

[綜 説]

甲状腺刺激ホルモンの甲状腺外作用

東京女子医科大学薬理学教室 (主任 小山良修教授)

講 師 亀 井 照 子
カメ イ テル コ

(受付 昭和39年6月30日)

内容の概観

1. 緒言
2. 甲状腺刺激ホルモンは甲状腺内代謝反応にどのように影響しているか.
3. 寒冷曝露時の末梢組織における甲状腺ホルモン消費に及ぼす因子について
4. 甲状腺刺激ホルモンの甲状腺外作用
 - 1) 脂肪組織への直接作用
 - 2) 末梢組織内 L-サイロキシン摂取に及ぼす影響
 - 3) 脱ヨウ素反応に及ぼす影響
5. 結語

1. 緒 言

甲状腺刺激ホルモン thyroid stimulating hormone (以後 TSH と略す) は脊椎動物の下垂体前葉で生産され放出される糖タンパクで¹⁾²⁾、標的臓器である甲状腺の機能を支配するホルモンである。一方、この TSH の下垂体からの分泌は視床下部から生産される TSH 放出因子 (TRF) によつて神経体液性調節をうけている³⁻⁷⁾ ことが明らかになつてきた。

TSH の存在が示されてから、既に半世紀に及び、その間、TSH 作用について数多くの事実が明らかにされてきた。その主なものは何といつても甲状腺内での甲状腺ホルモン生成、それに伴う分泌機構に対するものであつて、その作用の多様性ということから、得られた現象の中の一つがその本質で、他は二次的現象なのか、それともそれ

ぞれの現象に応じた数種の TSH が実在するのか、可能性は色々に考えられるのである。それは、TSH がなお均一物質として得られていないこと⁸⁻¹⁰⁾にもかかっているのである。

それはともかくとして、ここに TSH のまだ充分に知られていない、しかし生理学的に充分意義あると考えられる甲状腺外作用について述べることにする。それに先立ち、既に知られている甲状腺内代謝反応に及ぼす TSH の作用をまとめることにしよう。

2. 甲状腺刺激ホルモンは甲状腺代謝反応にどのように影響しているか

1) ヨウ素代謝

ヨウ素代謝の各過程²⁾に TSH は促進的に作用するといふことができる (Fig. 1)。ホルモン合成の第一過程であるヨウ素イオンの甲状腺内濃縮、蓄積が TSH で促進されることを *in vivo*¹¹⁻¹³⁾, *in vitro*¹⁴⁾ 実験の結果から確かめられた。

とりこまれた I⁻—無機ヨウ素—がチログロブリンにとりこまれるヨウ素の有機化の過程¹⁵⁻¹⁷⁾も TSH で促進される。この時、必要な酵素はペルオキシダーゼであると考えられており、その活性にも TSH が影響する。

次にチログロブリン中のヨウドアミノ酸のパターンを TSH が変える¹⁸⁾。すなわち、ヨウドサイロニンの生成が増加する。

Teruko KAMEI (Department of Pharmacology, Tokyo Women's Medical College): On the extrathyroidal actions of pituitary thyrotropin.

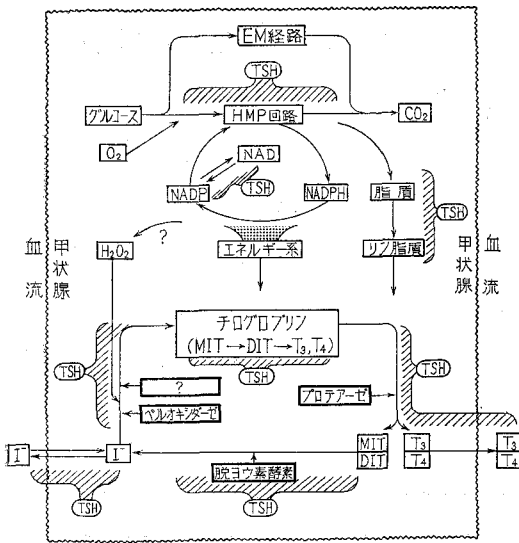


Fig. 1. Effects of TSH on the intrathyroidal metabolism. (from Ui and Kondo²¹)

チログロブリンはついでプロテアーゼによつて水解され、血流中へホルモンを放出する過程をとるが、TSHはそれも促進する¹⁹⁻²³。

このようにヨウ素代謝に対するTSHの作用はかなり複雑であり、それぞれの反応出現までの時間に遅速のあることから作用の主体が考えられようとしている。

2) 糖代謝

甲状腺グルコースは六炭糖ーリン酸回路(HMP回路)を経て大部分分解される²⁴が、TSHによつて影響されるのも主としてこの回路であることが明らかにされた²⁵。一方、TSHは甲状腺内のNADを減少させ、NADPの増大をきたす作用のあることがわかつてきた^{26,27}。NADPはグルコースのHMP回路によつて酸化的分解速度を支配するということから、NADPへのTSHの役割が重要視されている。

この糖代謝とさきのヨウ素代謝との関係の直接証明はされていないが、エネルギー系を介して影響しているものと考えられ、糖代謝反応がヨウ素代謝反応に先んずるものとみられている^{28,29}、これがTSHの一次作用とはいいいきれない。

3) リン代謝

充分明らかにされていないが、TSHが甲状腺

のリン含量を高める³⁰ことが見出され、リン脂質の代謝の促進²⁸も認められてきたが、やはり一次的とはいえない。

3. 寒冷曝露時の末梢組織における甲状腺ホルモン消費に及ぼす因子について

甲状腺ホルモンは血中で大部分、タンパクと結合しており、その血中濃度は各種属において、ほぼ一定の生理的範囲に保たれている。一般に実験動物では人間のそれより低値を示し、マウス 3.8, ラット 3.5, 犬 2.8~3.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ という数値があげられる³¹。この一定に保つ機構に下垂体および甲状腺機能が関与していることは、多くの臨床事

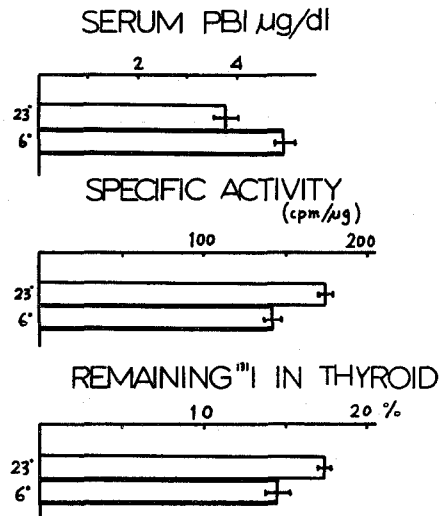


Fig. 2. Influence of environmental temperature on the serum PBI and remaining iodine in thyroid. (from Kamei⁴¹)

実から明らかにされつゝある³²。

生理的に甲状腺ホルモンを過量消費させる実験法として動物の寒冷曝露が応用される³³⁻⁴⁰。正常動物の甲状腺をあらかじめ ^{131}I でラベルしておき、常温として 23°C 、寒冷として 6°C にそれぞれ6時間保持し、その間の甲状腺ホルモンの代謝反応の動向を流血中PBIの変動を示標として実験した結果をみると(Fig. 2)⁴¹、正常動物を寒冷に曝露した場合、血清タンパク結合ヨウ素protein bound iodine(以下PBIと略す)は有意に増加し、その比放射能($\text{PB}^{131}\text{I}/\text{PB}^{127}\text{I}$)は減少する。同時に甲状腺に残存する ^{131}I は有意に減少する。

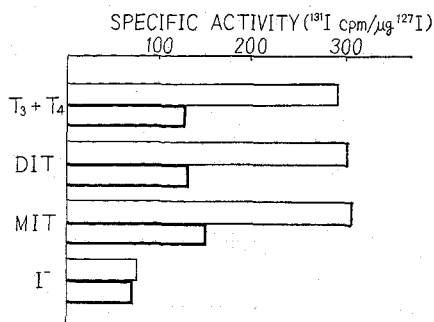


Fig. 3. Influence of environmental temperature on the iodinated compounds in thyroid tissue of rat. (from Kamei⁴¹⁾)

これらの事実から、寒冷によつて血中PBIの末梢組織への移行と、甲状腺からのサイロキシン（以下T₄と略す）の放出が著しく増加することがわかる。Kassenerら³³⁾³⁴⁾は、寒冷曝露時には、ホルモンの末梢組織での消費が高まるが、それ以上に下垂体からのTSH放出が増加し、甲状腺から分泌されるホルモン量が増加する結果、血中PBI量が高値となると説明している。

寒冷曝露直後の甲状腺内含有ヨウ素化合物の分布をみると、I⁻は寒冷で殆んど影響をうけないが、モノヨウドチロシン mono-iodotyrosine（以下MITと略す）、ジヨウドチロシン di-iodotyrosine（以下DITと略す）および thyronine fraction はそれぞれ50%の減少を示した（Fig.3）。この結果から寒冷曝露時のラット甲状腺ホルモンの分泌は一日量に換算して、少なくとも正常の2倍であることがいえる。このことは、低温飼育ラットが室温飼育の場合と比較して、チオウラシルによつて惹起される甲状腺腫抑制に必要なT₄量が、約2倍であるということとも一致する⁴²⁾。

組織学的に、甲状腺は寒冷で機能亢進像を呈し⁴³⁾⁴⁴⁾、放射性ヨウ素のとりこみが増加し⁴⁵⁾、一方、下垂体はTSH分泌の増加像がみられている⁴⁶⁾。

そこで内因性T₄の分泌のない、しかし下垂体からのホルモン放出のある動物、すなわち、甲状腺摘除後T₄で維持した動物を用いた実験成績では、寒冷曝露で血清PBIは減少する。T₄維持量^{47~49)}

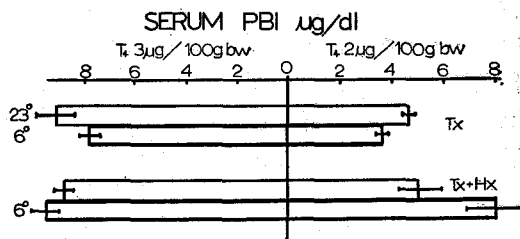


Fig. 4. Effect of environmental temperature on the serum PBI in thyroidectomized and thyroidectomized with hypophysectomized rats. Tx=thyroidectomized Tx+Hx=thyroidectomized with hypophysectomized. (from Kamei⁴¹⁾)

が3μgあるいは2μg/100g体重で同様の反応が得られ、この結果は、さきの正常動物のとは全く逆の関係であり、寒冷刺激によつてPBI値は対照より低下している。

更に内因性の下垂体ホルモンの欠除した条件、甲状腺および下垂体摘除を行なった動物を同様に処置すると、寒冷によつて血清PBIの減少はみられない（Fig. 4）。

これらの結果は、下垂体ホルモンが末梢組織において甲状腺ホルモンを利用消費する時に、ある役割を演じていることを暗示している。そこで下垂体ホルモン中、特に甲状腺と関係の深いTSHの甲状腺外作用について話をすゝめることゝする。

4. 甲状腺刺激ホルモンの甲状腺外作用

TSHの甲状腺外作用としては、現在知られているものを3つに大別できる。

- 1) 脂肪組織への直接作用
- 2) 末梢組織内のTSH摂取に及ぼす影響
- 3) 脱ヨウ素反応に及ぼす影響

第一の作用については、Freinkel⁵⁰⁾、Jungas^{51,52)} Ball⁵³⁾、Rudman⁵⁴⁾らがラットの摘出脂肪組織を用いて、in vitroでTSHを作用させ、脂肪分解が促進する事実を反応液中に増加した遊離脂肪酸（FFAと略す）量より確かめた。FFAの増加の経過は温置20分で平衡に達し、対照の約3倍を示し、3時間後まで持続する。この反応を得るには反応液の組織中にアルブミンとグルコースの存

在が必要であるが、ACTHによる同様の反応はCa依存性であるのに対し、TSHの反応はCaに無関係である⁵⁰⁾。一方Goodman⁵⁵⁾はTSHがin vivoで脂肪分解を促進するには、流血中に適量の甲状腺ホルモンの存在が必要であると指摘している。

¹³¹Iで予め甲状腺をラベルしたモルモットに多量のT₄を連続投与し、生体内TSHの放出を阻止した状態で、外部からTSHを投与しその影響を検討した際、著明な脂肪血の出現をみた⁵⁶⁾。肉眼的に明らかに確認された脂肪血反応はTSH注射後6時間に著明であつた。この反応は血中リン脂質と中性脂質の増量に由来し、コレステリンは何ら変動していなかつた。モルモットとラットのTSHに対する感受性と、生体脂肪保有量の差とが問題となるものと想像される。

さきに述べたFreinkel, Jungas, Goodmanらの提唱するTSHの脂肪組織に対する直接作用と、モルモットのin vivoでの脂肪血誘発作用とは経時的現象として理解できよう。すなわち、TSHが脂肪組織に作用し、FFAの遊離を促進し、それが肝にとり入れられ、リン脂質および中性脂質合成促進過程に利用されたものと考えられる。したがって、TSHの脂肪組織への直接作用が一次的であり、肝への影響は二次的といえる。

第二の作用として、末梢組織へのT₄の透過性の促進作用があげられる。

甲状腺ホルモンが組織細胞に作用するには、細胞内にとり入れられねばならない。そしてそれは生体内に分布する細胞外サイロキシン結合蛋白thyroxine binding protein (TBPと略す)と細胞内TBPとの間の可逆的なT₄結合能に依存している⁵⁷⁾。細胞膜を透過するのはT₄の遊離型のみであつて、その透過度は流血中のTBP濃度によつて支配され、濃度勾配によると従来考えられてきた^{58)~60)}。しかしEscobarらの実験結果⁶¹⁾から、それは肯定し難くなつた。すなわち、DNPを投与した動物では血中TBPは低下するのにもかかわらず、末梢組織細胞へ入るT₄の量は正常に保たれること、末梢組織中にとりこまれたT₄の飽和濃度が下垂体から放出されるTSH量調節の情報

源となること、血清タンパクの甲状腺ホルモン結合能は組織タンパクのそれよりはるかに強力である⁶²⁾ことなどからである。こう考えるとBrown-Grantら⁶³⁾の定義する甲状腺ホルモン調節に関する下垂体のフィードバック現象とは矛盾することとなる。

そこで細胞外液のホルモン濃度に関係なく、細胞外液から末梢組織細胞への甲状腺ホルモン移行に関与する新しい因子が想定される。

さきに述べた寒冷曝露の実験の結果からも、T₄の末梢組織内利用に下垂体ホルモンの関与をあげたが、ここにTSHの新しい作用として、T₄の末梢組織への移行促進作用が考えられるのである。

渡植ら⁶⁴⁾は既にマウス腹筋を用いたin vitroの実験で、TSHの添加は筋肉内T₄のとりこみ速度を促進することを証明し、この新しい作用の究明に、次の3つの仮定をあげている。

- 1) 流血中TSHが正常濃度であると、末梢組織のT₄摂取率は遊離のT₄濃度によつて調節される。
- 2) TSH欠乏状態では、細胞外液から組織へのT₄の移行が阻止される。
- 3) TSH過剰状態では、たとえ血中T₄濃度が低くともT₄のとりこみは促進される。

これらの証明の一端として次の実験結果を提示

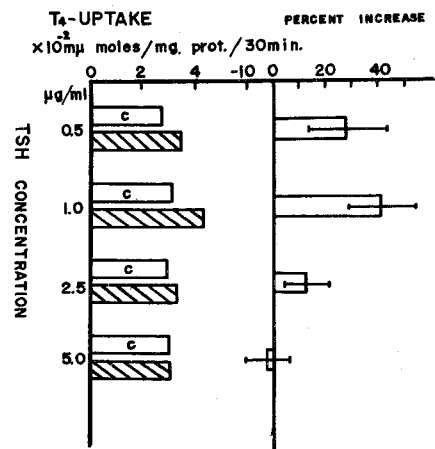


Fig. 5. Effect of in vitro addition of TSH on uptake of ¹³¹I-T₄ by mouse abdominal muscle. (from Tonoue⁶⁵⁾)

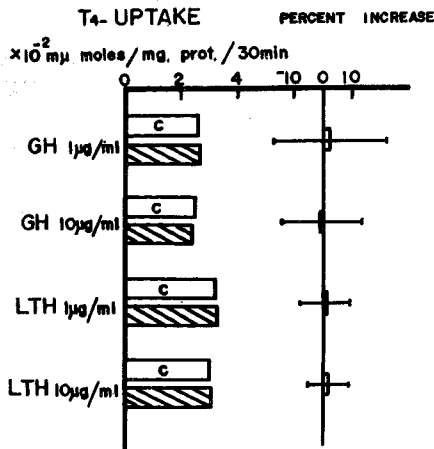


Fig. 6. Effect of in vitro addition of growth hormone or prolactin on uptake of ¹³¹I-T₄ mouse abdominal muscle. GH = growth hormone LTH = prolactin (from Tono-ue⁶⁵)

しょう⁶⁵)⁶⁶).

in vitro で同一個体から得られたマウスの腹直筋片を温置し、一方に TSH 添加、他を対照とし、筋中にとりこまれた T₄ を比較すると、TSH の或濃度範囲において有意に促進がみられた。他の下垂体製剤と比較しても、T₄ の末梢組織へのとりこみは TSH に特異であることがわかる。少なくとも G.H. の混在によるものでないことは確かめられた (Fig. 5,6).

in vivo で、甲状腺摘除ラットに内因性 TSH 分泌を阻止する量の T₄ を投与し、生体内ヨウ素化合物を ¹³¹I で充分飽和した後、TSH の影響をみると、TSH 投与群で腎、筋への T₄ のとりこみが有意に増大していることがわかった。下垂体摘除ラットに同様処置を加えた結果も同一であることが知られた (Fig. 7,8).

以上の結果から、in vitro, in vivo いずれも TSH 投与によつて、T₄ の末梢組織へのとりこみが促進されることが確かめられた。

この事実は、他のホルモナーたとえば筋に対するインシュリン、子宮に対するエストロゲン、副腎に対する ACTH—のように、TSH においても Hechter⁶⁷) の提唱する T₄ 受容体の膜の透過性を高める作用があつて多くの物質の流入を促進

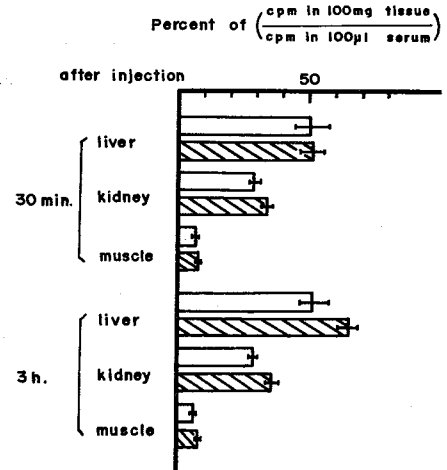


Fig. 7. Effect of TSH injection on the distribution of ¹³¹I in thyroidectomized, ¹³¹I-T₄ maintained rats. (from Kamei⁶⁶)

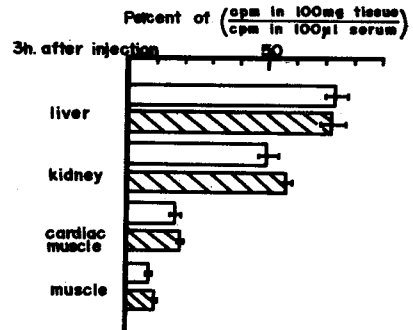


Fig. 8. Effect of TSH injection on the distribution of ¹³¹I in hypophysectomized, ¹³¹I-T₄ maintained rats. (from Kamei⁶⁶)

し、細胞内代謝反応の促進、ひいては成長に導くものと考えられるのである。しかし膜の透過性を変える機序について詳細は何もわかつておらず、今後の研究に期待されることである。

第三の作用として脱ヨウ素反応に及ぼす TSH の影響がある。

Escobar ら⁶⁸) がプロピルチオウラシル (PTU) を動物に投与し、内因性 TSH 放出を充分促進した状態をつくり、その時の T₄ の末梢組織内脱ヨウ素活性を測定し、対照より低下していることを明らかにした。一方 Maayan ら⁶⁹) はラットに TSH を投与すると直ちに甲状腺内脱ヨウ素活性

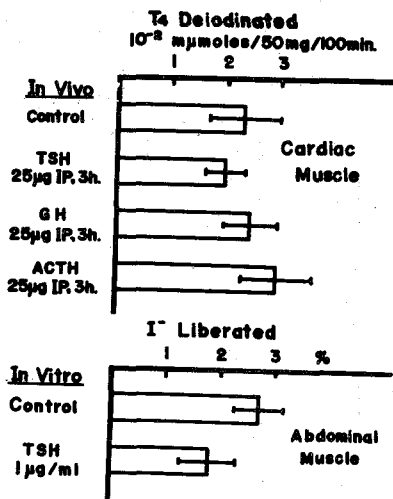


Fig. 9. Effect of in vivo and in vitro TSH addition upon deiodination of $^{131}\text{I-T}_4$. (From Tonoue⁶⁵⁾)

が著明に高まることを明らかにしている。

渡植らも T_4 の腹筋へのとりこみ実験の場合、同時に脱ヨウ素活性を検討し、TSH 添加で、筋肉内酵素活性は低下することを指摘している (Fig. 9)。

これら3つの事実を総括してみると、甲状腺内と末梢組織内に存在する脱ヨウ素活性に及ぼすTSHの影響は一見相反するかに思われる。しかし、甲状腺内では脱ヨウ素酵素の活性化によりヨウ素の再利用という代謝の節約の過程がとられ、末梢組織では T_4 が脱ヨウ素されにくく、長く T_4 として細胞内に留まり、作用の持続をはかるといふ生体反応の合目的な方向に、TSHが作用しているものと解される。

Hetzel⁷⁰⁾⁷¹⁾⁷²⁾らがTSH、あるいはトリヨウドサイロニン triiodothyronine (T_3 と略す)を人に投与し、呼吸、心搏動などへの影響を比較し、TSHの方がはるかに早く作用出現することを指摘した。生体に投与した T_3 、 T_4 は効力発現までに必ず一定の潜伏時があることは衆知のところであるが、TSH投与によつて分泌された内因性 T_4 はその潜伏時が非常に短いということからすると、外因性 T_4 とは何らか性質の異なるものかも知れない。また、TSHが一役演じているこ

とも考えられる。

甲状腺ホルモンの作用本体がなお本質的な理解にまでいたっていない現在、 T_4 の代謝物が本体か、 T_4 そのものか、なお、結論に遠いのである。

5. 結 語

TSHの甲状腺外作用について、従来の報告および著者たちの実験結果を通じて綜説したが、本作用は生理学的に充分意義があり、甲状腺ホルモン作用機構の本質解明の一助として大いに必要であるといふたい。

他の下垂体ホルモンも標的臓器以外の臓器に作用し、それぞれの対応ホルモンの作用機序に、ある役割を演じているものと考えられるのである。

文 献

- 1) Dedman, M.L., J.S. Fawcett and C.J.O.R. Morris: S.C. Werner(Editor) Thyrotropin. Charles C Thomas Pub., Springfield U.S.A., (1963) p. 209
- 2) 宇井信生・近藤洋一: 三宅儀・山本清編 内分泌I. 朝倉書店, 東京(1963) p. 199
- 3) Greer, M.A.: Recent Progr Hormone Res. 13 67 (1957)
- 4) Shibusawa, K., S. Saito, K. Nishi, T. Yamamoto, K. Tomizawa and C. Abe: Endocr Jap. 3 116 (1956)
- 5) Schreiber, V., A. Eckertova, Z. Frank, J. Koci, M. Rybak and V. Kmentova: Experientia 17 264 (1961)
- 6) Florsheim, W.H., N.S. Austin and S.M. Velcoff: Endocrinology 72 817 (1963)
- 7) Guillemain, R., E. Yamazaki, D.A. Card, M. Jutisz and E. Sakiz: Endocrinology 73 564 (1963)
- 8) Pierce, J.G. and J.F. Nyc: J Biol Chem 222 777 (1956)
- 9) Pierce, J.G. and M.E. Carsten: S.C. Werner (Editor) Thyrotropin. Charles C Thomas Pub. Springfield U.S.A., (1963) p. 216
- 10) Haynie, T.P., R.J. Winzler, J. Matovino, E.A. Carr, and W.H. Beierwaltes: Endocrinology 71 782 (1962)
- 11) Halmi, N.S.: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology 10 79 (1957)
- 12) Halmi, N.S., D.K. Granner, D.J. Doughman, B.H. Peters and G. Müller: Endocrinology 67 70 (1960)
- 13) Pantic, V. and R. Ekholm: Nature (Lon-

- don) 198 903 (1963)
- 14) **Bakke, J.L.** and **N. Lawrence**: *Endocrinology* 58 531 (1956)
 - 15) **Kondo, Y.**: *J Biochem (Tokyo)* 50 135 (1961)
 - 16) **Kondo, Y.**: *J Biochem (Tokyo)* 50 145 (1961)
 - 17) **Nagataki, S., K. Shizume** and **S. Okinaka**: *Endocrinology* 69 199 (1961)
 - 18) **Roche, J., M. Pavlovic** and **R. Michel**: *Biochim Biophys Acta* 24 489 (1957)
 - 19) **Sasson, C.Y.** and **I.N. Rosenberg**: *Endocrinology* 73 155 (1963)
 - 20) **Irie, M.**: *Endocrinology* 70 603 (1962)
 - 21) **Alpers, J.B.** and **J.E. Rall**: *Endocrinology* 61 111 (1957)
 - 22) **Loughlin, R.E., M.T. McQuillan** and **V.M. Trikojus**: *Endocrinology* 66 773 (1960)
 - 23) **Litonjua, A.D.**: *Endocrinology* 67 829 (1960)
 - 24) **Dumont, J.E.**: *Biochim Biophys Acta* 40 354 (1960)
 - 25) **Field, J.B., I. Pastan, P. Johnson** and **B. Herring**: *J. Biol Chem* 235 1863 (1960)
 - 26) **Pastan, I. B. Herring** and **J.B. Field**: *J Biol Chem* 236 PC 25 (1961)
 - 27) **Field, J.B., I. Pastan, P. Johnson** and **B. Herring**: *Biochim Biophys Acta* 50 513 (1961)
 - 28) **Freinkel, N.**: *Endocrinology* 61 448 (1957)
 - 29) **Irie, M.** and **D.W. Slingerland**: *Endocrinology* 73 265 (1963)
 - 30) **Freinkel, N.**: *Nature (London)* 198 889 (1963)
 - 31) **Taugog, A.** and **J.L. Chaikoff**: *J Biol Chem* 163 313 (1946) [in 32]
 - 32) 田坂定孝・佐藤昌伸 : 内分泌と代謝 1 61 (1958)
 - 33) **Kassenaar, A.A.H., L.D.F. Lameyer** and **A. Querido**: *Acta Endocrinol* 21 37 (1956)
 - 34) **Kassenaar, A., L.D.F. Lameyer** and **A. Querido**: *Acta Endocrinol* 32 575 (1959)
 - 35) **Rand, C.G., D.S. Riggs** and **N.B. Talbot**: *Endocrinology* 51 562 (1952)
 - 36) **Gregerman, R.I.**: *Endocrinology* 72 382 (1963)
 - 37) **Ershoff, B.H.** and **O.J. Golub**: *Arch Biochem* 30 202 (1951)
 - 38) **Woods, R.** and **L.D. Carlson**: *Endocrinology* 59 323 (1956)
 - 39) **Bondy, P.K.** and **M.A. Hagewood**: *Proc Soc Exp Biol Med* 81 328 (1952)
 - 40) **Klain, G.J.**: *Biochim Biophys Acta* 74 778 (1963)
 - 41) 亀井照子: 寒冷曝露時の甲状腺ホルモン消費に及ぼす因子について. 未発表
 - 42) **Dempsey, E.W.** and **E.B. Astwood**: *Endocrinology* 32 509 (1943) [in Ershoff, B.H and O.J. Golub: *Arch. Biochem* 30 202 (1951)]
 - 43) **Starr, P.** and **R. Roskelly**: *Amer J Physiol* 130 549 (1940) [in Ibid]
 - 44) **Cahane, M.** and **T. Cahane**: *Acta Med Scand* 94 320 (1938) [in Ibid]
 - 45) **Leblond, C.P., J. Gross, W. Peacock** and **R.D. Evans**: *Amer J Physiol* 140 671 (1944)
 - 46) **Brolin, S.E.**: *Acta Anat Suppl.* 3 1 (1945)
 - 47) **Reineke, E.P.** and **O.N. Singh**: *Proc Soc Exp Biol Med* 88 203 (1955)
 - 48) **Grosvenor, C.E.** and **C.W. Turner**: *Proc Soc Exp Biol Med* 100 70 (1959)
 - 49) **Premachandra, B.N.**: *Fed Proc* 22 620 (1963)
 - 50) **Freinkel, N.**: *J Clin Invest* 40 476 (1961)
 - 51) **Jungas, R.L.**: *Endocrinology* 71 68 (1962)
 - 52) **Jungas, R.L.**: *J Biol Chem* 235 1894 (1960)
 - 53) **Ball, E.G.** and **R.I. Jungas**: *Proc Nat Acad Sci USA.* 47 932 (1961)
 - 54) **Rudman, D., F. Seidman** and **M.B. Reid**: *Proc Soc Exp Biol Med* 103 315 (1960)
 - 55) **Goodman, H.M.** and **E. Knobil**: *Proc Soc Exp Biol Med* 100 195 (1959)
 - 56) 亀井照子: On the extrathyroidal action of pituitary thyrotropin. 未発表
 - 57) **Freinkel, N., S.N. Ingbar** and **J.T. Dowling**: *J Clin Invest* 36 25 (1957)
 - 58) **Robbins, J.** and **J.E. Rall**: *Physiol Rev* 40 415 (1960)
 - 59) **Dowling, J.T., N. Freinkel** and **S.H. Ingbar**: *J Clin Invest* 39 1119 (1960)
 - 60) **Pitt-Rivers, R.** and **J.R. Tata**: *The Thyroid Hormones*, Pergamon Press, London (1959) p. 45
 - 61) **Escobar, G.M.** and **F. Escobar del Rey**: *J Physiol* 159 1 (1961)
 - 62) **Tata, J.R.**: *Biochim Biophys Acta* 28 91 (1958)
 - 63) **Brown-Grant, K.**: *Ciba Foundation Colloquia of Endocrinology* 10 97 (1957)
 - 64) **Tanoue, T., M. Suzuki** and **K. Yamamoto**: *Endocrinology* 72 345 (1963)
 - 65) 渡植貞一郎: 投稿中
 - 66) 亀井照子: Effect of pituitary thyrotropin on T_4 uptake by peripheral tissues. 未発表
 - 67) **Hechter, O.**: *Vitamins Hormones (NY)*

- 13 : 233 (1955) [in Werner, S.C. (editor) Thyrotropin, Thomas, Springfield. U.S.A. (1963) p. 179]
- 68) **Escobar, F. del Rey, G.M. Escobar, M.D. Garcia and J.M. Garcia :** Endocrinology 71 859 (1962)
- 69) **Maayan, M.L. and I.N. Rosenberg :** Endocrinology 73 38 (1963)
- 70) **Hetzel, B.S., J.S. Charnock and B.F. Good :** Nature (London) 182 1166 (1958)
- 71) **Wellby, M.L., B.F. Good and B.S. Hetzel :** J Clin Endocr 21 1494 (1961)
- 72) **Wellby, M.L., B.F. Good, J.S. Charnock and B.S. Hetzel :** J Clin Endocr 20 1384 (1960)
-