺は Östrogen 投與によつて変化を異にするものではない。高折 (1954) の報告も亦同様である。従つてパラに於ける垂別白鼠甲状腺の所見は去勢側白鼠よりの影響に起因するものと考えざるを得ない。

去勢側白鼠の甲状腺を見るに、上皮は肥厚し、濾胞はむしろ小さく、濾胞内コロイドは消失し、所謂 TSH 刺激像を呈している。これは正常白鼠と去勢白鼠とのパラに於て既に述べたる去勢側白鼠甲状腺と同様の所見で

あり、去勢側白鼠下垂体よりの TSH 分泌の増強を示すものである。予備実験に於ては去勢後3週にては大なる影響なく、1カ月にして機能低下像を甲状腺は示して居る。パラ作製によつて何故に去勢側白鼠甲状腺にかかる機能亢進像を見るのであるかは甚だ不可解である。今後の研究に俟つ可きものと考えらる。

かくて去勢側に増量せる TSH は下垂体別出側へ一部移行することは極めて自明のことである。その結果下垂体別出側甲状腺は刺戟される譯である。その現われとして前述の如く濾胞内コロイドの消失を認める事が出来る。然し乍ら刺激像としての上皮細胞の形成、成長等は全く見られないのみならず濾胞の崩壊を見るのである。パラ日数は8日より28日に至る種々の期間であるが、下垂体別出側甲状腺には何れも強い消耗状態が見られている。換言すれば去勢側よりの向甲状腺物質の移行による下垂体別出側甲状腺の変化はパラ後8日にして既に現われ、長期パラに依る向甲状腺物質の引続き移行によつてもその態度は依然として同様である。

垂別側白鼠甲状腺に見られたる上述の所見は何に起因するものであろうか。余は二つの可能性を考えるものである。

TSH の持つ機能の中でコロイドを消失せしめる機能が主として移行せるものではないかとの可能性である。この事については、正常白鼠とのパラに際して既述の如く正常側白鼠甲状腺は刺激像として主としてコロイド消失を示して居る事実が示唆を與えておると考えられる。

第二の可能性は、下垂体別出によつて機能低下を來せる甲状腺は、移行せる TSH の刺激に対して十分に反應する能力を欠くのみならず、却つて消耗状態を惹起するものではなからうかと云う可能性である。

TSH の移行に関して記述を進めて来たが、余は TSH の移行のない2例に就いて述べて見たいと思う。TSH の移行しない例を理解する事は亦 TSH の移行の裏証明となるからである。この意味に於いて第5表中に掲出せるパラ番號 Nr 27, Nr 28 の2実験例には甚だ興味深いものがある。この2例では去勢側甲状腺は対照去勢白鼠と略々同様で濾胞内コロイドは充滿し、濾胞上皮の肥厚は見られない。即ち TSH 刺激所見を全然欠いて居る。下垂体別出側甲状腺は他のパラ例と全く異り、上皮低く濾胞大きく、染色性良好なコロイド充滿し間質も少ない。この2例は甲状腺像よりして去勢側下垂体に TSH 分泌の増加なき事を思ひしめ、従つて垂別側

への TSH の移行を欠く。その結果として垂別側甲状腺は上述の如く TSH 欠乏像を示すのである。TSH の移行のない特例としての興味のみならず、同時に亦上述の如き TSH 移行例の裏実証としても役立つと思われる。

本節に関する文献として Koneff 等 (1952) は下垂体別出白鼠と正常白鼠のパラの際、正常側下垂体より分泌せる TSH の少量が下垂体別出側へ移行し、該側甲状腺を軽度刺激する結果、その濾胞上皮は対照より僅かに肥厚するとの報告がある。余の場合は一側が去勢白鼠である点に相違があり、垂別白鼠甲状腺の組織像も亦 Koneff のそれと相違して居る事は本節に述べた通りである。

第2節 TSH と Östrogen との関係について

余は下垂体別出白鼠と去勢白鼠のパラに於いて去勢側に Östrogen を投與した際の両側甲状腺の組織学的所見が、Östrogen を投與せざる前節記載の実験群に比して著変があるのを知った。主な相違点を表に示せば次の如くである (表8表)。

第 8 表
去勢側の比較

	濾胞	コロイド	間質
Östrogen 非投與	上皮肥大	殆んどなし	肥厚
Östrogen 投與	"	多数存す	"
対照去勢後 2~3週	不変	存す	不変

下垂体別出側の比較

	濾胞	コロイド	間質
Östrogen 非投與	上皮脱落崩壊	殆んどなし	浮腫著明
Östrogen 投與	上皮低崩壊少な	多数存す	浮腫殆んどなし
対照垂別後 3週~1ヵ月	上皮低	存す	不変

Östrogen を投與せられたる去勢側甲状腺では濾胞の形状は略く Östrogen 非投與の際と同様であり、間質も亦肥厚性であるが、多数例にコロイドの保存された像を見た。Östrogen 非投與群の去勢側甲状腺に比して相違する点はコロイドの存在する事にある。又非パラ白鼠去勢のそれと比較してコロイド稍く少なく、上皮並びに間質の肥厚増殖傾向の認められる点が異なっている。

以上の比較から、余は Östrogen 投與を去勢側に実施する事により、去勢側甲状腺のコロイド放出機轉が抑制される事を知った。此の所見は Östrogen 投與によつて TSH 抑制作用が部分的に出現せるためであると考え得るのである。即ち TSH のコロイド放出機能が明か

に抑制せられて居るのである。然し乍ら TSH の機能中で上皮肥大増殖作用は Östrogen 投與時に於ても認め得た。Östrogen が TSH の有するコロイド放出機能を抑制する事は疑う余地がないとしても、上皮肥厚等の機能を Östrogen が抑制しないとの速断は不可である。Östrogen 投與前に既に肥厚せる上皮は Östrogen 投與後も残存する可能性があるからである。いずれにしてもコロイドに関して見られる様に Östrogen は TSH 抑制作用を有すると余は考えるものである。

Östrogen の甲状腺に対する影響についての諸家の報告は一致を欠いている。Östrogen の使用量、使用日数の相違、或いは甲状腺が種々の環境条件等に影響せらるゝ事の多いものであるからであらう。

予備実験の示す如く、余は去勢白鼠に種々の量の Östrogen を投與しても著変を見ることが出来なかつた。然るにパラにおける Östrogen 投與は上述の如き所見を呈するのである。これに類することは正常白鼠と去勢白鼠パラ群並びに垂別白鼠と去勢白鼠パラ群に於ても一貫して見らるるものであつて、パラ動物と単独白鼠との相違に起因するものであらう。言葉を代えて云うならば、単独非パラ白鼠で得られた予備実験成績の價値は、パラ実験に対する場合ある制約を受けるものと思われる。

Östrogen は TSH に対しては上述の如く抑制的である。即ち Pensa 等 (1930)、Kreitmair 等 (1939) などの報告と同様である。石原 (1952) は甲状腺別出時に下垂体に出現する所謂甲別細胞が Östrogen 15 γ 3週間投與に依り消失するを見たが、5 γ では消失しないと報告した。余のパラに於ける Östrogen 投與量は 100 γ 1回投與より 80 γ 7日間投與即ち 100 γ ~ 560 γ であるが、何れも TSH 抑制効果が見られた。Östrogen 投與量による抑制効果の相違に就いては明かでないが、コロイドの消失せるものから、コロイドの染色性不良、空胞多数等に至るまでの所見差が見られたのは、Östrogen 投與量等によるものであらう。

去勢側甲状腺に見られる Östrogen の抑制効果は下垂体別出側甲状腺にも当然影響を與えねばならない。この意味に於て垂別側白鼠甲状腺の所見は甚だ興味あるものであるが果して如何に。

下垂体別出側甲状腺は濾胞は保存せられ且つ擴大して居り、崩壊は比較的少ない。上皮は扁平、濾胞内コロイドも多数充満している。コロイドの染色性一定せず多くの染色不規則を認め空胞も存在するが間質は少ない。即ちこの所見は非パラ白鼠の下垂体別出時の甲状腺所見に

類似するものである。Östrogen 投與により抑制された TSH が下垂体別出側への移行を減少し或は停止したため、下垂体別出側は垂別白鼠甲状腺像をそのまま持続して居るのである。たゞコロイドに関しては対照と多少の相違を見た。即ち染色性が薄く且つ不規則である。これは主としてコロイド放出機能の移行と云う事と、パラ作製後 Östrogen 投與開始までの日数とか、Östrogen による抑制作用の強弱に因るものと考えられる。

上述の如く垂別側甲状腺の変化は、Östrogen 投與を受けたる去勢側白鼠甲状腺所見をもととして考える時、良く理解し得るものであった。

垂別白鼠と去勢白鼠パラ群に於て去勢側に発情を見た実験群は表6に掲出してある。発情の出現機轉に関しては第4章第2節冒頭に記載した。去勢側に発情を見たパラ群は去勢側に Östrogen を有する点で事情は同一である。差は Östrogen 投與を受けたか、或いはパラ自体内で作られたかにある。

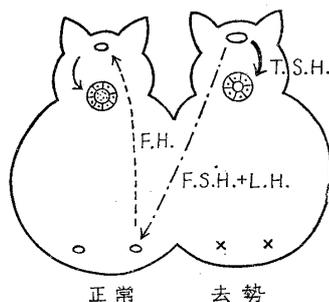
垂別白鼠と去勢白鼠パラに於ける去勢側発情群の甲状腺を見るに、その変化は去勢側に発情を見ない群と大差なく、去勢側は濾胞上皮肥大し、コロイドは8例中5例に消失し3例に存在するか何れも極めて薄く空胞の存在顯著であり間質は肥厚している。下垂体別出側は上皮脱落、濾胞崩壊著明、辛うじて濾胞の保存せられたものも上皮極めて扁平で、濾胞内コロイドも消失して居る。

この所見には Östrogen による TSH 抑制は認め得ない。パラ自体内で産生せられた Östrogen は恐らく TSH 抑制には量的に不足するものと思われる。

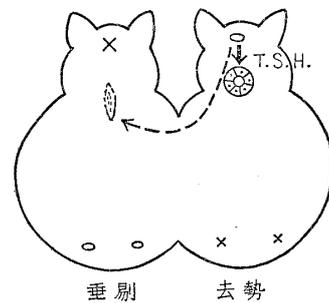
最後に理解に便なる様、上述の事項を圖示して見よう。

正常白鼠と去勢白鼠とのパラに於ては去勢側は TSH 刺激状態を呈する。正常側も亦軽度の機能亢進像が見られるが、去勢側と比較するにその亢進の程度が弱い

第 1 図



第 2 図

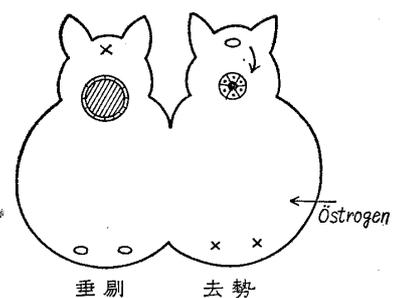


は、去勢白鼠下垂体より分泌移行せる FSH と LH により、正常白鼠卵巢から分泌せられた Östrogen の抑制が関與せるものと思われる。

下垂体別出白鼠と去勢白鼠のパラに於いては、去勢白鼠下垂体より分泌増加せる TSH により同側甲状腺は刺激され機能亢進像を呈するのは前圖と同様である。增量せる TSH の一部は下垂体別出側へ移行するが、その甲状腺にはコロイド消失のみ見られ上皮形成肥厚は見られず、逆に上皮脱落欠損を見る。

次に同様パラに於て、去勢側に Östrogen (100γ~560γ) を投與した際には、Östrogen の TSH 抑制作用により去勢側甲状腺のコロイド放出は妨げられる。併し上皮の肥厚は依然として存在する。抑制された TSH は勿論下垂体別出側へ移行せず、かくて下垂体別出側甲状腺は單なる下垂体別出時(対照)と同様の所見を示す。

第 3 図



第6章 結 語

成熟雌性白鼠を使用してのパラに於ける甲状腺組織を検索し次の結果が得られた。

1) 正常白鼠と去勢白鼠のパラに於いては、両側共に TSH 刺激像が認められるが、正常側が稍と程度が弱い。これは正常側卵巢より松山後藤現象により分泌せられる Östrogen, Progesteron 増

量の関与によるものと思われる。

2) 下垂体剔出白鼠と去勢白鼠のパラに於いて、去勢側甲状腺はTSH増量に基く機能亢進像を示す。増量せるTSHの一部は相手側へ移行すると考えられるが、相手側即ち下垂体剔出側にはコロイドの消失のみを認め、上皮には脱落崩壊像が見られた。

3) 同上パラに於て、去勢側に Östrogen を授与すれば、TSH抑制効果として去勢側にはコロイド保存の所見が現われ、一方下垂体剔出側は相手側TSHの影響を受けず、ために下垂体剔出白鼠甲状腺に類似の像を保持する。

4) 2) のパラ中には下垂体剔出側卵巣より分泌せられた Östrogen が去勢側に移行したパラ群があるが、これ等パラの甲状腺は2)に記載せるものと略と同様であつた。パラ自体の中で産生せられて移行した Östrogen はTSH抑制には量的に不十分と思われる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と、更に御加筆の労を賜りました恩師岩津教授に深甚の謝意を表するものであります。尚実験動物の提供、其他に御援助戴きました若月美博博士に厚く感謝いたします。

文 献

- 1) Alexiu, M.: Arch. f. Gyn., 169 : 432, 1939. —
- 2) Anderson, E.M. & H.S. Kennedy: J. Physiol., 79 : 1, 1933. — 3) Benazzi, M.: Ber. ü. gesamt. Physiol., 80 : 125, 1934. — 4) Bergman, A.J. & C. W. Turner: Endocrinol., 24 : 656, 1939. — 5) De Awilibia, E., M.M. Mendizabal & J. Botella-Llusiá: Klin. Wschr., 15 II : 1001, 1936. — 6) De Robertis,

- E.: Am. J. Anat., 18 : 317, 1941. — 7) Emge, L. A. & C.L. Laqueur: Endocrinol., 29 : 96, 1941. — 8) Freudenberg, C.B. & O.A. Billeter: Endocrinol., 19 : 347, 1935. — 9) Gardner, J.H.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 72 : 306, 1949. — 10) 井倉諫: 日本内分泌誌, 3 : 1243, 昭2. — 11) 石原力: 臨婦産, 6 : 329, 昭27. ; 日産婦誌, 6 : 845, 昭29. — 12) 石井淳一: 日外会誌, 57 : 1, 昭31. — 13) Jorgensen, M.N. & N.J. Wade: Endocrinol., 28 : 406, 1941. — 14) Junkmann, K. & W. Schöller: Klin. Wschr., 11 : 1176, 1932. — 15) Karp, L. & B. Kostkiewicz: Klin. Wschr., 13 I : 489, 1934. — 16) Koneff, A.A., D.C. Van Dyke & H.M. Evans: Endocrinol., 51 : 249, 1952. — 17) Kreitmair, H. & W. Siekmann: Klin. Wschr., 18 : 156, 1939. — 18) Krockert, G.: Ber. ü. gesamt. Physiol., 76 : 332, 1934. — 19) Loeser, A.: Klin. Wschr., 13 I : 766, 1934. — 20) Meyer, R.K., C. Biddulph & J.C. Finerty: Endocrinol., 39 : 23, 1946. — 21) Morrell, J.A. & G.W. Hart: Endocrinol., 29 : 796, 1941. — 22) Pensa, P. & G. Adorjan: Ber. ü. gesamt. Gyn., 18 : 748, 1930. — 23) Pincus, G. & N. Werthessen: Am. J. Physiol., 103 : 631, 1933. — 24) 齋藤隆: 日本内分泌誌, 6 の上 : 355, 昭5. — 25) Schilling, W. & G.L. Laqueur: Endocrinol., 29 : 103, 1941. — 26) 澁澤喜守雄他: 内分泌のつどい, 5巻. — 27) Starr, P. & C. Bruner: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 33 : 465, 1935. — 28) Starr, P. & J. Metcalf: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 46 : 306, 1941. — 29) Starr, P. & R.W. Rawson: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 35 : 603, 1936. — 30) Tagliaferro, P.: Ber. ü. gesamt. Gyn., 27 : 536, 1934. — 31) 高折忠太: 日本内分泌誌, 30 : 543, 昭30. — 32) Turner, C.W. & P.L. Cupps: Endocrinol., 26 : 1042, 1940. — 33) 若月美博: 日産婦誌, 8 : 839, 昭31.

(No. 766 昭32・11・1 受付)