

発情と内分泌臓器に関する研究

東京女子医科大学薬理学教室 (主任 小山良修教授)

水 原 房 子
ミツ ハラ フサコ

(受付 昭和 34 年 3 月 23 日)

緒 言

私共の教室においては、一定の飼育管理の下に飼育された動物を使用し、内分泌に関する研究を多年続けている。私はその一環として、かつまた、文部省総合研究班マウス班の仕事の一部として、各系統マウスを使用して、その正常時の性周期の研究を先に行い、これについては、新しく考案した性周期の比較検討法と共にすでに発表した¹⁾²⁾。この研究に引続き、同じく各系統マウスに、エストロゲン注射を行い、スミア(腔脂膏)から見たエストロゲン感受性の差異を取上げた。ある量のエストロゲンを動物に注射すれば、連続発情が起ること、また、去勢動物にエストロゲンを注射しても連続発情が起ることは衆知の事実であるが、各内分泌臓器を夫々剔出し、スミア検査を指標として、一連のエストロゲン感受性を検索した実験は、これまでみない。そこで、下垂体、副腎、卵巢の各剔出群を作り、エストロゲン注射による連続発情から見た各内分泌臓器の関係についての知見を得たので、ここに報告する。

実験材料並に実験方法

動物は、東京大学伝染病研究所及び、実験動物中央研究所より提供された成熟雌マウス、d d N, SM, C F # I, C F W, C 57 B L, 及び、スイス・アルビノ(Swiss albino)の各系統マウスを用いた。飼育方法は本教室の一定飼育管理法に従って、常時 22°C の保温箱中に入れ、M N F 型オリエンタル固型飼料及び若干の野菜を与えた。水は自由に飲用させた。

副腎剔出はエーテル麻酔の下で腹位に固定、脊柱から約 1 cm 距り、最下肋骨下部を中心にして剃毛、縦に約 1.5 cm 皮膚切開を行い、腰筋の辺縁から深部の脂肪に達し、その深部内方の腎臓とその上位の副腎を鈍に分離、剔出した後皮膚縫合を行った。去勢はエーテル麻

酔の下で、副腎剔出術と同様にそれよりやや下方の皮膚を切開、両側卵巢を剔出した。去勢十副腎剔出群を作るには去勢手術施行後 3 週間を経て両側副腎を剔出した。下垂体剔出は、ラットにおける小山氏外耳道法³⁾及びマウスにおける永田氏法⁴⁾を応用した。すなわち、ネブタール 7 mg/kg 腹腔内注射により麻酔を行い、固定板上に 3 cm × 5 cm × 1 cm の小さい台を置き、その上にマウスの咽喉部をのせる。緊縛固定の必要はない。その他は所定の方法に従って行つた。

注射方法は、エストラジオール・ベンツァート結晶浮游液(帝國臓器、以下 E. B. と略す)を去勢群には手術後 3 週間を経て 1000 単位及び 5000 単位を皮下注射した。副腎剔出群、去勢 + 副腎剔出群、下垂体剔出群には、手術の翌日 5000 単位の E. B. を皮下注射した。また、E. B. 5000 単位とコーチゾン・アセテート生理食塩水懸濁液(メルク製品、以下 C. A. と略す) 2.5 mg とを同日に副腎剔出群に皮下注射した。

なお、副腎剔出群には手術直後より 0.9% NaCl 液を、また下垂体剔出群には 5% ブドウ糖液を与えた。

以上、各群共注射後スミア検査を行い、発情開始までに要した日数と、発情持続日数を計測比較した。副腎剔出を行つたマウスは実験終了後エーテル麻酔により殺し補副腎の有無を検した所、約 46% にあり、これは実験結果より除外した。

実験成績

I, 正常および去勢マウスのエストロゲン投与による感受性について、(E. B. 1000 単位注射施行)。

A 正常マウスにおける間期および発情期注射の比較。

表 I に見る様に正常マウスでは、E. B. 1000 単位を間期に注射した場合と発情期に注射した場合とに分けてみると、その発情持続には有意の差はない。これは後に示した表 IV でもわかる様に 5000

表I 正常マウスにおける間期及び発情期注射

マウス系統	発情開始日数				発情持続日数			
	間期注射		発情期注射		間期注射		発情期注射	
	例数	日数	例数	日数	例数	日数	例数	日数
ddN	6	2.0	2	/	6	8.0	2	8.0
SM	8	3.0	7	/	7	6.4	7	7.0
CF # I	10	1.7	6	/	10	8.2	6	7.2
CFW	11	1.7	7	/	11	8.0	7	7.1
C57 BL	13	2.4	5	/	13	7.0	5	11.0 ^{**}

** P < 0.01

表II 正常群と去勢群の比較

マウス系統	発情開始日数				発情持続日数			
	去勢マウス		正常マウス		去勢マウス		正常マウス	
	例数	日数	例数	日数	例数	日数	例数	日数
ddN	6	3.0 ^{**}	6	2.0	6	6.2	6	8.0
SM	11	3.3 ^{**}	10	1.4	11	6.6	10	7.0
CF # I	10	3.5 ^{**}	8	1.8	10	6.0	8	7.1
CFW	10	2.9 ^{**}	6	3.0	10	6.9	6	6.4
C57 BL	15	2.2 ^{**}	10	1.9	15	10.7	10	10.8

** P < 0.01

表III 各内分泌臓器別出時のエストロゲン注射：発情開始日数について

系統	副腎剔出群				去勢群		去勢+副腎剔出群		正常群			
	発情期注射		間期注射		(間期)		(間期)		発情期注射		間期注射	
	No.	日数	No.	日数	No.	日数	No.	日数	No.	日数	No.	日数
S M	5	/	5	2.0	3	5.0	5	2.5	3	/	3	2.3
ddN	3	/	5	2.1	5	4.4	2	2.5	6	/	5	2.4
CFW	5	/	4	2.0	2	5.0	0	/	4	/	5	2.0

表IV 各内分泌臓器別出時のエストロゲン注射：発情持続日数について

系統	副腎剔出群				去勢群		去勢+副腎		正常群			
	発情期注射		間期注射		(間期)		(間期)		発情期注射		間期注射	
	No.	日数	No.	日数	No.	日数	No.	日数	No.	日数	No.	日数
S M	5	10.0	5	14.0	3	11.0	5	7.5	3	8.0	3	6.7
ddN	3	8.0	5	13.0	5	8.2	2	10.0	6	5.0	5	4.6
CFW	5	9.0	4	15.0	2	12.0	0	/	4	6.5	5	5.0

単位注射の場合も同様有意の差がない。ただ、マウスの系統別に見ればC57BLの様に間期注射と発情期注射とにより有意に差の出る場合もある。

B 去勢群と正常群（間期注射）との比較

去勢群と正常（間期）群では発情開始日数において、1%以下の危険率で去勢群が有意の差で正常群より遅い。発情持続日数は、全体として有意の差はない。しかし去勢群の方が短い傾向を持っている。

小括

正常マウスに E. B. 1000 単位 1 回注射した場合、発情持続日数には間期注射と発情期の注射の時期的な差は見られなかった。

また、去勢マウスは E. B. 1000 単位 1 回注射の場合、正常マウスに比較して有意の差で遅れて発情するがその持続期間は正常の場合とほぼ同様かまたは短くなっている。

なお、この I 項の実験中、E. B. 1000 単位を注射した場合、注射前に性周期が不規則なものに対しては 1000 単位のホルモン補給により規則的になり、規則的なものに対しては 1000 単位のホルモンで過剰作用が起り連続発情が認められた。これは、マウスに対する E. B. 1 回注射では 1000 単位が E. B. をマウスに使用する時の作用の境界をなすと考えられる。

II, 各内分泌臓器別出時のエストロゲン高単位注射 (E. B. 5000単位注射施行)

A 正常, 副腎剔出, 去勢, 去勢+副腎剔出各群の発情開始日数について。

副腎剔出群は正常群に比較してやや短縮の傾向にあるが有意の差はない。去勢群は正常群に比較して明らかに開始日数は延長している。

これは先に述べた様に1000単位注射の場合の去勢群と正常群とにおける発情開始日数も同様の傾向を示している。去勢+副腎剔出群は去勢群より短く, 正常群との比較ではやや延長している。

B 正常, 副腎剔出, 去勢, 去勢+副腎剔出各群の発情持続日数について。

各群の間期注射を比較すれば, 副腎剔出群が最も長い。ついで去勢群, 去勢+副腎剔出群の順であり, 正常群が一番短い。

小括および考察

以上A : Bの各内分泌臓器剔出群および正常群にE. B. 5000単位注射した場合, 各群間のスマアにおける発情開始日数は次の様な関係にあることがわかった。

副腎剔出群<正常群<去勢+副腎剔出群<去勢群, また, 発情持続の日数については,

正常群<去勢+副腎剔出群<去勢群<副腎剔出群という関係になった。

この結果から考えると, 副腎剔出マウスはエストロゲンに対して感受性が高くなっているといえ, これは副腎皮質機能中にエストロゲン抑制作用のあることを暗示していると考えられる。そこで次のCにおいてE. B. 5000単位とC. A. 2.5mgを副腎剔出群に同時に注射を行って見た。

C 副腎剔出群に対するE. B. 5000単位並びにC. A. 2.5mg同時注射の場合。

発情開始日数については, 表Vに示す様にE. B. 並びにC. A. 同時注射群の方が対照のE. B. のみの注射群に比較して, やや発情開始日数は延長している。次に発情持続日数については, 同じく表Vに示す様にE. B. +C. A. 注射群の方は対照群に比較して短縮している。

以上の様に発情開始日数は延長しその持続日数は短縮しているということは副腎剔出マウスにおけるE. B. 5000単位の発情作用は, C. A. 2.5mgである程度抑制されることを示していると考えられる。

表V 副腎剔出マウスに対するE. B. 5000単位及びC. A. 2.5mg同時注射の場合 (間期注射)

系統	発情開始日数				発情持続日数			
	E. B. 5000 I U + C. A. 2.5mg		対照 (E. B.) 5000 I U		E. B. 5000 I U + C. A. 2.5mg		対照 (E. B.) 5000 I U	
	例数	日数	例数	日数	例数	日数	例数	日数
S M	5	3.0	5	2.0	5	9.8	5	14.0
d d N	3	3.0	5	2.1	3	12.0	5	13.0
C F W	4	2.0	4	2.0	4	13.0	4	15.0

D 下垂体剔出雌マウスにE. B. 5000単位注射した場合

1000単位および5000単位1回注射の実験において, 去勢マウスの発情開始日数が正常群および他群に比較して可成の延長を示すことをすでに述べた。この理由解明のため, およびさらに生体内性ホルモンの上位調節を司るものとして下垂体は不可欠の臓器である所から, 下垂体剔出マウス群をも作成しこれに対しE. B. 5000単位1回注射の実験を行つた。

(なお, この実験では, 数の関係から Swiss Albino 系のマウスのみを用いた。)

表VI 下垂体剔出マウスに対するエストロゲン注射 (Swiss-Albino 系)

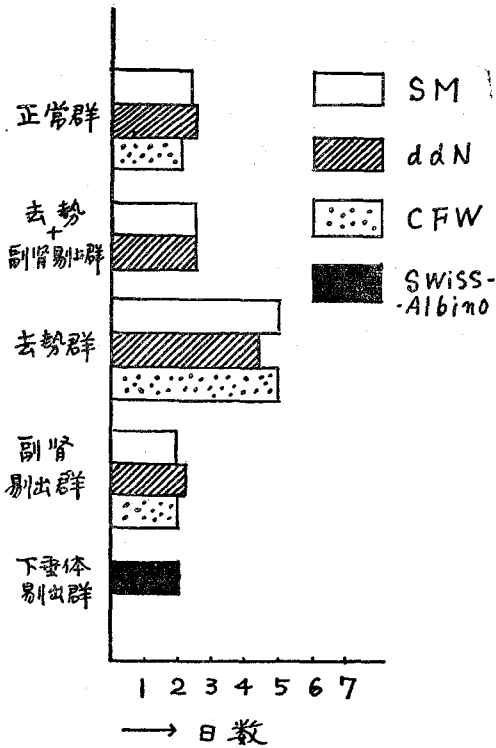
発情開始日数				発情持続日数			
下垂体剔出		正常		下垂体剔出		正常	
例数	日数	例数	日数	例数	日数	例数	日数
5	2.0	13	2.2	5	17.0	13	5.4

この結果は表VIに示す様に, 発情開始日数では正常群よりやや短く, これを各臓器剔出群に比較すると副腎剔出群とほぼ一致して居る。(図I参照)

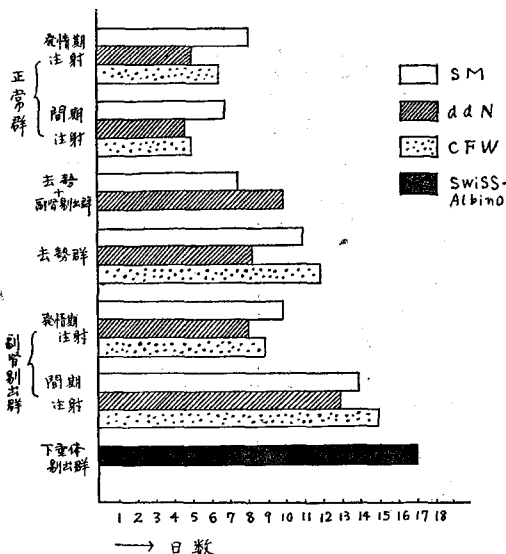
発情持続日数では正常群より遙かに延長しており, また各臓器剔出間の比較においては最も延長している。(図II参照)

小括および考察

正常, 去勢, 去勢+副腎剔出, 副腎剔出の各群において, 副腎剔出群が発情開始が最も早く発情持続が最も延長していることから副腎剔出マウス



図I 各内分泌臓器剔除時のエストロゲン注射による発情開始日数



図II 各内分泌臓器剔除時のエストロゲン注射による発情持続日数

におけるエストロゲンに対する感受性の亢進をスマミアにおいて認めた。いいかえれば副腎皮質機能中にエストロゲン抑制作用があるといえる。

副腎と性腺ホルモンの関係について現在までに

多くの業績があるが、これを副腎皮質とエストロゲンの関係について絞って見ると、大体、現在副腎はその条件によつてはエストロゲンとアンドロゲンを相当産生すると思われている。また、副腎皮質ステロイドに androgenic, estrogenic, progestational, anesthetic の作用があることも認められている⁵⁾。

1946年 Selye⁶⁾が副腎剔除によりラットはエストロゲンに対し感受性が鋭敏になることを見出した。また C. Szego⁷⁾は1948年に、去勢+副腎剔除を行うと子宮のエストロゲンに対する感受性が高くなりエストロゲン作用に対する副腎の拮抗性があることを暗示した。かつまた、コーチゾンは、去勢ラットの子宮に対するエストロゲンの影響増加を阻止するとしたが、1952年⁸⁾には去勢ラットにおいて下垂体-副腎皮質は子宮に対するエストロゲン刺激に拮抗的であるといっている。コーチゾンすなわち副腎皮質ホルモンとエストロゲンの関係についてはさらに Gaunt et al.⁹⁾がエストラジオール・ベンツェートは、コーチゾンによる体重減少にいくらか拮抗することを認めており、最近では岡部が¹⁰⁾エストロゲンおよびコーチゾンの同時投与群がコーチゾン単独投与群よりも体重減少が少なくなつたことからエストロゲンがコーチゾンの蛋白異化作用を抑制したと述べている。

本実験でも副腎剔除マウスにおいてコーチゾンとエストロゲン同時投与群の方が、エストロゲン単独投与群よりも発情開始が遅れ発情の持続は短縮していることにより、私の研究はスマミアを指標としているが、コーチゾンはエストロゲンを抑制することを認めることが出来た。

また、文献上副腎内アスコルビン酸を測定しその消長によりエストロゲンとの関係を論じたものも多い。すなわち、性ホルモンと副腎内アスコルビン酸の変動について竹内¹¹⁾が、ラットの発情期およびエストロゲン投与でその減少を認め、佐藤¹²⁾はとくに雌性発情物質投与によるアスコルビン酸の減少からその各物質による強弱に明瞭な差と共に副腎皮質刺激作用を認めている。

また河原¹³⁾は副腎皮質の組織学的研究からエストロゲン投与は副腎を賦活するとした。さらに尿中エストロゲンによる chemocorticoid 値の減少は、一般にコルチコイドの分泌低下を示すとされているが、エストロゲンの対副腎作用はACTHの

対副腎作用とは異っており、エストロゲンは単にその放出を来さしめるのみと見解を示している。

以上のことから、エストロゲンはまず、副腎皮質を刺激してコルチゾンの排出を促す、そのコルチゾンはエストロゲンに対し抑制的に働くとするれば解釈出来る。但しこの作用にはエストロゲンの投与量が大きな影響を持つと考えられる。

本実験は5000単位1回注射のみであったが、この点について Kochakian¹⁴⁾はエストロゲンの大量は却つてコルチコイドに似た作用を現わすが、これは大量のエストロゲンがコルチコイドの産生を刺激するために起ることを示唆しているといっている。エストロゲンの対副腎作用は下垂体を介するというものが多い。(Ellison, a. Burch,¹⁵⁾ Selye et al¹⁶⁾, Tepperman¹⁷⁾)。本実験における下垂体剔出群が発情開始日数においては最も短縮されているグループに属し、発情の持続日数は副腎剔出群よりもさらに延長しているということは下垂体がエストロゲンによる強制発情に最も大きな関係を持つものであるといえる。副腎のみの剔出では下垂体は存在するのであるから、下垂体によりエストロゲンは副腎によるよりもさらに強くコントロールされているといえよう。

III, 正常および去勢マウスの注射量による差異 (I, IIの比較)

A 発情開始日数

正常群に対する1000単位および5000単位1回注射では発情の開始までには有意の差は認められないが、去勢群においては5000単位注射群が1%以下の危険率で1000単位注射のものおよび正常群に対して有意の差で延長を認めた。(表VII参照)

表VII 正常及び去勢マウスにおける1000単位と5000単位注射の比較—発情開始日数

系統	正 常 (間 期) 群				去 勢 群			
	1000 単位注射		5000 単位注射		1000 単位注射		5000 単位注射	
	No.	日数	No.	日数	No.	日数	No.	日数
S M	10	1.4	3	2.3	11	3.3	3	5.0**
d d N	6	2.0	5	2.4	6	3.0	5	4.4**
C F W	6	3.0	5	2.0	10	2.9	2	5.0**

** P < 0.01

B 発情持続日数

発情持続日数においても発情開始日数の場合と同様に、正常群では1000単位と5000単位注射の間に有意の差は認められず、去勢群において5000単位注射群が1%以下の危険率で1000単位注射のものおよび正常群に対して有意の差で延長している。(表VIII参照)

表VIII 正常及び去勢マウスにおける1000単位と5000単位注射の比較—発情開始日数

系統	正 常 (間 期) 群				去 勢 群			
	1000 単位注射		5000 単位注射		1000 単位注射		5000 単位注射	
	No.	日数	No.	日数	No.	日数	No.	日数
S M	10	7.0	3	6.7	11	6.7	3	11.0**
d d N	6	8.0	5	4.6	6	6.2	5	8.2**
C F W	6	6.4	5	5.0	10	6.9	2	12.0**

** P < 0.01

小括および考察

正常および去勢マウスにE.B. 1000単位と5000単位の1回注射を行つた場合、正常マウスでは1000単位注射および5000単位注射の場合共発情開始および持続日数に大して変化はないが、去勢マウスでは発情開始日数においては5000単位注射群が1000単位注射群に対して有意に延長し、また持続日数においても同様有意に延長している。このことは去勢による腔の萎縮性の間期状態からエストロゲンにより再び変化させるには時間的に延長することは当然である。なおこの現象に対して文献的考察をして見ると、まず去勢動物においては下垂体前葉中のゴナドトロピンが過剰になっていることは Engel¹⁸⁾その他により多くの報告がある¹⁹⁾²⁰⁾。すなわち、去勢動物の下垂体はその中のβ細胞が数並びに大きさを増し所謂去勢細胞となりこの分泌機能は昂まっているとされている。ついで性ホルモンを去勢動物に投与すると去勢細胞の出現を阻止する²¹⁾。Hamburger (1952)²²⁾によれば、エストロゲンおよびおそらくプロゲステロン、テストステロンによりゴナドトロピンの生産は抑制されるという。

ことにエストロゲンが下垂体ゴナドトロピンに影響することを認めた報告は多い²³⁾。いわゆる Hohlweg 現象²⁴⁾および Ellison, Biddulph²⁵⁾等の実験成績から多量エストロゲン投与は、前葉か

らの黄体形成ホルモン (LH) の排出を促進し卵胞刺激ホルモン (FSH) の排出は抑制されることが示された。一方 Hohlweg²⁶⁾によれば一旦、連続発情を起してしまうと下垂体からは LH も FSH も抑制されるという。以上の文献をもとにして、去勢および正常マウスに対する E.B. 1000 単位および 5000 単位の 1 回注射を行い、その異なった結果を考えれば、去勢動物では下垂体からのゴナドトロピンが過剰になっている状態にあるが、この状態の所に多量の E.B. が注射されると下垂体の FSH の分泌が抑制され、他方 LH の分泌は亢進する。一方副腎においてはエストロゲンに対し抑制的に働くと考えられる。よつて発情開始は正常のものよりも去勢のものが遅れる。すなわちこの実験では発情開始日数が、去勢群は正常群よりも 1000 単位、5000 単位共に有意に延長している。その上一旦発情が起ると、さきにも述べた Hohlweg のいうごとく下垂体からの作用を度外視して過量の E.B. の直接作用によりスミアの角化を長く続けるものと思われる。

総 括

以上のように、私はスミアを指標としてエストロゲン投与による感受性の差異について各種の実験を行った。その結果、下垂体、副腎、卵巣のエストロゲンに対する態度および関係をうかがい知ることができた。結果として、

1) 正常マウスに E.B. 1000 単位 1 回注射した場合、発情持続日数では注射時期による差は見られなかった。

2) 去勢マウスに E.B. 1000 および 5000 単位注射した場合、発情開始日数は正常マウスに比較し有意の差で延長した。

3) 副腎剔除マウスに E.B. 5000 単位注射した場合、正常、去勢、去勢+副腎剔除の各群に比較して発情開始は最も早く、発情持続は最も延長していた。

4) 副腎剔除マウスに E.B. 5000 単位および C.A. 2.5 mg を同時投与すると、E.B. 5000 単位単独投与群よりも、発情開始日数は延長しその持続日数は短縮した。

5) 下垂体剔除マウスに E.B. 5000 単位注射をした場合は、発情開始日数は副腎剔除マウスとはほぼ同様で、発情持続日数はさらに延長していた。

6) 正常マウスおよび去勢マウスに対する E.

B. 1000 単位および 5000 単位 1 回注射を比較すると、去勢マウスに 5000 単位 1 回注射した場合が発情開始日数においても発情持続日数においても有意の差で延長している。

これらのことから次の様に考察を行った。

発情開始に関する考察

去勢により陰を間期状態にしたものをエストロゲン投与により発情期に変化させるためには時間を要する上に、エストロゲンに対し拮抗性を示す副腎が存在しているのであるから、正常より当然この発情開始は延長してもよい筈である。したがつてまた、去勢した場合でもその副腎を剔除したもの、あるいは単に副腎を剔除したものが、去勢のみの場合とちがつて正常に近くなることはうなずけることである。

なお、去勢による下垂体のゴナドトロピンの過剰およびエストロゲン注射による LH の過剰も考慮してもよいが、この証明はまだ出来ない。但し、下垂体のみの剔除は結果から見れば発情開始に関しては、あまり影響はみられなかった。

発情持続に関する考察

スミアの周期性に大きな役割を演ずる下垂体を剔除すれば、エストロゲン投与による発情持続に対する下垂体のこの作用がないために正常のものに比較して発情は長く続くことは容易に考えられることである。

次に副腎剔除の場合は、第 II 項の実験が示すごとく副腎機能中のエストロゲン拮抗作用が除かれるためにこれまた、正常の場合より発情作用は持続してもよい。

以上の成績はいずれも卵巣存在下の場合、すなわち、エストロゲン投与による卵巣自身の作用は抑制せられている状態にある場合である。

したがつて卵巣剔除したものにエストロゲンを投与すればこの作用は正常のものへの場合より発情持続作用は強く現われるわけである。

ここに少し問題となることは、以上の考察からすれば、卵巣および副腎の作用が両臓器の剔除により除去されるのでさらに一層、著明な発情持続をみてもよい筈であるが、期待したほどの結果が得られなかったのは、おそらく、両臓器の剔除という大なる侵襲と、これに伴つた下垂体の影響などが相まつて関係しているのであろう。また、下垂体剔除に加えて副腎あるいは卵巣の剔除を試みたの

であるが、手術の侵襲が特に強く、実験は遂行出来なかつた。

結 論

1) 副腎皮質ホルモンには、エストロゲン抑制作用がある。すなわち、エストロゲン投与は副腎皮質を刺激しコーチゾンの排出を促し、コーチゾンはまたエストロゲンを抑制する。

2) 発情の開始およびその持続は、下垂体—副腎—性腺—腔上皮の関係により支配されている。

本稿を終るに臨み終始御懇切な御指導、御校閲を賜りました小山良修教授および教室の諸氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 小山良修・亀井照子・藤井儂子・水原房子：日本内分泌学会東部部会誌 **1** 17 (1958)
- 2) Mizuhara et al : *Endocrinologica, Japonica*, **5** 243 (1958)
- 3) 小山良修：動物実験手技，2版，協同医書出版社 79 (1958)
- 4) 永田登喜雄・岩倉益雄：日本内分泌学会雑誌 **33** 437 (1957)
- 5) 中尾 健：副腎皮質ホルモン，2版，医学書院 151 (1953)
- 6) Selye, H. : *J. Clinical Endocrinol. Metabolism*, **6** 117 (1946)
- 7) Szego, C. Roberts S. : *Am. J. Physiol.*, **152**
- 8) Szego C. : *Endocrinol.*, **50** 429 (1952)
- 9) Gaunt, R. et al. : *Endocrinol.*, **52** 407 (1953)
- 10) 岡部啓介：日本産科婦人科学会雑誌 **10** 409 (1958)
- 11) 竹内美奈子：日本産科婦人科学会雑誌 **6** 639 (1954)
- 12) 佐藤利彦：日本産科婦人科学会雑誌 **10** 1549 (1958)
- 13) 河原 節・平賀美彌子・森田やす忠：東京医事新誌 **71** 637 (1954)
- 14) Kochakian, C.D., Robertson, E. : *J. Biolog. chem.*, **190** 481 (1951)
- 15) Ellison, E.T. & Burch, S.W. : *Endocrinol.*, **20** 746 (1936)
- 16) Selye, H. et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **32** 1377 (1935)
- 17) Tepperman, J. et al : *Endocrinol.*, **32** 403 (1943)
- 18) Engle, E.T. : *Am. J. physiol.* **88** 101 (1929)
- 19) Lauson, H.D., et al. : *Endocrinol.*, **25** 47 (1939)
- 20) Nelson, W.O. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **32** 1605 (1935)
- 21) 中尾 健・中村悦郎・大森義仁：脳下垂体ホルモン，医学書院 108 (1957)
- 22) Hamburger, C. : *Coll. on Endocrinol.*, **IV** 193 (1952)
- 23) Hellbaum, A.A. & Greep, R.O. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **63** 53 (1946)
- 24) Hohlweg, W. : *Klin. Wochenschrift*, **13** 92 (1934)
- 25) Biddulph, C. & Meyer, R.K. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **63** 92 (1946)
- 26) Hohlweg, W. and Chamorro, A. : *Klin. Wochenschrift*, **16** 196 (1937)