

視床下部性中枢に対するステロイドホルモンの feedback 作用に関する研究

群馬大学医学部産科婦人科学教室 (主任 松本清一教授)

伊 吹 令 人

概要 下垂体前葉の gonadotrophin 分泌機能を支配している視床下部に対する各種ホルモンや薬剤の直接作用については未解決の点が少なくない。著者は Krieg の stereotaxic instrument を用いてラットの視床下部に各種ホルモンを移植し、それによる血中、下垂体中 FSH と LH の変動を感度の優れた Igarashi-McCann 法と、Parlow-McCann-Yokota 法で定量するという新しい研究方法を用いて検討し、次のような新知見を得た。

- 1) estrogen は視床下部の正中隆起に直接作用して FSH の放出を抑制し (negative feedback 作用), LH 放出を促進した (positive feedback)。
- 2) gestagen (Progesterone) は扁桃核に作用して FSH 放出を抑制し, LH 放出を促進した。又視床下部前部の限局部位に作用して FSH 放出を抑制した。
- 3) norethindrone は正中隆起に作用して、血中 FSH を有意に低下させた。
- 4) androgen は正中隆起に作用して FSH 放出を抑制し、前部視床下部に作用して LH 放出を促進した。

緒 言

間脳下垂体性腺系という1つの機能的な相互関係が存在し、視床下部から分泌される FSH-RF, LH-RF が下垂体前葉を刺激して、FSH, LH をそれぞれ分泌させ FSH と LH が一定の順序で卵巣を刺激して排卵、黄体形成と同時に steroid hormone 分泌を促進する。一方卵巣から分泌される steroid hormone は視床下部下垂体系を逆調節する機序が知られ feedback control と呼ばれている。しかしこの卵巣 steroid hormone による feedback 調節の詳細についてはなお不明の点が少なくない。著者はこれらステロイドホルモンをラット脳内の特定神経核に移植するという新しい研究方法によつて性中枢に対する直接作用を血中、下垂体中の FSH, LH の動態から証明するという全く新しい研究を行なつたので報告する。

estradiol benzoate の feedback 作用部位に関する研究

方法

動物は成熟 Wistar 系雌ラットで正常性周期を

示すものを使用した。estradiol benzoate の結晶を1, cholesterol を2.5の割合で混合したものを27ゲージのステンレス管に充填し、これを Krieg-Johnson の stereotaxic instrument を用いて、Lisk¹⁹⁾, McCann²⁹⁾ の方法に従い下垂体前葉、視床下部正中隆起、前部視床下部に両側性に移植した。術直後マイシリン筋注と5%ブドウ糖の皮下注射を行なつた。術後も毎日陰脂膏を観察し、約2週間後の発情間期の日をえらびエーテル麻酔下で採血屠殺した。さきに当教室で行なつたラットの正常周期に関する研究で臓器重量および gonadotrophin とともに proestrus に最大の peak を示すことが認められているので、この時期を避けた。動物は開頭してステンレス管が目的の部位に当たっているかどうかをまず肉眼的に検し、下垂体を摘出、後葉をとり除いてから torsion balance で秤量した。甲状腺、胸腺、副腎、卵巣、子宮をそれぞれ秤量したのち10%ホルマリンで固定し、乳腺、膣はそのまま固定した。同一群のラットの血漿を pool し2,000回転20分間遠沈したの

ち deep freezer に保存し後に gonadotrophin 活性を定量した。下垂体前葉は group 毎に pool し 0.5ml の生理的食塩水と sea sand を入れた肉厚のパイレックス試験管中でガラス棒により homogenize したのち 1 下垂体当り 4 ml の生理的食塩水を加え、24 時間冷蔵庫内で抽出し、冷凍遠心器で遠沈して上澄をとり deep freezer 中に保存しに FSH, LH の定量をそれぞれ Ig-arashi-McCann 法, Parlow の O A A D 横田変法により測定した。

成績

estradiol benzoate の正中隆起および下垂体前葉移植により下垂体前葉は有意に増大し、卵巢重量は有意に減少した。前部視床下部移植群では下垂体前葉、卵巢ともに重量の変化は認められず、各群とも子宮重量は減少の傾向みせたのみで有意差は認められなかつた (表 1)。腔脂膏像は図 1 の

表 1 成熟メスラットにおける estradiol benzoate 脳内移植の効果

	ラット頭数	体重	下垂体	卵巢	子宮	副腎
blank →前部視床下部	7	192.4† ± 3.9	7.9 ± 0.5	50.3 ± 5.8	366.0 ± 44.3	53.1 ± 0.9
estradiol →前部視床下部	6	176.8 ± 4.9	6.7 ± 0.4	41.4 ± 2.7	322.9 ± 44.9	53.1 ± 2.8
blank →下垂体前葉	7	189.1 ± 6.2	6.2 ± 0.4	69.0 ± 4.0	290.5 ± 4.3	61.3 ± 3.8
estradiol →下垂体前葉	7	171.6 ± 7.9	7.9* ± 0.8	44.3** ± 4.8	265.4 ± 28.8	60.2 ± 3.9
blank →正中隆起	7	187.9 ± 7.2	7.3 ± 0.3	54.2 ± 3.0	281.7 ± 32.5	58.1 ± 3.2
estradiol →正中隆起	7	192.1 ± 7.3	8.9* ± 0.4	43.2** ± 1.9	217.1 ± 11.7	48.6 ± 2.1

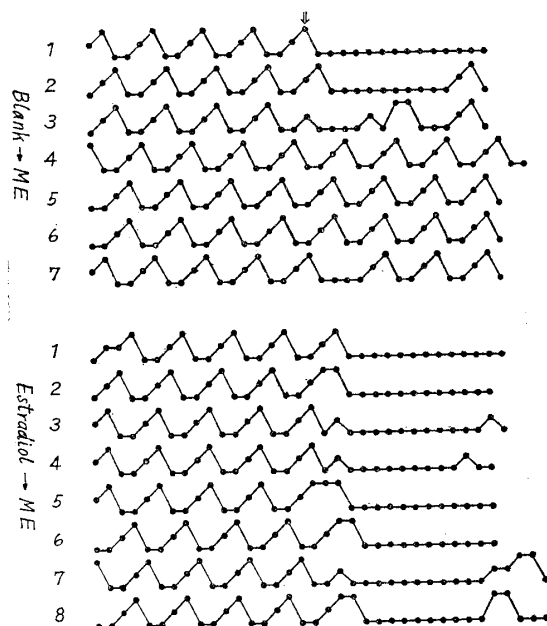
† mean ± S.E

* 0.02 > P > 0.01

** 0.01 > P > 0.001

ごとく発情を示さなかつた。正中隆起移植群で FSH が下垂体中で増加の傾向を示し、血中では明らかに減少した。LH は血中で明らかに増加、下垂体中では減少した。一方前部視床下部移植群では下垂体中、血中とも FSH, LH 分泌に変動は認めず、前葉移植群では下垂体 FSH が有意に減少

図 1 estradiol benzoate 正中隆起移植ラットのスマイ (矢印は移植日)



したのみで血中 FSH, 下垂体および血中 LH とも分泌に変動を認めなかつた (表 2)。乳腺の組織像では前部視床下部や下垂体前葉移植群では対照と比較してほとんど差異を認めなかつたが、正中隆起移植群では腺房の発達がきわめて良好で、腺上皮は空胞に富み腺腔には分泌物が充満し、乳管中にもおよんでいるのが認められた (図 2～3)。

小括と考案

性周期は自働的にくり返されるのを本質とするが性周期が周期的に出現するためには間脳または前葉がただ一方的に卵巢を刺激するだけでは不十分で、逆に上位中枢が卵巢機能に関する情報をよく知り、かつそれによつて自らの機能を調節する機能が必要となる。これが卵巢 steroid による性上位中枢への逆調節となるわけで steroid の feedback 調節といわれる。Hohlweg (1934) は幼弱雌ラットに卵胞ホルモンの大量を 1 回投与して卵巢に出血や黄体形成のおこることを認めた。これが steroid の feedback 調節研究の端緒となつた。estrogen が前葉からの FSH 分泌におよぼす影響について研究した文献はきわめて乏しい。すなわち estrogen の慢性投与により去勢ラットで

表2 成熟メスラットにおける estradiol benzoate 脳内移植の効果

	F S H		L H	
	下垂体中 ($\mu\text{g/pit}$)	血 中 ($\mu\text{g/10ml}$)	下垂体中 ($\mu\text{g/pit}$)	血 中 ($\mu\text{g/10ml}$)
blank →前部視床下部	268.7 (161.7~ 446.5) [†] $\lambda = 0.11$	35.6 (30.1~42.2) $\lambda = 0.35$	10.9 (8.7~13.5) $\lambda = 0.16$	undetectable
estradiol →前部視床下部	237.7 (143.8~ 331.0) $\lambda = 0.15$	33.2 (28.2~39.1) $\lambda = 0.34$	12.3 (8.2~18.3) $\lambda = 0.16$	undetectable
bland →下垂体前葉	441.2 (243.6~ 772.4) $\lambda = 0.22$	26.6 (22.6~31.4) $\lambda = 0.32$	6.8 (42.~11.0) $\lambda = 0.19$	undetectable
estradiol →下垂体前葉	142.4 (95.8~ 211.8) $\lambda = 0.13$	28.8 (24.5~33.7) $\lambda = 0.32$	5.8 (3.9~ 8.5) $\lambda = 0.14$	undetectable
blank →正中隆起	181.9 (99.5~ 282.3) $\lambda = 0.18$	53.6 (45.0~63.7) $\lambda = 0.41$	16.1 (10.0~22.1) $\lambda = 0.15$	undetectable
estradiol →正中隆起	358.2 (180.6~ 546.0) $\lambda = 0.21$	33.8 (29.1~39.4) $\lambda = 0.32$	7.2 (4.7~11.1) $\lambda = 0.17$	1.5 (0.8~ 2.9) $\lambda = 0.19$

† 95%信頼限界

図 2

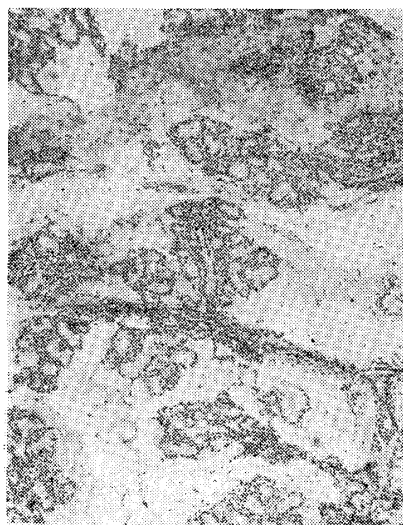
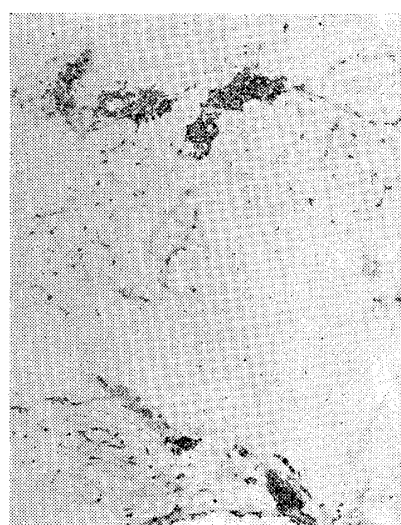


図 3



下垂体中 F S H 含量の低下 (Shipley⁸¹⁾ 1962) や F S H 放出の抑制 (Parlow²⁸⁾ 1964, 倉智¹⁸⁾ 1965) が報告されているにすぎない. estrogen が LH 分泌におよぼす効果については Hohlweg 効果の発見以来 estrogen の 1 回注射が下垂体からの LH 放出を来すと考えられている (唐沢¹⁵⁾ 1957). しかし Greep & Jones⁸⁾ (1950) はラットで LH 放出作用を証明しえなかつた. 教室の五十嵐・横田ら⁹⁾ (1965) は estrogen 静注により人血中 LH の増加を証明し, 五十嵐・神岡¹⁰⁾ らは estrogen

静注でラットの血中 LH も 4 時間後に増加することをみとめた. 倉智¹⁸⁾ (1965) は成熟雌ラットに hexestrol 100 μg を皮下注射して 24 時間後に卵巣アスコルビン酸の減少を認め, 神保³²⁾ (1966) は幼弱ラットに estradiol 100 μg を皮下注射して 96 時間後に下垂体 LH が減少し血中 LH が上昇したことを報じた. また御園生ら²⁴⁾ (1966) は成熟ラットに estradiol benzoate 100 μg を静注する実験から estrogen はまず前葉の LH 産生を高め次にこれを放出するのではないかと推測してい

る. estrogen の feedback 作用部位は Hohlweg が視床下部を予想して以来多くの実験によつて支持されている. 卵巣組織片や estrogen を動物の脳内に移植する実験は Flerko⁷⁾ (1957), Lisk¹⁹⁾²⁰⁾ (1960, 1962, 1963), Davidson & Sawyer⁵⁾ (1961), Kanematsu & Sawyer¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ (1963, 1964), Ramirez, Abram & McCann²⁹⁾ (1964), Ramirez & McCann³⁰⁾ (1964), Chowers & McCann³⁾ (1965), Palka, Ramirez & Sawyer²⁷⁾ (1966) によつて報告されている. これらの文献のうちで共通なことはラット, 兎の区別によらず正中隆起附近の移植で雄では精囊腺, 前立腺, 睪丸の萎縮, 雌では卵巣, 子宮の萎縮ないしその傾向, 下垂体の肥大などをみることである. gonadotrophin については Kanematsu & Sawyer が posterior median eminence に estradiol を移植したとき下垂体中 LH が著明に減少すること, さらに去勢した兎でも下垂体中 LH を減少させ, 血中 LH は去勢後の増加が抑制されることを述べた. Ramirez et al は estradiol を下垂体前葉に移植したときには下垂体 LH 含量に変動がないのに正中隆起に移植したときには減少し, 血中 LH は下垂体に移植したときも正中隆起に移植したときもともに去勢後の増量が抑制されたと報告している. また Chowers & McCann は estradiol を正中隆起ないし下垂体に移植したとき下垂体の LH 含量は変化しないこともあり, また減少することもあることを明らかにした. さらに Palka らは正中隆起に estradiol を移植したとき4日ないし5日では血中 LH が増著したのに18日目には血中 LH 活性がなかつたことから移植した estradiol が始めは刺激的に, 後に抑制的に働くのではないかと推定している. 著者の estrogen が正中隆起に直接作用して血中 LH を放出させるという成績は以上の文献と矛盾するものではないし, 下垂体中 LH の減少は他の文献とも一致するものである. 一方 estrogen 脳内移植による FSH の変動を報告した文献は皆無であるが, 著者は estradiol の正中隆起移植によつて FSH の放出が抑制されたことを始めて証明した. これは同時に認められた卵巣萎

縮, 持続静止の陰脂膏の所見とよく一致する. Prolactin に関しては Kanematsu & Sawyer が estradiol を正中隆起に移植したときは下垂体 prolactin 含量が増え, 逆に下垂体移植によつて下垂体 prolactin 含量は減少した. つまり放出されたと述べているのに対し, Ramirez & McCann は正中隆起移植でも増量したが下垂体移植では著明に増量したと述べ乳腺の発育が正中隆起移植群と下垂体移植群の全例に認められたという. ところが著者の成績では estradiol の下垂体内移植例では乳腺の発育があまりみられなかつたのに対し正中隆起移植例でその発育が著明であり, estrogen の prolactin に対する作用は前葉よりも視床下部に対する直接作用が強力であることを証明できた.

progesterone の feedback 作用部位に関する研究

方法

実験方法は estradiol の移植の項で既述した方法に準じた. ただし cholesterol による稀釈を行わず progesterone および norethindrone の原末を融解して27ゲージのステンレス管内に充填して実験に使用した.

成績

第1回実験の臓器重量は表3の通りで正中隆起

表3 成熟メスラットにおける progesterone 脳内移植の効果 (第1回)

	ラット 頭数	体重	下垂体	卵巣	子宮	副腎
blank →前部視 床下部	5	183.6 ± 7.3	6.8 ± 0.3	55.1 ± 5.4	283.0 ± 28.2	52.2 ± 5.8
progeste- rone →前部視 床下部	8	187.1 ± 4.8	7.1 ± 0.5	53.9 ± 1.8	278.3 ± 18.0	50.7 ± 2.5
blank →下垂体 前葉	7	174.1 ± 6.2	6.5 ± 0.4	69.6 ± 3.9	292.3 ± 35.5	57.9 ± 2.7
progeste- rone →下垂体 前葉	6	185.0 ± 9.0	6.7 ± 0.3	69.5 ± 6.5	328.3 ± 25.8	58.7 ± 5.4
blank →正中隆 起	6	174.8 ± 7.4	5.9 ± 0.5	58.0 ± 5.0	24.64 ± 18.2	48.3 ± 2.5
progeste- rone →正中隆 起	7	185.7 ± 4.2	6.1 ± 0.4	62.6 ± 4.4	303.9 ± 18.7	49.4 ± 2.5

表4 成熟メスラットにおける progesterone 脳内移植の効果 (第1回)

	F S H		L H	
	下垂体中 ($\mu\text{g/pit}$)	血 中 ($\mu\text{g/10ml}$)	下垂体中 ($\mu\text{g/pit}$)	血 中 ($\mu\text{g/10ml}$)
blank →前部視床下部	74.0 (27.8~129.5) $\lambda=0.18$	38.2 (16.9~65.9) $\lambda=0.20$	9.1 (5.1~16.1) $\lambda=0.26$	undetectable
progesterone →前部視床下部	161.1 (66.3~317.0) $\lambda=0.24$	43.2 (19.6~75.6) $\lambda=0.23$	11.0 (6.7~18.1) $\lambda=0.18$	2.1 (1.5~3.2) $\lambda=0.13$
blank →下垂体前葉	131.7 (33.6~292.7) $\lambda=0.29$	46.8 (16.4~99.9) $\lambda=0.28$	5.4 (3.5~8.6) $\lambda=0.16$	2.8 (1.6~4.7) $\lambda=0.19$
progesterone →下垂体前葉	102.5 (49.2~169.8) $\lambda=0.19$	33.1 (15.0~54.6) $\lambda=0.19$	6.6 (4.4~9.7) $\lambda=0.21$	3.2 (2.1~4.7) $\lambda=0.14$
blank →正中隆起	189.2 (80.7~394.8) $\lambda=0.25$	28.3 (11.9~49.1) $\lambda=0.20$	10.2 (8.2~18.7) $\lambda=0.15$	undetectable
progesterone →正中隆起	132.3 (53.3~245.6) $\lambda=0.23$	36.8 (15.4~65.8) $\lambda=0.23$	5.4 (3.7~8.0) $\lambda=0.13$	4.9 (3.0~7.9) $\lambda=0.19$

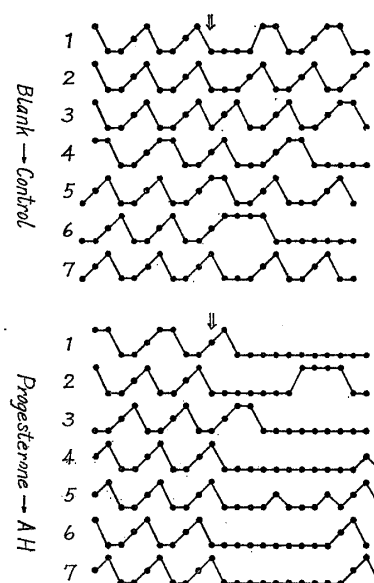
表5 成熟メスラットにおける progesterone 脳内移植の効果 (第2回)

	ラット 頭数	体重	下垂体	卵巣	子宮	副腎
blank →正中隆起	6	175.3 ± 7.8	7.8 ± 0.9	57.3 ± 4.3	324.0 ± 21.4	52.2 ± 3.6
progesterone →扁桃核	7	178.6 ± 7.8	7.0 ± 0.5	62.6 ± 3.7	311.7 ± 25.6	52.6 ± 2.5
progesterone →海馬核	7	190.6 ± 7.2	7.7 ± 1.1	50.7 ± 3.6	334.6 ± 33.1	53.6 ± 2.9
progesterone →前部視床下部	7	197.7 ± 8.7	8.4 ± 0.8	59.6 ± 3.5	282.1 ± 21.0	51.3 ± 2.5
progesterone →正中隆起	7	162.9 ± 7.0	6.2 ± 0.7	48.7 ± 7.1	343.3 ± 35.1	52.0 ± 6.3

移植群で卵巣および子宮が増大の傾向を示した。

F S Hは血中、下垂体中ともほとんど変動を認めなかつたがLHは正中隆起移植群で下垂体中LHが減少して血中LHが増加した。前部視床下部移植群でも血中LHが増加したが下垂体LHは変化していない(表4)。第2回実験では臓器重量にはいずれも有意差は認められず(表5)、血中F S Hは表6のごとく前部視床下部および扁桃核移植群で有意に減少し、下垂体F S Hはこの両者で有意に増加した。血中LHは扁桃核移植群で増加した

図4 progesterone を視床下部前部に移植した時の膣スミア(上は対照)



他は変化なく下垂体中LHにも変動は認めなかつた。膣脂膏は前部視床下部移植群で持続静止や静止期間の延長が認められた(図4)。第3回実験のnorethindrone 移植では表7のごとく前部視床下部移植群で卵巣重量の有意の減少と子宮重量増加の傾向がみられた。また子宮重量は正中隆起移植群で減少、下垂体移植群では増加したが有意差は認められなかつた。F S Hは表8のとおり下垂

表6 成熟メスラットにおける progesterone 脳内移植の効果 (第2回)

	F S H		L H	
	下垂体中 ($\mu\text{g/pit}$)	血 中 ($\mu\text{g/10ml}$)	下垂体中 ($\mu\text{g/pit}$)	血 中 ($\mu\text{g/10ml}$)
blank →正中隆起	266.3 (233.2~304.1) $\lambda=0.32$	52.0 (40.9~53.2) $\lambda=0.30$	5.0 (2.9~8.5) $\lambda=0.18$	undetectable
progesterone →扁桃核	449.6 (377.6~535.0) $\lambda=0.42$	23.9 (19.6~29.1) $\lambda=0.37$	3.3 (1.8~5.9) $\lambda=0.18$	1.4 (0.8~2.4) $\lambda=0.15$
progesterone →海馬核	281.9 (240.1~331.0) $\lambda=0.36$	51.7 (46.2~57.9) $\lambda=0.26$	4.0 (2.0~8.2) $\lambda=0.23$	undetectable
progesterone →前部視床下部	398.9 (338.1~470.8) $\lambda=0.40$	28.9 (25.1~33.3) $\lambda=0.28$	6.1 (3.0~10.8) $\lambda=0.24$	undetectable
progesterone →正中隆起	147.2 (125.4~172.9) $\lambda=0.30$	52.7 (46.0~60.4) $\lambda=0.32$	8.1 (5.1~12.7) $\lambda=0.16$	undetectable

表7 成熟メスラットにおける norethindrone 脳内移植の効果

	ラット 頭数	体重	下垂体	卵巢	子宮	副腎
blank →前部視床下部	5	172.8 ± 9.9	7.0 ± 0.5	49.9 ± 4.3	231.0 ± 24.2	53.0 ± 2.7
norethindrone →前部視床下部	5	165.8 ± 5.4	6.6 ± 0.3	37.7* ± 2.7	311.8 ± 35.6	56.7 ± 3.0
blank →下垂体前葉	6	159.2 ± 8.4	4.9 ± 0.7	52.3 ± 8.1	210.1 ± 22.7	50.6 ± 5.3
norethindrone →下垂体前葉	6	161.2 ± 8.7	6.2 ± 0.4	53.4 ± 6.9	312.7 ± 50.6	52.5 ± 3.9
blank →正中隆起	6	162.0 ± 1.8	5.2 ± 0.4	49.3 ± 2.6	341.2 ± 61.8	50.5 ± 2.5
norethindrone →正中隆起	5	178.8 ± 7.2	6.3 ± 0.5	44.1 ± 3.3	227.8 ± 39.0	49.5 ± 3.8

* $0.05 > P > 0.02$

体中では有意差なく、正中隆起移植群のみで血中 FSH の低下が証明された。LH の定量は行なわなかつたが組織学的には前葉移植群で卵巢に黄体数の減少が認められた。】

第1回実験中ラットの直腸温測定実験を併せて行なつたが結果は表9のごとく progesterone 移植を行なつたラットと正常ラットあるいは blank tube の移植のみを行なつたラットの間にはほとんど差を認めなかつた。

表8 成熟メスラットにおける norethindrone 脳内移植の効果

	F S H	
	下垂体中 ($\mu\text{g/pit}$)	血中 ($\mu\text{g/ml}$)
blank →前部視床下部	258.5 (219.4~302.2) $\lambda=0.32$	42.0 (36.5~48.4) $\lambda=0.33$
norethindrone →前部視床下部	199.1 (171.5~231.3) $\lambda=0.31$	29.7 (25.7~40.1) $\lambda=0.31$
blank →下垂体前葉	126.9 (109.5~147.0) $\lambda=0.26$	17.4 (15.1~18.2) $\lambda=0.28$
norethindrone →下垂体前葉	130.5 (111.4~152.6) $\lambda=0.28$	16.0 (14.1~18.2) $\lambda=0.24$
blank →正中隆起	209.4 (179.1~245.0) $\lambda=0.33$	56.6 (48.4~66.4) $\lambda=0.38$
norethindrone →正中隆起	233.4 (198.8~274.0) $\lambda=0.35$	32.9 (28.6~37.8) $\lambda=0.33$

小括と考案

progesterone が中枢作用をもつことは多くの実験から認められるが estrogen のもつ feedback 作用ほど詳細に検討されているとはいえない。gonadotrophin に対する影響もあまり著明でなく、去勢ラットの gonadotrophin 分泌の増大を抑制するには大量が必要であるという。倉智は大量長期 (1 mg/day $\times$ 50日) 投与で去勢による血中および下垂体中 FSH, LH の増量を抑制し得、McCann²³⁾ は去勢ラットで上昇した血中 LH は progesterone の1回投与では抑制されないが es-

昭和43年11月1日

伊 吹

1511—113

表 9

	ラット 頭数	直 腸 温 (°C)
正常成熟雌ラット	6	38.2± 0.1
blank→前部視床下部	5	38.6± 0.2
progesterone→前部視床下部	8	38.6± 0.2
blank→下垂体前葉	5	38.4± 0.2
progesterone→下垂体前葉	6	38.2± 0.2
blank→正中隆起	6	38.0± 0.1
progesterone→正中隆起	6	38.3± 0.2

trogen priming で抑制しうることを報告した。また1966年には²⁵⁾正常周期のラットでは diestrus の2日目と proestrus の正午に progesterone 1.5 mgを注射すると血中LHの著明な上昇を来すが、去勢ラットや diestrus の1日目、estrus の時期では変動がないことを明らかにした。このことは progesterone 投与の影響を検討するには注射の時期や屠殺の時期を充分考慮に入れる必要があることを示している。progesterone の feedback 作用部位に関しては諸説がある。すなわち大島²⁶⁾ (1962) は脳波を使用した研究から視床下部後部および辺縁中脳野であると述べ、Barraclough¹³⁾ (1964) は視束上核と中央前視束野の脳室周囲部を重視し、Kanematsu¹⁴⁾ らは兎で norethindrone 移植実験から正中隆起後部としている。倉智¹⁸⁾ は progesterone 注射は家兎の視床下部内側核の興奮準位を低下させ外側核の興奮準位を上昇させるといい、川上¹⁶⁾¹⁷⁾ (1966) は脳波所見から海馬核が positive feedback loop で、negative feedback

loop は扁桃核という説を提出した。著者の成績からは progesterone は扁桃核に作用して血中FSHを減少せしめ血中LHの増加を示した。さらに前部視床下部に作用してLH放出を抑制する可能性も示唆される。

体温の調節に間脳が関与していることは一般に認められているが、体温調節中枢の局在については破壊実験や電気刺激実験などによつて視索前野や乳頭体の背外側部などが考えられている。健康成熟婦人の月経周期に応じて基礎体温が上下することは明らかな事実であり臨床的にも広く利用されている。また progesterone に体温の上昇作用があることも広く認められている。著者の実験では progesterone の脳内移植によつて体温が変動するという結果は得られなかつた。これは体温調節中枢に progesterone が移植されなかつたためかと考えられ今後の研究が必要である。

testosterone propionate の feedback 作用部位に関する研究

方法

実験方法は既述の方法に準じた。testosterone propionate は cholesterol で稀釈することなく融解して27ゲージのステンレス管に充填したものを前部視床下部、下垂体前葉、視床下部正中隆起に移植した。

成績

移植後の腔脂膏は正中隆起移植群で6例中4例に持続静止を、他の2例には静止期の延長を認め

表10 成熟メスラットにおける testosterone propionate 脳内移植の効果

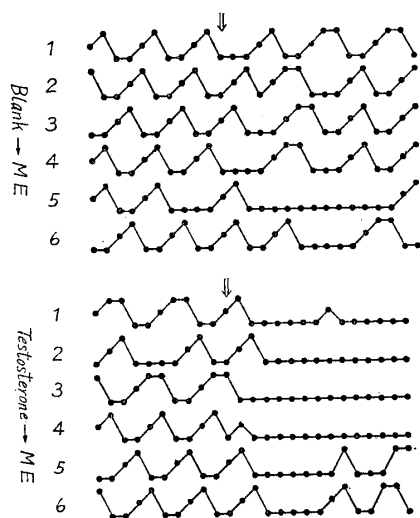
	ラット 頭数	体 重	下垂体	卵 巢	子 宮	副 腎	甲状腺	胸 腺
blank →前部視床下部	6	162.3 ±10.7	5.3 ± 0.4	52.1 ± 6.6	224.8 ±81.7	47.7 ± 1.9	10.8 ± 0.9	231.3 ±56.9
testosterone →前部視床下部	5	176.0 ± 5.7	6.7* ± 0.2	58.0 ± 5.3	256.6 ±15.5	49.0 ± 3.5	13.4 ± 1.1	388.4 ±56.3
blank →下垂体前葉	5	164.6 ± 4.6	4.9 ± 0.1	47.0 ± 5.4	217.5 ±15.8	47.4 ± 1.7	11.3 ± 0.9	296.6 ±31.6
testosterone →下垂体前葉	9	160.0 ± 4.7	5.0 ± 0.3	55.4 ± 2.1	221.2 ± 9.1	48.9 ± 2.2	12.5 ± 0.8	264.7 ±21.8
blank →正 中 隆 起	6	148.3 ± 7.2	5.0 ± 0.3	47.8 ± 5.3	352.7 ±88.7	47.6 ± 2.3	11.4 ± 1.0	164.5 ±22.8
testosterone →正 中 隆 起	6	165.8 ± 4.4	4.9 ± 0.3	42.2 ± 5.4	131.0* ±18.8	45.3 ± 4.5	11.8 ± 1.1	310.0 ±20.9

* 0.05>P>0.02

表11 成熟メスラットにおける testosterone propionate 脳内移植の効果

	F S H		L H	
	下垂体中 ($\mu\text{g/pit}$)	血 中 ($\mu\text{g/10ml}$)	下垂体中 ($\mu\text{g/pit}$)	血 中 ($\mu\text{g/10ml}$)
blank →前部視床下部	153.9 (126.3~187.6) $\lambda = 0.38$	49.9 (16.7~105.7) $\lambda = 0.27$	6.7 (3.9~11.1) $\lambda = 0.19$	undetectable
testosterone →前部視床下部	123.3 (102.6~148.1) $\lambda = 0.32$	42.4 (16.9~78.3) $\lambda = 0.25$	8.7 (4.6~16.6) $\lambda = 0.24$	1.8 (1.0~3.1) $\lambda = 0.17$
blank →下垂体前葉	206.2 (182.1~233.5) $\lambda = 0.26$	40.5 (13.1~80.7) $\lambda = 0.27$	4.4 (2.4~8.5) $\lambda = 0.21$	undetectable
testosterone →下垂体前葉	149.0 (124.1~189.1) $\lambda = 0.34$	31.1 (13.7~53.9) $\lambda = 0.19$	5.4 (3.0~9.7) $\lambda = 0.20$	undetectable
blank →正中隆起	124.8 (103.8~150.0) $\lambda = 0.33$	57.9 (17.7~141.2) $\lambda = 0.29$	11.4 (8.2~15.7) $\lambda = 0.12$	1.7 (1.0~3.1) $\lambda = 0.18$
testosterone →正中隆起	144.3 (123.8~168.1) $\lambda = 0.28$	44.8 (12.0~98.8) $\lambda = 0.29$	6.3 (3.9~10.1) $\lambda = 0.17$	1.6 (0.8~2.9) $\lambda = 0.18$

図5 正中隆起に対する testosterone による腔スミアの変化



た(図5).屠殺時の臓器重量では表10に示すように前部視床下部移植群で下垂体前葉重量と甲状腺重量が増加し,正中隆起移植群で子宮重量が著減した以外に有意の変化を認めなかつた. FSHは全ての移植群で下垂体中,血中とも変動は認められず, LHは前部視床下部移植群で血中LHの著増を認めたが,下垂体前葉移植群では下垂体中,血中とも変動なく,視床下部正中隆起移植群では下垂体中LHは減少の傾向を示したが血中LHは変動しなかつた(表11).卵巣の組織像で前部視床

下部移植群では黄体数が増加していたことは上述の血中LHの増加とよく対応している.

小括と考案

androgen を脳内に移植した文献は現在著者がさがし得た範囲では5編認められるにすぎない. そのうち2編は副腎ないし cortisol に対する影響を検討したものであつて性腺に対する影響を調べたものは3編にすぎず, この3編中2編は gonadotrophinの測定は全くおこなつておらずChowers & McCann⁸⁾ (1965) のみが下垂体LHを測定しているにすぎない. すなわち Davidson & Sawyer⁶⁾ (1961) は雄犬の posterior median eminence に testosterone を移植すると無精子症がみられ睾丸と前立腺が萎縮することを報じ, Lisk²¹⁾ (1962) は雄ラットの Nucl. arcuatus に移植したときは睾丸, 精囊腺, 前立腺の萎縮を認め下垂体に移植したときは下垂体重量が増加すること, さらに雌ラットの Nucl. arcuatus に移植したときは卵巣と下垂体に萎縮を認めた. Chowers & McCannは雄ラットの正中隆起に testosterone を移植して前立腺重量の低下を認めたが下垂体重量に変化は認めなかつた. 睾丸についてはふれていない. 著者の成績では正中隆起移植群で卵巣に萎縮の傾向を認めたがむしろ子宮の萎縮の度合の方

が大きかった。また副腎重量は著者の成績では変化なく、Corbin et al⁴⁾ は変動はないが減少の傾向、Chowers²⁾ らは増大すると報じるなど全く不定の成績がえられている。また Chowers & McCann は testosterone の正中隆起移植で明らかな下垂体 LH 含量の低下を認めているが、これは著者の成績と一致する。著者の成績では Davidson, Lisk と同様 Nucl. arcuatus を中心とする正中隆起が androgen の negative feedback の作用部位であり、さらに前部視床下部が positive feedback の作用部位ではないかという新知見を示唆している。今後もお検討するべきであろう。

結 論

estradiol benzoate, progesterone, norethindrone testosterone propionate を成熟雌ラットの脳内に移植してこれの中核に対する直接作用を検討し次の結果を得た。

1) estradiol benzoate の正中隆起および下垂体前葉内移植によつて下垂体は有意に増大し卵巣重量は有意に減少した。正中隆起移植群では乳腺の発育がきわめて良好で乳汁分泌も認められた。正中隆起移植群で陰脂膏は発情を示さず、F SH が下垂体中で増加の傾向を示し、血中では明らかに減少した。LH は血中で明らかに増加し下垂体中では減少した。前部視床下部移植群では下垂体中、血中とも F SH, LH 分泌に変動を認めず、前葉移植群では下垂体 F SH が有意に減少したのみで血中 F SH, 下垂体および血中 LH とともに分泌に変動を認めなかった。

2) progesterone は扁桃核に作用して F SH 放出を抑制し、LH 放出を促進した。また前部視床下部の限局部位に作用して F SH 放出を抑制した。この成績から progesterone の feedback 作用部位として扁桃核の重要性が示唆された。

3) norethindrone の正中隆起移植によつて血中への F SH 放出が抑制された。

4) testosterone propionate の移植により F SH は全ての移植群で下垂体中、血中とも変動なく、LH は前部視床下部移植群で血中 LH の増加を認めたが、前葉移植群では下垂体中、血中とも変動な

く、視床下部正中隆起移植群では下垂体中 LH は減少の傾向を示したが血中 LH は変動しなかった。また卵巣の組織像で前部視床下部移植群では黄体数の増加が認められた。この結果より testosterone propionate の negative feedback 作用部位は正中隆起であり、前部視床下部が positive feedback 作用部位である可能性を示した。

稿を終るにあたり終始御指導を賜り御校閲をいただいた恩師松本清一教授に深謝し、終始直接御指導御助言御協力を賜った五十嵐助教授、久保博士、広野学士、御協力くださった教室員、特に F SH 班、LH 班の各位に対して深く感謝する。本論文は当教室五十嵐助教授の宿題報告の一部をなし、その要旨は第40回日内分泌会総会、“脳と生殖” 班会議において発表した。

文 献

- 1) Barraclough, C.A., Yarrarazaval, A. & Hatton, R.: (1964) *Endocrinol.* 75 : 838. — 2) Chowers, I., Feldman, S. & Davidson, J.M.: (1963) *Am. J. Physiol.* 205 : 671. — 3) Chowers, I. & McCann, S.M.: (1965) *Endocrinol.* 76 : 700. — 4) Corbin, A., Mangili, G., Motta, M. & Martini, L.: (1965) *Endocrinol.* 76 : 811. — 5) Davidson, J. M. & Sawyer, C. H.: (1961) *Acta Endocrinol.* 37 : 385. — 6) Davidson, J.M. & Sawyer, C.H.: (1961) *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 107 : 4. — 7) Flerko, B. & Szentagothai, J.: (1957) *Acta Endocrinol.* 26 : 121. — 8) Greep, R.O. & Johnes, I.C.: (1950) *Rec. Prog. in Hormone Research* 5 : 197. — 9) 五十嵐正雄, 横田尚己, 黛隆介, 江原洋一, 石川順子, 松本清一: (1965) *日産婦誌* 17 : 795. — 10) 五十嵐正雄: (1967) 第19回日産婦会総会宿題報告要旨. — 11) Kanematsu, S. & Sawyer, C.H.: (1963) *Endocrinol.* 73 : 687. — 12) Kanematsu, S. & Sawyer, C.H.: (1963) *Am. J. Physiol.* 205 : 1073. — 13) Kanematsu, S. & Sawyer, C.H.: (1964) *Endocrinol.* 75 : 579. — 14) Kanematsu, S. & Sawyer, C.H.: (1965) *Endocrinol.* 76 : 691. — 15) 唐沢陽介: (1957) *日産婦誌* 9 : 155. — 16) 川上正澄, 瀬戸勝男, 寺沢瑩, 吉田三知: (1966) *日内分泌会誌* 42 : 208. — 17) 川上正澄: (1966) *ホと臨* 14 : 277. — 18) 倉智敬一: (1965) 第17回日産婦会総会宿題報告要旨. — 19) Lisk, R.D.: (1960) *J. Exp. Zool.* 145 : 197. — 20) Lisk, R.D.: (1962) *Am. J. Physiol.* 203 : 493. — 21) Lisk, R.D.: (1962) *Acta endocr.* 31 : 195. — 22) Lisk, R. D.: (1963) *Anat. Rec.* 146 : 281. — 23) McCann, S. M.: (1962) *Am. J. Physiol.* 202 : 601. — 24) 御園生雄三, 高柳博海, 関光倫, 斉藤実: (1966) *日内分泌会誌* 42 : 343.

—25) *Nallar, R., Antunes-Rodrigues, J. & McCann, S.M.*: (1966) *Endocrinol.* 79 : 907. — 26) 大島清 : (1962) 日産婦誌, 14 : 1153. — 27) *Palka, Y.S., Ramirez, V.D. & Sawyer, C.H.*: (1966) *Endocrinol.* 78 : 487. — 28) *Parlow, A. F.*: (1964) *Endocrinol.* 75 : 1. — 29) *Ramirez, V.D., Abrams, R.M. & McCann, S.M.*: (1964) *Endocrinol.* 75 :

243. —30) *Ramirez, V.D. & McCann, S.M.*: (1964) *Endocrinol.* 75 : 206. —31) *Shipley, E.G.*: (1962) *Methods in Hormone Research* 179, Academic Press, N.Y. — 32) 神保利春, 中山徹也 : (1966) 日産婦誌18 : 943..

(No. 2152 昭43・5・13受付)