

ラットにおける視床下部・下垂体・甲状腺系の
周生期発達に関する実験的研究

1989

白 井 明 志

ラットにおける視床下部・下垂体・甲状腺系の
周生期発達に関する実験的研究

1989

白 井 明 志

目 次

要 約		1
緒 言		11
第 1 章	ラ ッ ト 甲 状 腺 の 周 生 期 発 達	19
第 1 節	材 料 と 方 法	21
第 2 節	観 察 結 果	24
第 3 節	考 察	32
第 4 節	小 括	39
第 2 章	ラ ッ ト 胎 仔 の 除 脳 お よ び 下 垂 体 除 去 後 の 甲 状 腺 濾 胞 上 皮 細 胞 の 変 化	76
第 1 節	材 料 と 方 法	79
第 2 節	実 験 結 果	83
第 3 節	考 察	88
第 4 節	小 括	93
第 3 章	母 体 プ ロ ピ ル チ オ ウ ラ シ ル 投 与 後 の ラ ッ ト 除 脳 お よ び 下 垂 体 除 去 胎 仔 の 甲 状 腺 の 変 化	129

第 1 節	材 料 と 方 法	132
第 2 節	実 験 結 果	136
第 3 節	考 察	144
第 4 節	小 括	149
第 4 章	プ ロ ピ ル チ オ ウ ラ シ ル 投 与 後 の ラ ッ ト 胎 仔 お よ び 新 生 仔 の 甲 状 腺 の 変 化	170
第 1 節	材 料 と 方 法	173
第 2 節	実 験 結 果	177
第 3 節	考 察	185
第 4 節	小 括	191
第 5 章	甲 状 腺 刺 激 ホ ル モ ン 放 出 ホ ル モ ン (T R H) 投 与 後 の ラ ッ ト 胎 仔 お よ び 新 生 仔 の 甲 状 腺 の 変 化	230
第 1 節	材 料 と 方 法	234
第 2 節	実 験 結 果	237
第 3 節	考 察	245
第 4 節	小 括	250
総 括		289

謝 辞

293

文 献

294

要 約

成体において、甲状腺ホルモンの分泌調節は、視床下部－下垂体－甲状腺系のネガティブフィードバック機構によって行われていることは広く知られている。

しかし、発育途上の胎仔において、この視床下部－下垂体－甲状腺系の機能がある時期に突然完成するのではないであろう。これまでにラットを用いて、胎仔あるいは新生仔の視床下部、下垂体および甲状腺の相互関係について、視床下部除去、下垂体除去、あるいは抗甲状腺剤の使用といった方法によって数多くの研究がなされており、いずれも、胎生末期において胎仔下垂体は甲状腺を支配しているが、この下垂体－甲状腺系に対して視床下部は胎生期のみならず出生後しばらくの間は支配関係にはないという見解を示している (Jost and Geloso, 1967; Štrbák and Greer, 1979)。しかし、これらの報告には甲状腺そのものの微細構造の変化をとらえた

ものはないので、電子顕微鏡を用いて、種々の処置後の濾胞上皮細胞の微細構造の変化を観察し、視床下部、下垂体および甲状腺の相互関係を実験形態学的に解明するのは非常に興味深いことであると思われる。

一方では、視床下部が下垂体-甲状腺系を支配していない時期においてもすでに、ラット胎仔の視床下部にTRHの存在が認められている (Barnea et al., 1977)。また、胎仔および新生仔の下垂体は外来的なTRHに反応してTSHを放出することができるという (D'Angelo and Wall, 1972; Oliver et al., 1981)。この外来的にTRHを投与した時、甲状腺はどのような形態学的な変化を示すのかについても非常に興味を持たれるところである。

以上のことから、本研究はWistar系ラットを用い次の事項を明らかにすることを目的とした。

1) 周生期の甲状腺は、どのような発達過程を示すのか。

2) 胎仔の下垂体除去あるいは視床下部

除去を行った場合、胎仔甲状腺はどのような微細構造の変化を示すのか。

3) 2) の状態で抗甲状腺剤を作用させた場合、胎仔甲状腺はどのような微細構造の変化を示すのか。

4) 新生仔において、甲状腺ホルモン分泌調節のネガティブフィードバック機構は作動しているのか。

5) 外来的に TRH を投与した場合、下垂体は TSH を放出するのか、また、その時甲状腺はどのような変化を示すのか。

第 1 章 ラット甲状腺の周生期発達

胎齢 16 日の甲状腺は不規則な細胞塊と放射状配列をした細胞塊から構成されていた。間質には、毛細血管が存在していた。電子顕微鏡によって、放射状配列をした細胞塊の中心部に微絨毛が観察され、濾胞の形成が始まっていることが観察された。濾胞上皮細胞にはミトコンドリア、ゴルジ装置および粗面小胞体の細胞内小器官が認められたが発達の悪い

ものであった。胎齡 17日になると、放射状配列をした細胞塊の中心にコロイドの蓄積が認められ、初めて濾胞が観察された。胎齡 18日以降胎齡 21日まで胎齡を増すごとに濾胞の拡大と上皮高の増加が見られた。濾胞上皮細胞においては、粗面小胞体の発達が特徴的であった。出生後 1日から 3日まで濾胞上皮細胞の高さが低くなり、粗面小胞体も縮小した。5日以降再び濾胞の拡大など発達を続けた。以上の観察結果から、濾胞の形成は、胎齡 16日から 17日にかけて行われること、出生後 1日から 3日までその発達を停滞させること、粗面小胞体が甲状腺の発達・分化の程度および機能的状態をよく反映していることが明らかとなった。

第 2 章 ラット胎仔の除脳および下垂 体除去後の甲状腺濾胞上皮細胞 の変化

妊娠 16日～19日に子宮内胎仔の除脳（視床下部除去を意味する）あるいは下垂体除去を

行い、2日後の甲状腺濾胞上皮細胞の微細構造の変化を調べた。胎齢18日の下垂体除去胎仔においては、対照胎仔と比べて甲状腺重量は減少し、濾胞上皮細胞の”核/細胞”面積比が増加し、”粗面小胞体/細胞質”面積比は減少し、濾胞上皮細胞の発達・分化の遅延が見られた。これらの所見は、すべての胎齢で認められた。また、胎齢20日と21日においては、濾胞上皮細胞は、扁平で細胞質に乏しく、微絨毛は短縮し、粗面小胞体は縮小し、機能的にも低下しているものが観察された。除脳胎仔においては、すべての胎齢において対照胎仔と比べて、甲状腺重量、”核/細胞”面積比および”粗面小胞体/細胞質”面積比のすべてにおいて有意的な差は認められず、形態学的にも濾胞上皮細胞はほぼ同様の形態を示した。以上の結果から、胎仔の下垂体—甲状腺系は、胎仔の視床下部による支配を受けていないことが示唆された。

第3章 母体プロピルチオウラシル投 与後のラット除脳および下垂

体除去胎仔の甲状腺の変化

ラットの妊娠19日に子宮内胎仔の除脳あるいは下垂体除去を行った後、19日と20日に抗甲状腺作用のあるプロピルチオウラシル（PTU）を母体に飲ませ、21日の胎仔の甲状腺の変化を調べた。PTUを投与した母体の無処置胎仔では、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、甲状腺重量は増加し、濾胞上皮細胞の”核／細胞”面積比は減少し、”粗面小胞体／細胞質”面積比は増加した。濾胞腔は、狭くなり、微絨毛は発達し、濾胞上皮細胞の細胞質中には再吸収コロイド滴やライソゾームが観察された。下垂体除去胎仔においては、甲状腺重量は減少し、濾胞上皮細胞は扁平となり、粗面小胞体は縮小した。以上の結果から、胎仔の下垂体—甲状腺系のネガティブフィードバック機構に対して、胎仔の視床下部は支配関係にはないことが示唆された。

第4章 プロピルチオウラシル投与後

のラット胎仔および新生仔の 甲状腺の変化

胎齢19日の胎仔と、出生後1日、3日、5日および8日の新生仔に抗甲状腺作用のあるプロピルチオウラシル（PTU）を投与し、2日後の甲状腺の変化を調べた。胎齢21日において、PTUを投与した胎仔は、対照胎仔と比べて、甲状腺重量が増加し、濾胞上皮細胞高が高くなり、コロイド蓄積量は減少し甲状腺腫が引き起こされた。濾胞上皮細胞には、再吸収コロイド滴やライソゾームが出現した。出生後3日および5日においては、PTUを投与した新生仔の甲状腺と対照仔の甲状腺には、その重量、形態に差異は認められなかった。出生後7日および10日においては、PTUを投与した新生仔は、甲状腺重量を体重比に換算した値が、対照仔と比べて大きくなった。濾胞上皮細胞の高さは高くなり、濾胞上皮細胞には再吸収コロイド滴やライソゾームが出現した。以上の結果から、周生期の甲状腺ホルモン分泌調節のネガティブフィードバ

ック機構は、胎生期には確立しているが、出生後5日までは機能的に停滞し、5日以降7日までには再作動することが示唆された。

第5章 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 投与後のラット胎仔および新生仔の甲状腺の変化

胎齢19日の胎仔と出生後2日、4日、6日および9日の新生仔にTRHを投与して、その翌日の甲状腺の変化を調べた。胎齢20日において、TRHを投与した胎仔は、対照胎仔と比べて甲状腺重量は増加し、濾胞上皮細胞の高さは高くなった。濾胞上皮細胞にはライソゾームや再吸収コロイド滴が出現した。出生後においても、TRHを投与した新生仔は、胎齢20日の胎仔と同様、濾胞上皮細胞の高さは高くなり、濾胞上皮細胞にはライソゾームや再吸収コロイド滴が出現した。以上の結果から、胎生末期から出生後の新生仔期の間を通して、外来的にTRHを投与した場合、下

垂体は T S H を放出できることが示唆された。

以上本実験の結果から次のような結論が得られた。

1) 周生期のラットの甲状腺は、胎齡 16 日から 17 日にかけて濾胞の形成とコロイドの蓄積が進行し、その後胎生期においては発達を続ける。出生後、1 日から 3 日の間、発達が停滞するが、5 日以降再び発達する。濾胞上皮細胞の粗面小胞体は、甲状腺の発達・分化の程度および機能状態を示す指標となりえる。

2) 胎仔甲状腺の発達・分化は、胎仔下垂体の支配を受けるが、この下垂体 - 甲状腺系に対して視床下部は支配関係にない。

3) 胎生期の下垂体 - 甲状腺系のネガティブフィードバック機構に対して視床下部は、関与していない

4) 下垂体 - 甲状腺系のネガティブフィードバック機構は、出生後 5 日までは機能的に停滞するが、5 日以降 7 日までに再作動する。

5) 胎生末期の胎仔および新生仔の下垂体は、外来的なTRHに反応してTSHを放出することができる。

緒 言

成体において、甲状腺ホルモンの分泌は、下垂体から放出される甲状腺刺激ホルモン（TSH）によって調節されている。また、このTSHの分泌は、視床下部から放出される甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）によって調節されている。つまり、血中甲状腺ホルモン濃度が減少すると、視床下部からTRHが放出され、このTRHが下垂体に働き、TSHを放出させる。こうして放出されたTSHが甲状腺を刺激して、甲状腺ホルモンを放出させ、血中甲状腺ホルモン濃度を増加させる。さらに、血中甲状腺ホルモン濃度が増加すると、下垂体からのTSH分泌が抑制され、その結果、血中甲状腺ホルモン濃度が減少する。以上のような、視床下部—下垂体—甲状腺系のネガティブフィードバック機構については、広く認められているところである。しかしながら、胎生期の視床下部—下垂体—甲状腺系の機能は、ある時期に、突然、同時に成立するものではないと考えられる。

まず、各器官の発生について述べてみる。

甲状腺原基は、咽頭腸底の腹側正中にある内胚葉の一部が肥厚し、陥入して盲管となりながら2葉に分葉し、憩室となって気管の前方に沿って下降して発生する（江口、1985）。その後、気管の両側に位置し、組織学的にも機能的にも分化が進み、ラットにおいては、胎齢18日甲状腺からサイロキシンが初めて検出されるようになる（Jost et al.、1970）といわれている。

下垂体は、口腔背壁由来の下垂体前葉と中間部、間脳底由来の後葉により構成されている。

口腔背壁の外胚葉の陥入によってラトケ嚢が形成され、ラトケ嚢の上端は間脳底に密着し、上端部で背側にかけて、間脳底から漏斗突起が出てきて、その基部は漏斗茎となる。漏斗突起は後に後葉に分化する。ラトケ嚢は、その基部の前面両側に、外側葉というふくらみを出している。ラトケ嚢は次第に前屈し、前壁は著しく肥厚し前葉になり、後壁は中間部になる。前方に進む板状の外側葉は、漏斗

茎を包む前葉の隆起部となる（江口、1985）。
こうして発生した下垂体において、ラットに
おいて免疫反応性 T S H は、胎齡 13 日に検出
されており（Nemesker and Kurcz、1981）、
免疫細胞学的に、T S H 陽性細胞が最初に認
められるのは、胎齡 16 日である（Sétáló and
Nakane、1976; Begeon et al.、1981）とい
われている。

次に、視床下部の発生について述べてみる。
胎仔の中樞神経系は、一本の閉鎖した管状の
脳管として発生する。この脳管にくびれが生
じ、その結果、前方から前脳、中脳、菱脳が
生じる。前脳の背側前方において、終脳が大
きく肥大してきて、残りの前脳基部は間脳と
なる。間脳底から視床下部が分化する。また、
間脳底より漏斗突起が出て、下垂体後葉とな
る（江口、1985）。こうして形成された胎仔
視床下部から最近 T R H の存在が認められて
いる（Barnea et al.、1977）。

胎生期の視床下部、下垂体および甲状腺の
相互関係について述べてみると、胎生末期に
おいて、ウサギやラットの胎仔の下垂体を断

頭手術によって除去すると、甲状腺の発育遅滞が起こる (Jost, 1953; Hwang and Wells, 1959)。また、この断頭胎仔の甲状腺の発育遅滞は、TSHの投与によって阻止される (Sethre and Wells, 1951; Hwang and Wells, 1959)。このように、出生前においてすでに胎仔の甲状腺は胎仔の下垂体によって支配されているのである。

ラットの胎生末期にプロピルチオウラシル (PTU、甲状腺腫形成剤) を投与して、甲状腺ホルモンの生合成を阻害すると、血中甲状腺ホルモンが減少してTSH分泌が促進され、その結果、甲状腺腫が形成される。このことから、胎生期の下垂体 - 甲状腺系のネガティブフィードバック機構はすでに確立しており、その時期は、胎齢18日ごろから19日ごろと推定されている (Eguchi et al. , 1980)。また、このPTUによる甲状腺腫形成作用は、胎仔下垂体がないと起こらないが、視床下部がなくともほぼ同様に起こることが示されている (Jost and Geloso , 1967)。また、母体ラットの視床下部を破壊すると、

母体の血中 T S H 値は著しく減少し、P T U を投与しても母体側は甲状腺腫が生じないが、胎仔側では甲状腺腫が生じ、胎仔の下垂体 - 甲状腺系の機能には、何ら影響をあたえないこと (Tonooka and Greer, 1978) から、母体の視床下部も、胎仔の視床下部とともに、胎仔の下垂体 - 甲状腺系に対して支配力を持っていないことが示されている。最近、胎仔視床下部に T R H の存在が認められ (Barnea et al., 1977)、また、胎仔下垂体は、外来性の T R H に反応して T S H を放出することができるといわれている (D'Angelo and Wall, 1972)。

以上のように、胎生期においては、胎仔甲状腺は、胎仔下垂体の支配をうけるが、この下垂体 - 甲状腺系に対して、胎仔視床下部は関与していないと結論づけられているが、これらは、甲状腺の重量、体積、組織学的変化また、血清 T S H 濃度を基盤としたもので、電子顕微鏡を用いて細胞の微細構造の変化を観察することは、非常に興味深いことであると思われる。

出生後については、新生仔の甲状腺機能は、一時低下するといわれている (Štrbák and Michaličková, 1984)。これによると、血中サイロキシン濃度は、出生後の低いレベルから、生後15～20日にかけてのピークに至るまで上昇していくという。また、血中トリヨードサイロニンには検出されないが、その後徐々に上昇していく (Greer et al., 1975) といわれ、新生仔においては、トリヨードサイロニン欠乏状態であるという (Fisher et al., 1977)。はたして、このような時期に下垂体－甲状腺系のネガティブフィードバック機構は作動しているのだろうか。

また、出生後についても、新生仔の視床下部を除去しても、血清TSH濃度は、生後1～4日の間は減少しない (Štrbák and Greer, 1979) し、また、新生仔にTRHの抗血清を投与しても、血清TSH濃度は減少しない (Oliver et al., 1981) というように、生後しばらくの期間は、新生仔の下垂体－甲状腺系は、胎生期と同様に視床下部から独立して

いるようである。

また、新生仔においても、下垂体—甲状腺系に対して、視床下部が関与していない時期においても、外来性のT R Hに反応して、下垂体は、T S Hを放出することができる（Oliver et al., 1981）。しかしながら、これも、血清中のホルモン量に基づくもので、電子顕微鏡を用いて、濾胞上皮細胞の微細構造の変化を観察することは、非常に興味深いことであると思われる。

以上のことから、本研究においては、まず、第1章において、種々の実験を行う前に、基礎的な検討として、実験期間中つまり胎齢16日から生後10日齢までの胎仔および新生仔の甲状腺の正常な組織発生を観察した。

第2章においては、胎仔甲状腺の発達に対して、下垂体および視床下部がどのような影響を及ぼすかを細胞の微細構造の変化として明白にするため、胎仔に除脳または下垂体除去を行い、その後の甲状腺の変化を電子顕微鏡を用いて観察した。

第3章においては、胎生期の甲状腺ホルモ

ン分泌のネガティブフィードバック機構に対して、下垂体および視床下部がどのような影響を及ぼすかを細胞の微細構造の変化として明白にするため、胎仔に除脳または下垂体除去を行った後、母体に抗甲状腺作用のあるプロピルチオウラシルを投与し、その後の甲状腺の変化を電子顕微鏡を用いて観察した。

第4章においては、周生期の甲状腺ホルモン分泌のネガティブフィードバック機構の作動する時期を明白にするため、胎仔および新生仔にプロピルチオウラシルを投与して、その後の甲状腺の変化を光学および電子顕微鏡を用いて観察した。

第5章においては、下垂体のTRHに対する反応を明白にするため、胎仔および新生仔にTRHを投与して、その後の甲状腺の変化を光学および電子顕微鏡で観察した。

第 1 章 ラット甲状腺の周生期発達

周生期ラットにおける視床下部 - 下垂体 - 甲状腺系の発達について実験形態学的に検討するにあたり、基礎的な検討として、胎仔および新生仔甲状腺の正常発生を形態学的に検索した。

甲状腺は、濾胞の集合からなる器官で、濾胞が構造的・機能的な単位である。また、この濾胞を形成する濾胞上皮細胞は、ゴルジ装置、粗面小胞体の著しく発達した細胞である (Fujita, 1975)。最初の濾胞の形成については、胎齢 16 日 (Phillips and Schmidt, 1959) あるいは胎齢 17 日 (Carpenter and Rondon-Tarchetti, 1957) との報告がある。また、この濾胞形成時において、濾胞上皮細胞のゴルジ装置、粗面小胞体は、細胞質中にまばらに散在し発達の悪いものであるが、その後、胎齢を増すごとに発達する (Ishikawa, 1965) という。また、生後 1 ~ 3 日の間、甲状腺は、その発育を停滞させ、濾胞上皮細胞

の高さは、いくらか低くなるという (Eguchi and Morikawa, 1966)。

そこで本章では、濾胞形成の時期から、その後の濾胞の発達と濾胞上皮細胞における粗面小胞体の発達に主眼をおいて、周生期ラット甲状腺を光学および電子顕微鏡を用いて形態学的に観察した。

第 1 節 材 料 と 方 法

1) 使 用 動 物

本実験において用いた動物は、Wistar 系ラットである。ラットは、一定の明暗周期（12時間明期、12時間暗期）および $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ の条件下で飼育し、飼料（Labo MR Breeder）と水を自由に与えた。妊娠日数は、一晚雌雄を同居させ、翌朝膣垢中に精子の認められたものを妊娠第 0 日としてそれから起算した。また、胎仔の胎齢は、母体の妊娠第 1 日を胎齢第 1 日としてそれから起算した。この系統のラットの出産は、妊娠 21 日の午後に起こり、出産仔は 10～18 匹であった。妊娠 21 日で娩出された新生仔を 0 日新生仔とした。なお、新生仔は、2 日齢でリッタ - 調整により、雄 4 匹、雌 4 匹の計 8 匹とした。

2) 組織学的観察

胎齢 16日 から 21日 までの胎仔および生後 1日、3日、5日、7日 および 10日 の新生仔を本実験において使用した。

光学顕微鏡的観察方法

胎仔および新生仔の甲状腺右葉は、ブアン液に固定した。固定後、常法により、アルコール脱水し、パラプラスチック (Sherwood Medical Industry) に包埋し、4 μ m の連続切片を作成した。PAS-ヘマトキシリン染色を施し、光学顕微鏡により、組織学的観察を行った。

電子顕微鏡的観察方法

胎仔および新生仔の甲状腺右葉は、2.5% グルタルアルデヒド (0.2M カコジル酸緩衝液、pH 7.4 に溶解) で 2 時間固定後、0.2M カコジル酸緩衝液、pH 7.4 でよく洗浄し、1% 四酸化オスミウムによって、1 時間後固定し

た。その後、同じ緩衝液でよく洗浄し、常法によってアルコール脱水を行った後に、Epon 812 (TAAB社) に包埋した。固定および脱水の操作は、4℃の下で行った。超薄切片を作成する前に、まず、0.5~1.0 μ mの厚切切片を作成し、メチレンブルー-加温染色を施した後、光学顕微鏡で観察場所を確認した。その部位の500~900Åの超薄切片を作成した。超薄切片の作成は、JUM-7型ミクロトームで行った。超薄切片は、酢酸ウラニルとクエン酸鉛によって、二重染色を施し、電子顕微鏡 (JEM-100CX) で観察した。

第 2 節 形態学的観察結果

1) 光学顕微鏡による観察結果

胎齡 16日の頸部の横断像を図 - 1 に示した。

胎齡 16日の甲状腺は、気管の両側の疎性結合組織の中に位置していた。胎齡 16日の甲状腺は、不規則な細胞塊と放射状に配列した細胞塊およびこれらの細胞塊を取り囲む間質の結合組織から構成されていた。放射配列した細胞塊はそれぞれ数個から十数個の細胞からなり、濾胞の原始形を示していた。これらの細胞では、核は球形または卵形で基底側に位置していた。放射配列の中心部は、互いの細胞の豊富な細胞質が接して広い細胞質部分を形成していた。この細胞配列の中心部には、コロイドの蓄積は認められなかった。細胞塊を取り囲む間質には毛細血管が観察された(図 - 2)。

胎齡 17日の甲状腺を図 - 3 に示した。

胎齡 17日の甲状腺において、PAS 陽性のコロイドの蓄積が認められる濾胞が初めて観察

された。放射状に配列した細胞塊の中心部に濾胞腔が形成され、この中にコロイドが蓄えられていた。しかし、コロイドの蓄積が認められる濾胞の数はきわめて少なく、甲状腺の大部分は不規則な細胞塊と放射配列した細胞塊によって占められていた。間質には、毛細血管が認められた。

胎齢 18日の甲状腺を図 - 4 に示した。

胎齢 18日の甲状腺は、胎齢 17日に比べて、コロイドの蓄積が認められる濾胞の数は、増加し、コロイドの蓄積量も増加していた。その結果、甲状腺全体に占める濾胞の部分が増大し、脈管を含む間質の部分は、相対的に狭い範囲に押し込められているように観察された。濾胞によってコロイドの蓄積量には差異があるものの、大部分の濾胞において、コロイドの蓄積が認められた。

胎齢 19日の甲状腺を図 - 5 に示した。

胎齢 19日の甲状腺は、胎齢 18日と比べて、濾胞は大きく、コロイドの蓄積量も増加していた。

胎齡 20 日の甲状腺を図 - 6 に示した。

胎齡 20 日の甲状腺は、胎齡 19 日と比べて、さらに大きな濾胞が認められ、コロイドの蓄積量も増加していた。

胎齡 21 日の甲状腺を図 - 7 に示した。

胎齡 21 日の甲状腺は、胎齡 21 日と基本的には、ほぼ同様な構造を呈していた。しかし、コロイドの蓄積量は、やや増加しているように観察された。

生後 1 日の甲状腺を図 - 8 に示した。

生後 1 日の甲状腺は、胎齡 21 日とほぼ同様な形態を示した。しかし、胎生期において胎齡をおうごとに認められたコロイド蓄積量の増加は、認められなかった。また、胎齡 21 日の甲状腺と比べて濾胞上皮細胞の高さが低くなっているのが観察された。

生後 3 日の甲状腺を図 - 9 に示した。

生後 3 日の甲状腺は、生後 1 日とほぼ同様な形態を示した。コロイド蓄積量の増加および濾胞上皮高の増加は認められなかった。

生後 5 日の甲状腺を図 - 10 に示した。

生後 5 日の甲状腺において、生後 3 日まで

停滞していた甲状腺の発達が、再び行われているのが観察された。濾胞は、大きくなり、コロイドの蓄積量も増加しているのが観察された。濾胞上皮細胞高も生後3日と比べて、高くなっているのが観察された。

生後7日の甲状腺を図-11に示した。

生後7日の甲状腺は、基本的には生後5日とほぼ同様な形態を示した。しかし、生後5日と比べて、濾胞はやや大きく、コロイドの蓄積量も少し増加していた。

生後10日の甲状腺を図-12に示した。

生後10日の甲状腺は、基本的には生後7日とほぼ同様な形態を示した。しかし、生後7日と比べて、濾胞はやや大きく、コロイドの蓄積量も少し増加していた。

2) 電子顕微鏡による観察結果

胎齢16日の甲状腺濾胞上皮細胞を図-13、14に示した。

電子顕微鏡による観察においても、胎齢16日の甲状腺にコロイドの蓄積は認められなか

った。光学顕微鏡で観察された放射状に配列した細胞塊の中心部には、微絨毛が認められ、この部位に濾胞腔の形成が開始されているのが観察された。濾胞上皮細胞の細胞質には、ミトコンドリア、ゴルジ装置および粗面小胞体が、まばらに散在して認められたが、これらの細胞内小器官は、非常に発達の悪いものであった。

胎齡 17日の甲状腺濾胞上皮細胞を図 - 15、16に示した。

胎齡 17日の甲状腺には、初めてコロイドの蓄積が観察され、濾胞の形成が認められた。濾胞上皮細胞は、濾胞腔に微絨毛を伸ばしていた。その細胞質中の、ゴルジ装置、粗面小胞体の細胞内小器官も未だ未発達なもので、胎齡 16日と比べて、粗面小胞体もわずかに拡張している程度であった。

胎齡 18日の甲状腺濾胞上皮細胞を図 - 17、18に示した。

胎齡 18日の甲状腺には、胎齡 17日と比べて、大きな濾胞が認められ、コロイド蓄積量も増加していた。濾胞上皮細胞は、濾胞腔に微絨

毛を伸ばしていた。ゴルジ装置、粗面小胞体の細胞内小器官も胎齡17日と比べて拡張しているのが観察された。

胎齡19日の甲状腺濾胞上皮細胞を図-19、20に示した。

胎齡19日の甲状腺は、胎齡18日とほぼ同様な形態を示していた。濾胞上皮細胞も胎齡18日とほぼ同様な形態を示していたが、胎齡18日と比べて、ゴルジ装置、粗面小胞体はやや発達しているのが観察され、粗面小胞体は、細胞質に占める割合を増加させているのが認められた。

胎齡20日の甲状腺濾胞上皮細胞を図-21、22に示した。

胎齡20日の濾胞上皮細胞は、微絨毛を濾胞腔に伸ばしており、胎齡19日と比べて、ゴルジ装置、粗面小胞体の発達のよいのが観察された。特に、粗面小胞体は、小胞体腔を拡張して、細胞質中に占める割合を増加させ、ミトコンドリアやゴルジ装置を取り囲むように観察された。

胎齡21日の甲状腺濾胞上皮細胞を図-23、

24に示した。

胎齡 21日の濾胞上皮細胞は、胎齡 20日とほぼ同様な形態を示した。粗面小胞体は、胎齡 20日と比べて、やや発達がよいことが認められた。

生後 1日の甲状腺濾胞上皮細胞を図 - 25、26に示した。

生後 1日の濾胞上皮細胞は、胎齡 21日と比べて細胞高の低いものが多く観察された。しかし、基本的な構造は胎齡 21日と同様であり、その細胞質にはミトコンドリア、ゴルジ装置および粗面小胞体が認められた。しかし、粗面小胞体は小胞体腔を縮小しているように観察された。

生後 3日の甲状腺濾胞上皮細胞を図 - 27、28に示した。

生後 3日の濾胞上皮細胞は、生後 1日と比べてほぼ同様な形態を示した。細胞高および細胞内小器官の発達の度合も生後 1日と同様であった。

生後 5日の甲状腺濾胞上皮細胞を図 - 29、30に示した。

生後5日の濾胞上皮細胞は、生後1日および3日と比べて、その細胞高を増加させ、豊富な細胞質を持っているのが観察された。細胞質には、ミトコンドリア、ゴルジ装置および粗面小胞体が観察され、粗面小胞体は、細胞質の大部分を占めていた。

生後7日の甲状腺濾胞上皮細胞を図-31、32に示した。

生後7日の甲状腺は、生後5日と比べて、コロイドの蓄積量が増加し、濾胞が大きくなっているのが観察された。濾胞上皮細胞は、生後5日のものと同様な形態を示した。

生後10日の甲状腺濾胞上皮細胞を図-33、34に示した。

生後10日の甲状腺は、生後7日と比べて、コロイドの蓄積量が増加し、濾胞が大きくなっているのが観察された。濾胞上皮細胞は、生後5日および7日のものと同様な形態を示した。

第 3 節 考 察

胎 齡 16 日 から 生 後 10 日 の ラ ッ ト 胎 仔 お よ び 新 生 仔 の 甲 狀 腺 を 観 察 し た 結 果、 以 下 の こ と が 明 ら か と な っ た。

胎 齡 16 日 に お い て、 甲 狀 腺 は 不 規 則 に 配 列 し た 細 胞 索 塊 と 放 射 状 配 列 し た 細 胞 塊 の 両 方 か ら 構 成 さ れ て い た。 電 子 顕 微 鏡 で 観 察 す る と こ の 放 射 状 配 列 の 中 心 部 に は、 コ ロ イ ド の 蓄 積 は 認 め ら れ な い が、 微 絨 毛 が 認 め ら れ、 濾 胞 の 形 成 が 開 始 さ れ て い る こ と が、 観 察 さ れ た。 濾 胞 上 皮 細 胞 の 細 胞 質 に は、 ミ ト コ ン ド リ ア、 ゴ ル ジ 装 置 お よ び 粗 面 小 胞 体 の 細 胞 質 小 器 官 が 観 察 さ れ た が、 ゴ ル ジ 装 置、 粗 面 小 胞 体 は、 発 達 の 悪 い も の で あ っ た。 ま た、 間 質 に は、 毛 細 血 管 が 存 在 し て い た。

胎 齡 17 日 に お い て、 最 初 に コ ロ イ ド の 蓄 積 が 認 め ら れ、 濾 胞 の 形 成 が 観 察 さ れ た。 濾 胞 上 皮 細 胞 は、 微 絨 毛 を 濾 胞 腔 に 伸 ば し て い た。 粗 面 小 胞 体 お よ び ゴ ル ジ 装 置 は 未 だ 発 達 の 悪 い も の で あ る が、 胎 齡 16 日 に 比 べ る と わ ず か な が ら 拡 張 し て い た。

胎齡 18日 および 19日 において、コロイドを蓄積した濾胞が、爆発的に増加していた。コロイドの蓄積量および濾胞上皮細胞高は、胎齡を増すごとに増加していた。濾胞上皮細胞は、前期に比べてゴルジ装置および粗面小胞体が拡張していた。

胎齡 20日 および 21日 において、コロイドの蓄積量および濾胞上皮高は、胎齡を増すごとに増加していた。濾胞上皮細胞は、前期に比べて豊富な細胞質を持ち、ゴルジ装置および粗面小胞体も拡張していた。特に、粗面小胞体は小胞体腔を著しく拡張し、ミトコンドリアやゴルジ装置を取り囲むように存在し、細胞質の大部分を占めていた。

生後 1日 および 3日 において、濾胞上皮細胞は、胎齡 21日のものと基本的構造は同様であったが、細胞高は減少し粗面小胞体は縮小していた。

生後 5日 において、生後 1日 および 3日 と比べて、コロイドの蓄積量および濾胞上皮細胞高の増加が認められた。濾胞上皮細胞は、前期のものと比べて、豊富な細胞質をもち、

ミトコンドリア、ゴルジ装置および粗面小胞体が認められた。粗面小胞体は、小胞体腔を拡張しミトコンドリア、ゴルジ装置を取り囲むように存在していた。

生後7日および10日において、日齢を増すごとにコロイドの蓄積量の増加が認められ、濾胞が大きくなっていった。濾胞上皮細胞の微細構造は、生後5日のものとほぼ同様な形態を示した。

以上述べてきた胎仔の甲状腺の組織学的な発達の経過は、Phillips-Schmidt (1959) および Carpenter と Rondon-Trachetti (1957) 報告とよく一致していた。しかしながら、Phillips と Schmidt (1959) は、PAS陽性のコロイドを蓄積した濾胞が、極めて少数ながら最初に出現するのは胎齢16日であるとしており、本観察結果より1日早い胎齢を報告しているが、コロイドを有した濾胞形成までの経過と、最初の濾胞形成の翌日からコロイドを蓄えた濾胞が爆発的に増加するという濾胞形成後の経過は同様であるので、この胎齢の差異は使用したラットの系統差ではないかと

考えられる。

出生後の甲状腺の発達については、EguchiとMorikawa(1966)が出生後1日から3日の間、濾胞上皮細胞の高さが胎生末期と比べて減少すると報告しているが、本観察においても生後1日と3日の濾胞上皮細胞は胎齡21日と比べてその高さを減少しているのが観察されよく一致していた。生後5日になると、本観察において濾胞上皮の高さは増加し、コロイドの蓄積量も増加した。これ以降は、濾胞上皮細胞高は、あまり変化しなかったがコロイド蓄積量が増加し濾胞は大きくなっていった。

胎生期の濾胞上皮細胞の微細構造の発達の経過については、これまでにIshikawa(1965)、Calvert(1973)およびRémyら(1980)の報告がある。本観察結果においては、胎齡17日において、コロイドの蓄積が認められる濾胞が最初に観察され、濾胞上皮細胞には発達の悪いミトコンドリア、ゴルジ装置および粗面小胞体が認められた。その後胎齡を増すごとに細胞内小器官は発達していき、特に

粗面小胞体は、小胞体腔を拡張していき胎生末期には細胞質の大部分を占めた。これらの所見は、前報告者のものとよく一致していた。また、これらの観察結果から濾胞は小さいものの濾胞上皮細胞は、胎齢20日においてすでに、基本的に成体と同じ形態を備えるものと考えられた。生後の濾胞上皮細胞の発達については、ほとんど報告をみないが、本観察によると生後1日から3日の間、濾胞上皮細胞は、基本的構造に胎生末期のものとは変化がないが、細胞の高さは減少し粗面小胞体は縮小するように観察された。このことは、出生後新生仔の甲状腺機能は低下する (Štrbák and Michaličková, 1984) ことを考えると機能的状態をよく反映しているものと考えられる。生後5日になると濾胞上皮細胞は、その高さも増加し豊富な細胞質を持つようになり、これ以降生後10日まで濾胞上皮細胞に微細構造の変化はあまり認められなかった。

このように、ラット甲状腺は胎生期においてすでに、成体と基本的には同様な形態を示していることおよび濾胞上皮細胞の粗面小胞

体の発達の度合は、甲状腺の発達・分化の程度および機能的状態をよく反映していることも明らかになった。この胎生期の甲状腺の発達について視床下部および下垂体がどのように関与しているかについては、母体の視床下部は、胎仔の甲状腺に対して影響を及ぼさない (Tonooka and Greer, 1978) し、母体の TSH は胎盤を通過せず、胎仔には移行しない (D'Angelo, 1967; Kojima and Hershman, 1974) と言われているので、母体の視床下部および下垂体が胎仔の甲状腺の分化・発達を促進している可能性は考えられず、胎仔の視床下部および下垂体がどのように関与しているのが問題である。胎生末期の胎仔視床下部には TRH の存在が認められている (Barnea et al., 1977)。また、胎仔下垂体に免疫細胞化学的に TSH 陽性細胞が最初に認められるのは、胎齢 16 日である (Sé-táló and Nakane, 1976; Begeon et al., 1981) と報告されている。

本観察において、胎齢 16 日の甲状腺において濾胞の形成が開始されていることが観察さ

れ、また内分泌腺として重要な毛細血管もすでに存在していた。そこで、下垂体においては免疫細胞化学的にTSH陽性細胞が出現し、甲状腺においては濾胞の形成が始まる胎齢16日からの甲状腺の発達・分化に対して視床下部および下垂体がどのような影響をおよぼすかについて第2章で論ずることにする。

第 4 節 小 括

周生期のラット甲状腺を実験形態学的に研究するにあたり、基礎的な検討として、正常発生の組織学的観察を行った。

胎齢 16 日において、甲状腺は気管の両側に存在し、不規則な細胞索塊と放射状配列をした細胞塊から構成されていた。間質には、毛細血管が存在していた。電子顕微鏡によって、放射状配列をした細胞塊の中心部に微絨毛が観察され、濾胞の形成が始まっていることが観察された。濾胞上皮細胞にはミトコンドリア、ゴルジ装置および粗面小胞体の細胞内小器官が認められたが発達の悪いものであった。

胎齢 17 日において、放射状配列をした細胞塊の中心にコロイドの蓄積が認められ、初めて濾胞が観察された。濾胞上皮細胞は、濾胞腔に微絨毛を伸ばしていた。細胞内小器官は未だ発達の悪いものであった。

胎齢 18 日および 19 日において、コロイドを蓄積した濾胞の数が爆発的に増加した。コロイドの蓄積量も胎齢を増すごとに増加してい

った。濾胞上皮細胞は、粗面小胞体が、胎齡を増すごとに小胞体腔を拡張して、発達していった。

胎齡 20日 および 21日 において、前期に比べてコロイドの蓄積量は増加し濾胞は大きくなった。濾胞上皮細胞の粗面小胞体は前期より発達し、ミトコンドリアやゴルジ装置を取り囲むように存在し細胞質の多くの部分を占めるようになった。

生後 1日 において、胎齡 21日に比べて濾胞上皮細胞の高さが低くなった。濾胞上皮細胞の基本的構造は胎生期のものと同様であった。

生後 3日 においては、生後 1日 とほぼ同様な形態を示した。

生後 5日 において、コロイドの蓄積量は増加し濾胞が大きくなった。濾胞上皮細胞は、生後 3日に比べて、高さを増していた。電子顕微鏡の観察によると、豊富な細胞質をもち、粗面小胞体の発達のよいのが観察された。

生後 7日 および 10日 において、コロイドの蓄積量は、日齡を増すごとに増加し濾胞が大きくなった。濾胞上皮細胞は、胎齡 5日 とほ

ほ同様な形態を示した。

図 - 1

胎 齡 16 日 の 頸 部 横 断 像

(× 62)

T ; 甲 状 腺

P ; 上 皮 小 体

TR ; 気 管

E ; 食 道

図 - 2

胎 齡 16 日 の 甲 状 腺

(× 620)

矢 印 ; 放 射 状 配 列 を し た
細 胞 塊

CP ; 毛 細 血 管

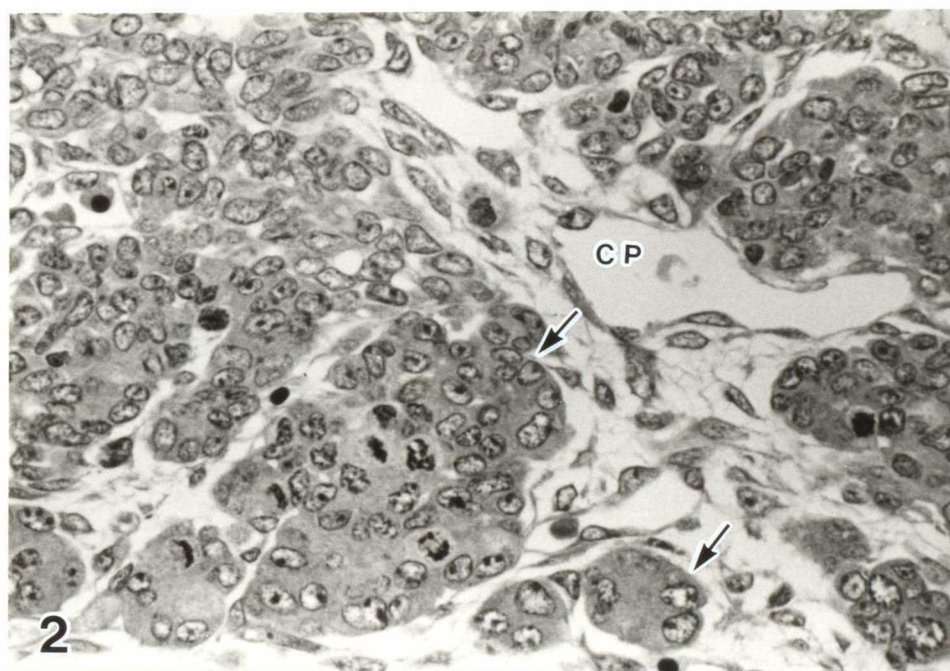
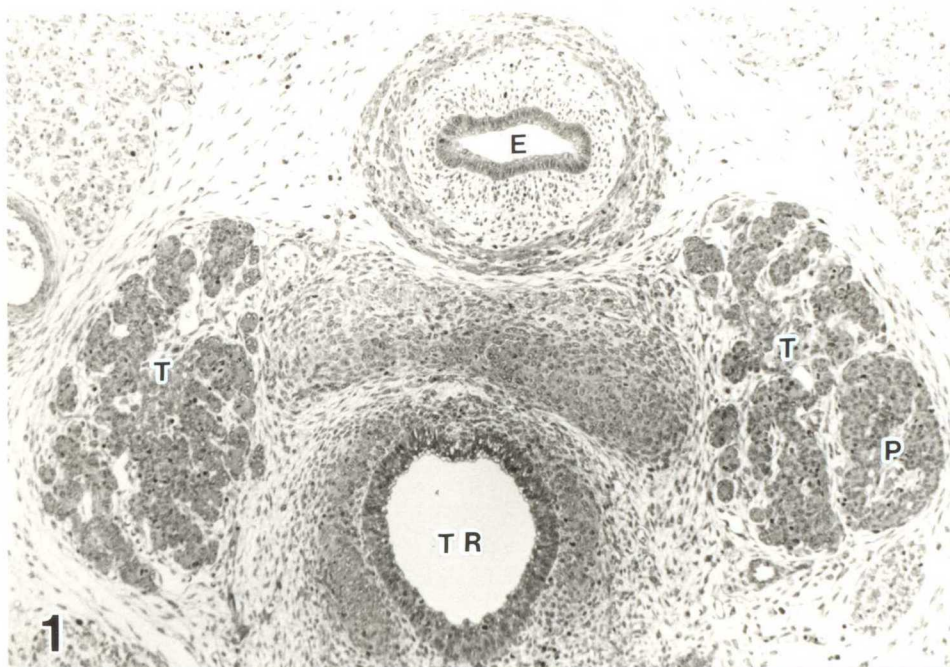


図 - 3

胎 齡 17 日 の 頸 部 横 断 像

(× 620)

矢 印 ; コ ロ イ ド を 蓄 積 し
た 濾 胞

図 - 4

胎 齡 18 日 の 甲 状 腺

(× 620)

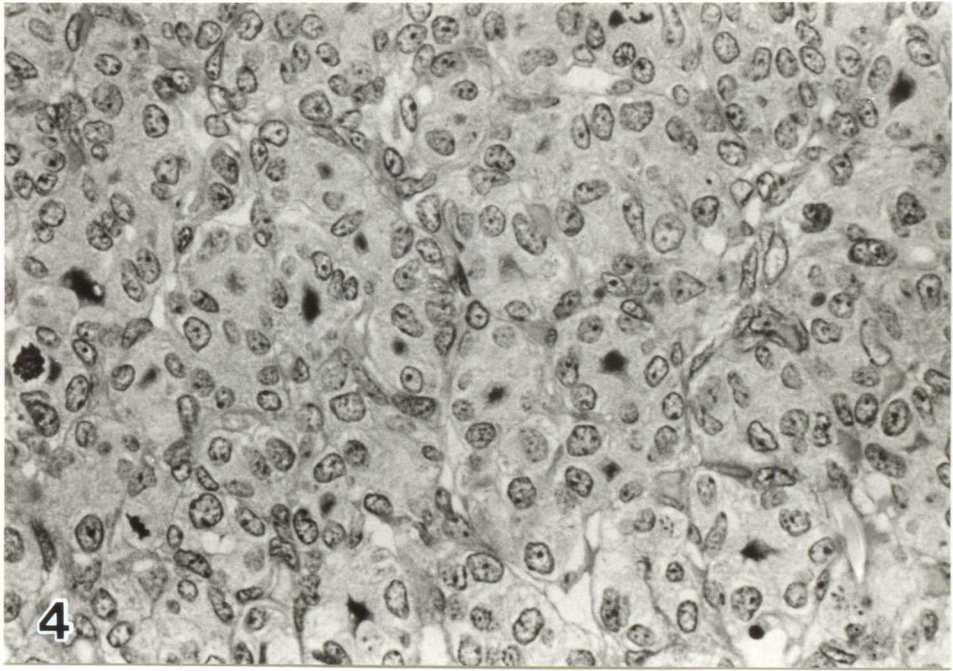
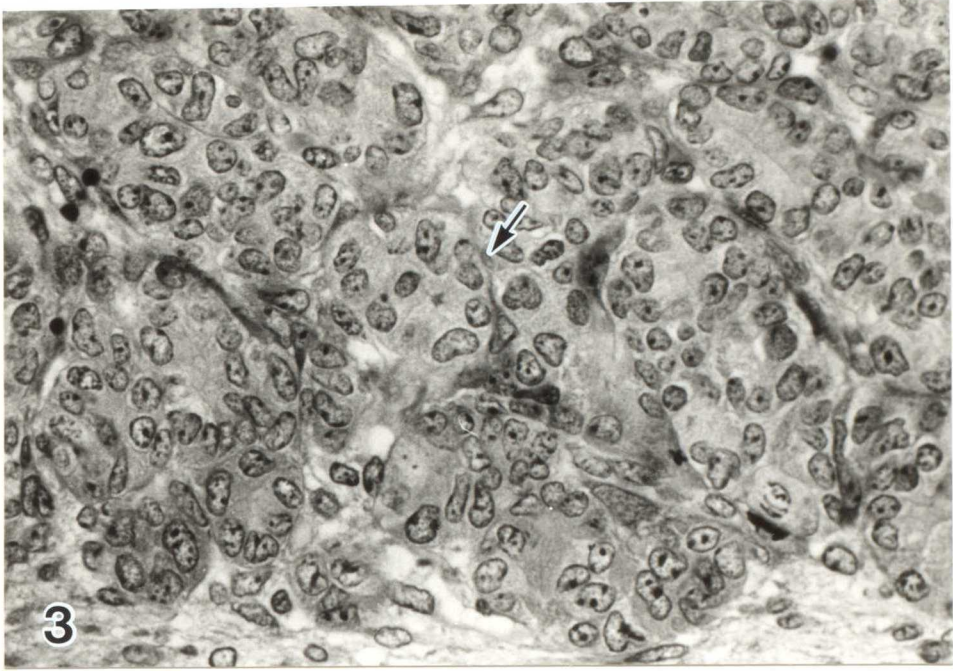


図 - 5

胎 齡 19 日 の 甲 状 腺

(× 620)

図 - 6

胎 齡 20 日 の 甲 状 腺

(× 620)

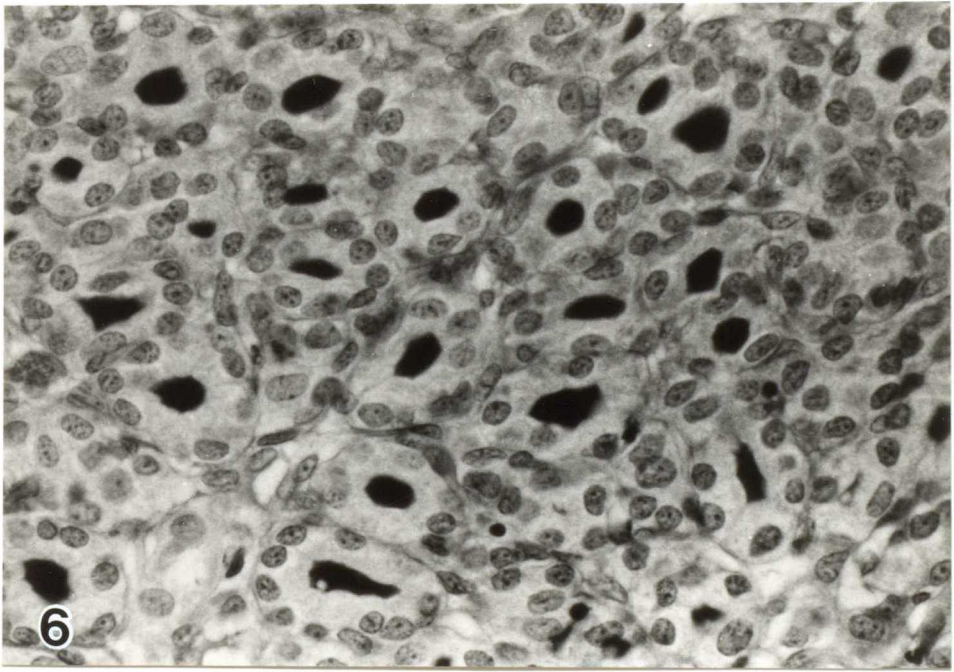
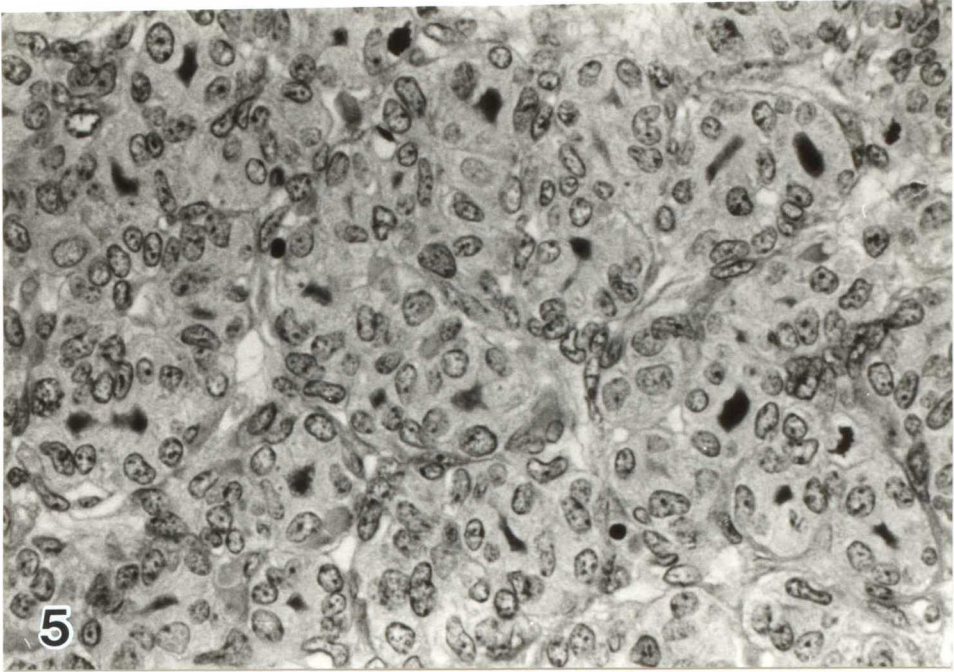


図 - 7

胎 齡 21 日 の 甲 状 腺

(× 620)

図 - 8

出 生 後 1 日 の 甲 状 腺

(× 620)

矢 印 ; 細 胞 高 が 低 く な っ
た 濾 胞 上 皮 細 胞

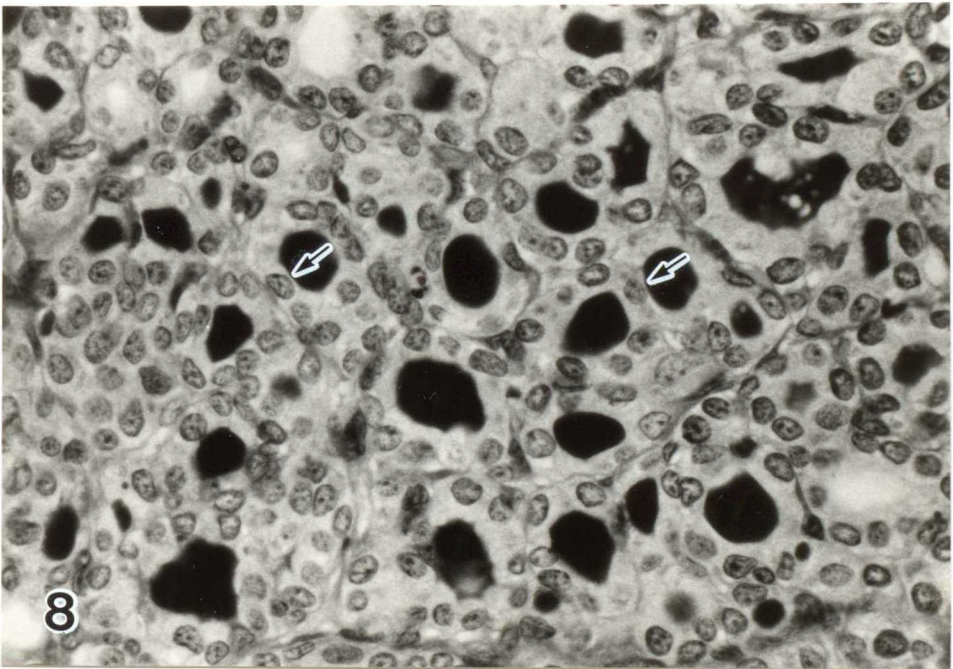
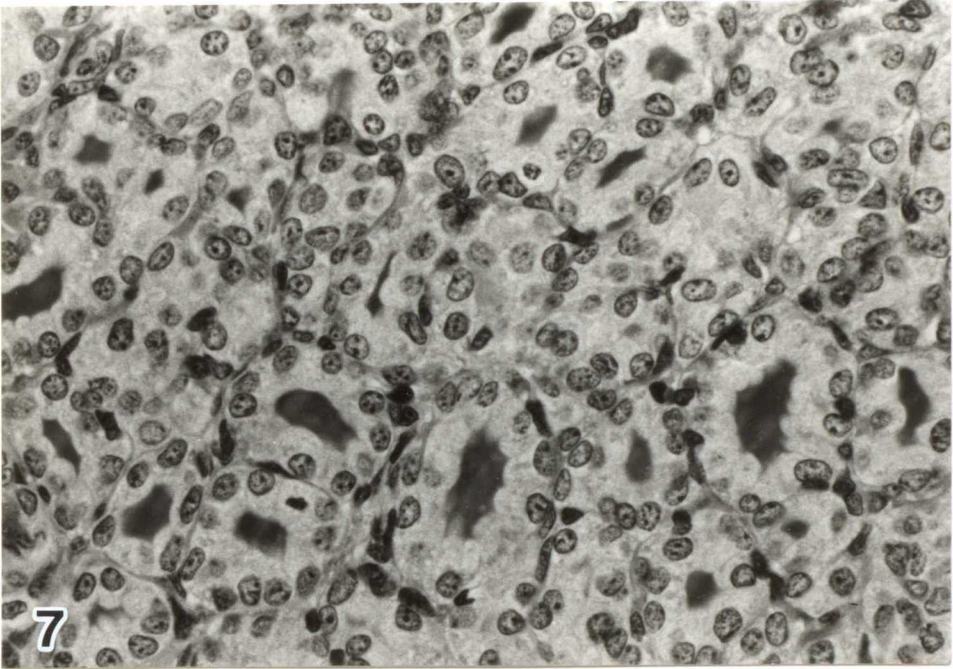


図 - 9

出生後 3 日の甲状腺

(× 620)

図 - 10

出生後 5 日の甲状腺

(× 620)

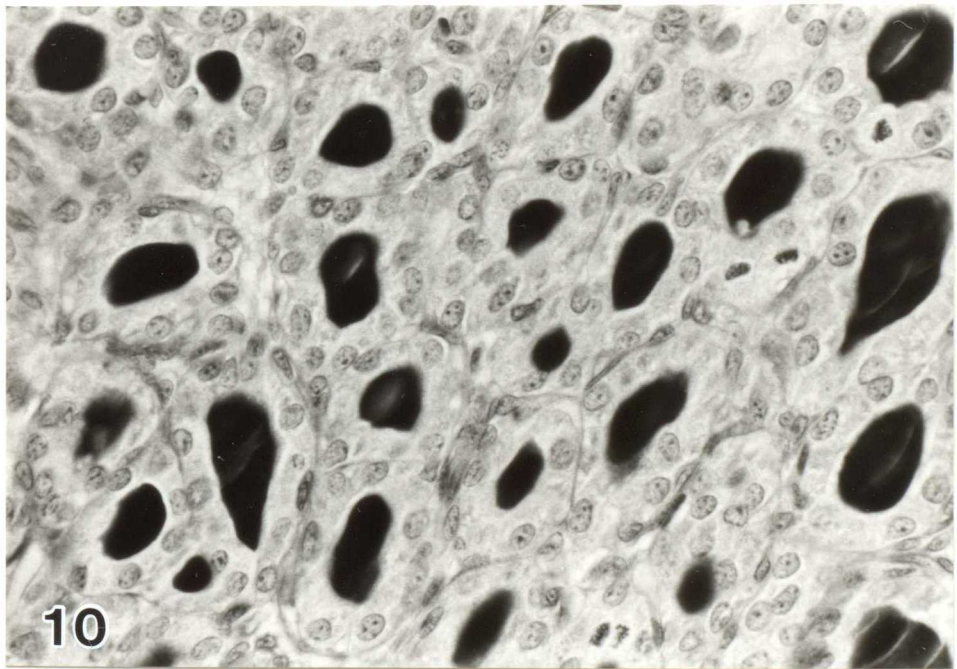
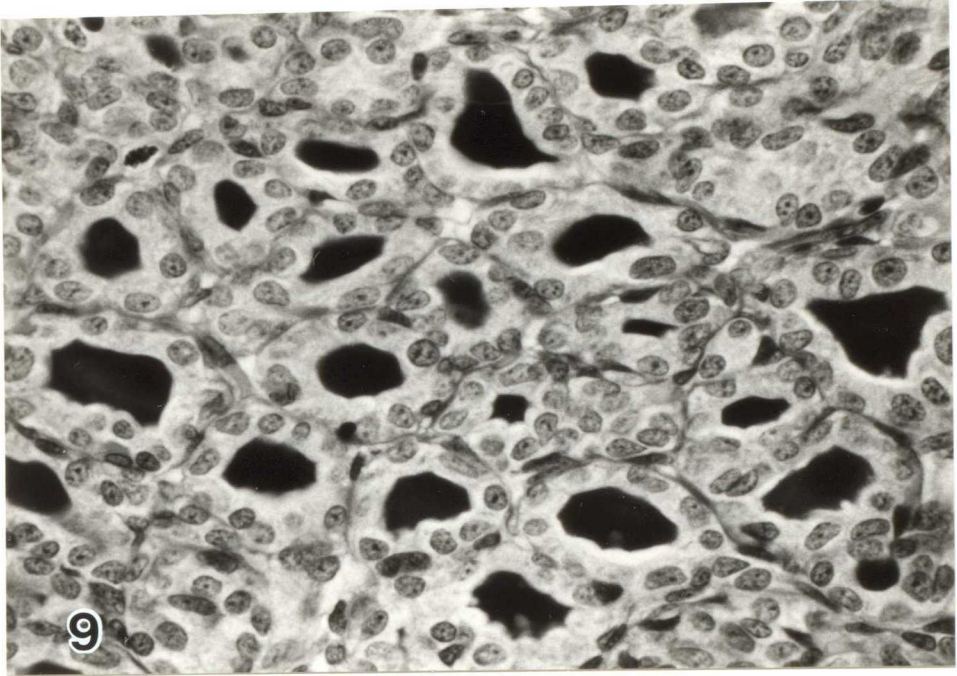


図 - 11

出生後 7 日の甲状腺

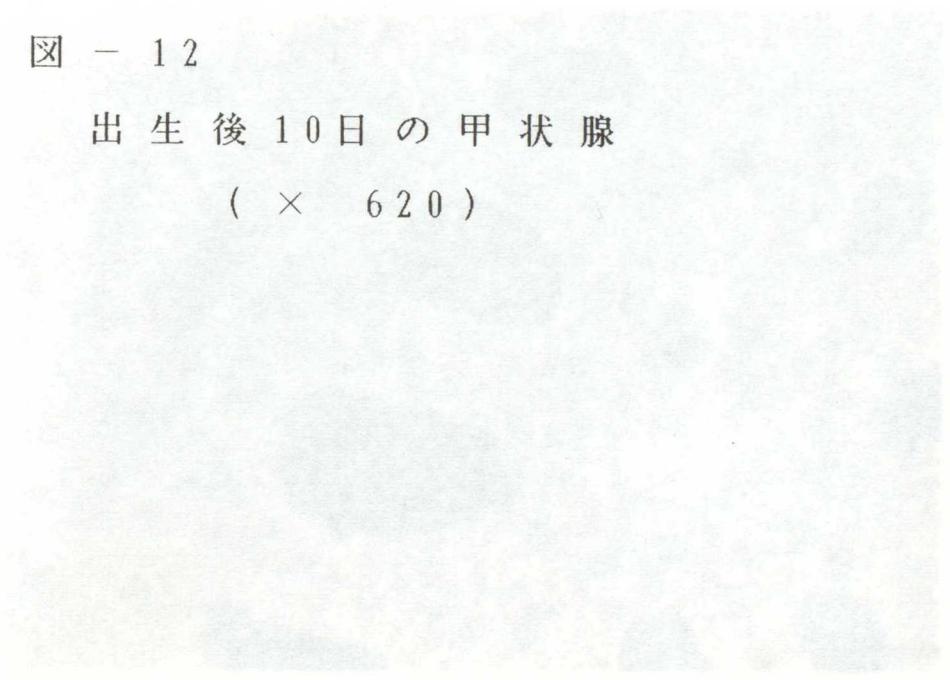
(× 620)

A light micrograph showing a section of a thyroid gland 7 days after birth. The image displays a typical follicular structure with cuboidal epithelial cells lining the follicles and a central lumen containing colloid. The overall appearance is that of a developing endocrine gland.

図 - 12

出生後 10 日の甲状腺

(× 620)

A light micrograph showing a section of a thyroid gland 10 days after birth. The follicular structure is similar to the 7-day specimen but shows more pronounced development, with a more organized arrangement of follicles and a distinct capsule-like boundary.

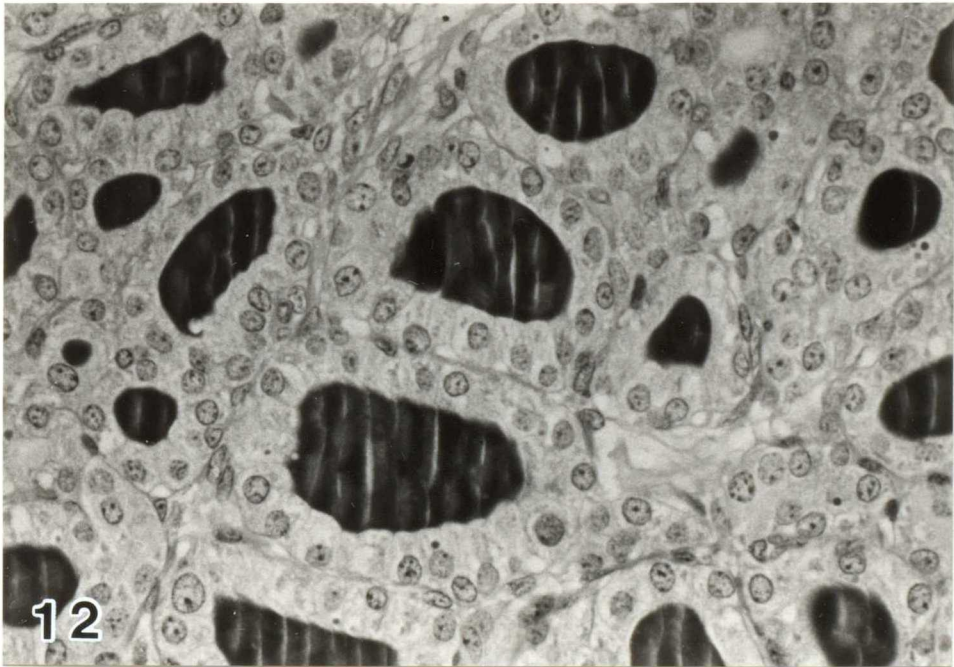
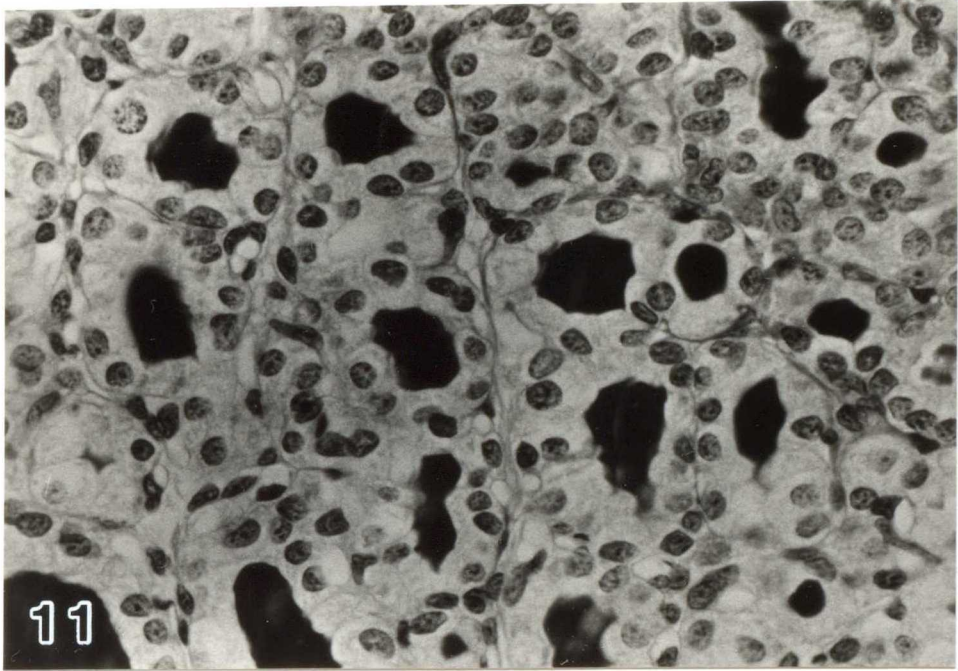


図 - 13

胎 齡 16 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

矢 印 ; 微 絨 毛

G ; ゴ ル ジ 装 置

図 - 14

胎 齡 16 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 13 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

矢 印 ; 微 絨 毛

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体

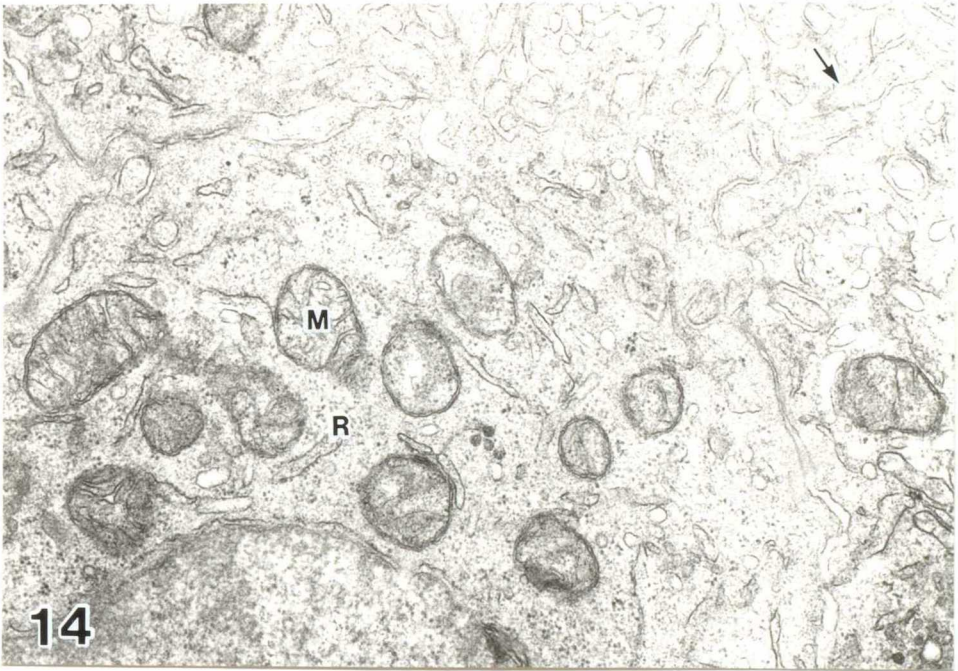
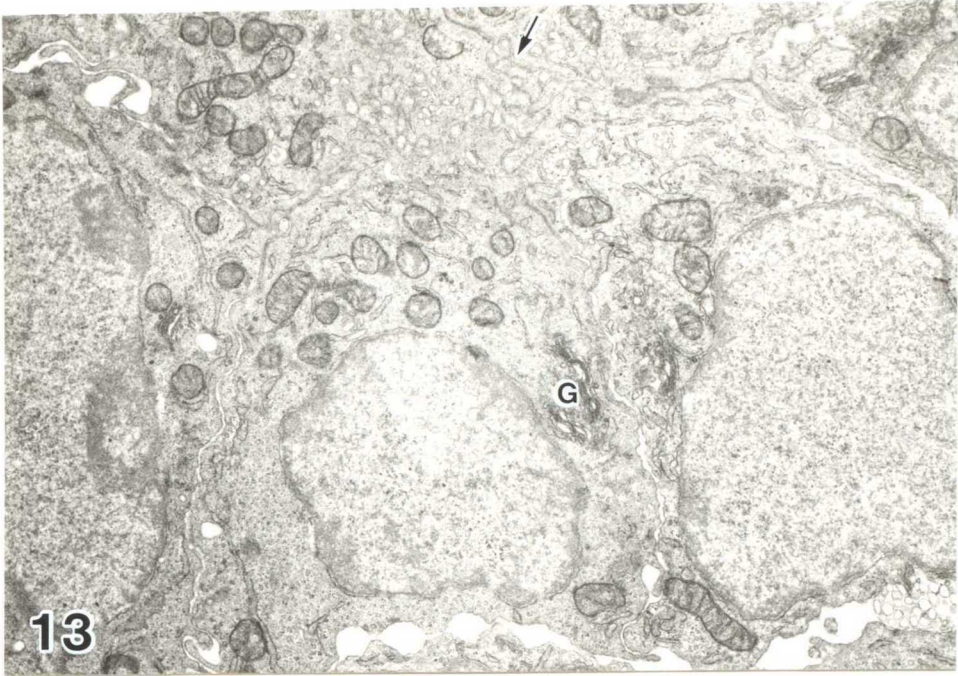


図 - 15

胎 齡 17 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

* ; コロイドを蓄積した
濾胞腔

図 - 16

胎 齡 17 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 15 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

* ; コロイドを蓄積した
濾胞腔

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

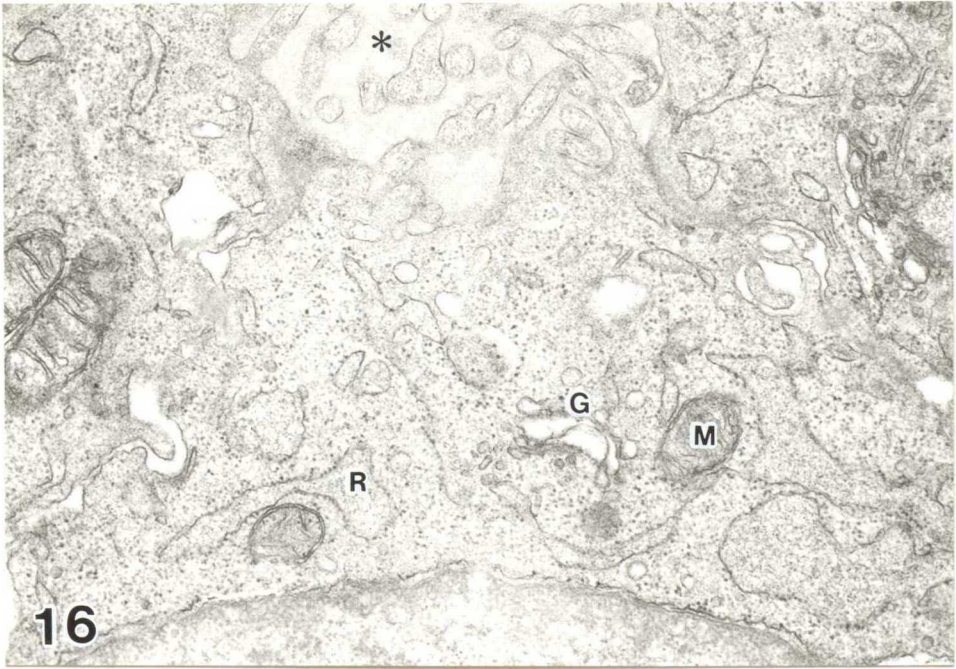
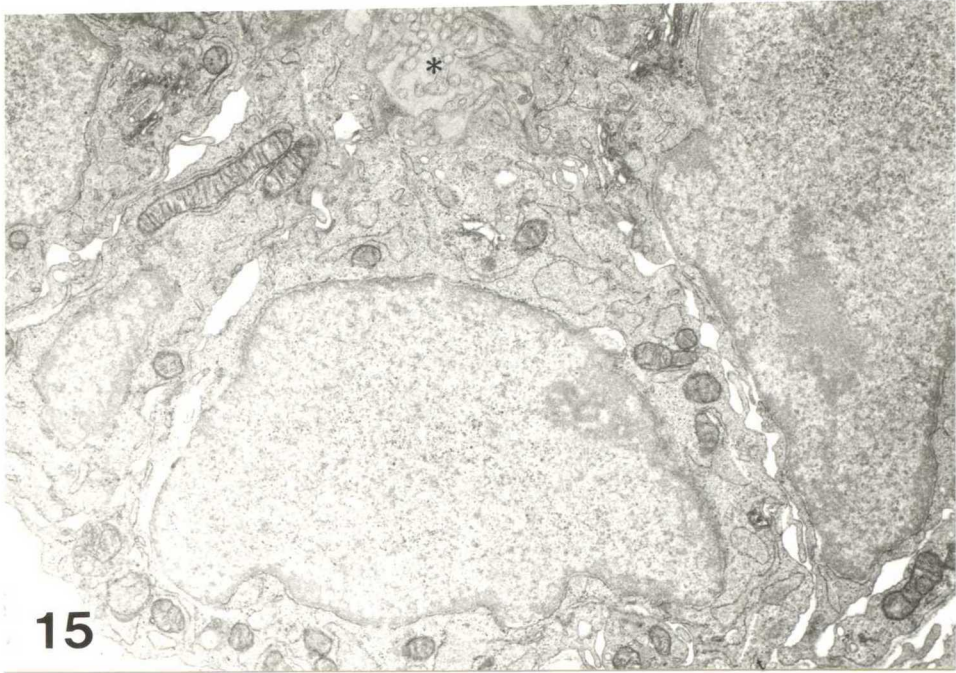


図 - 17

胎 齡 18 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 18

胎 齡 18 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 17 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

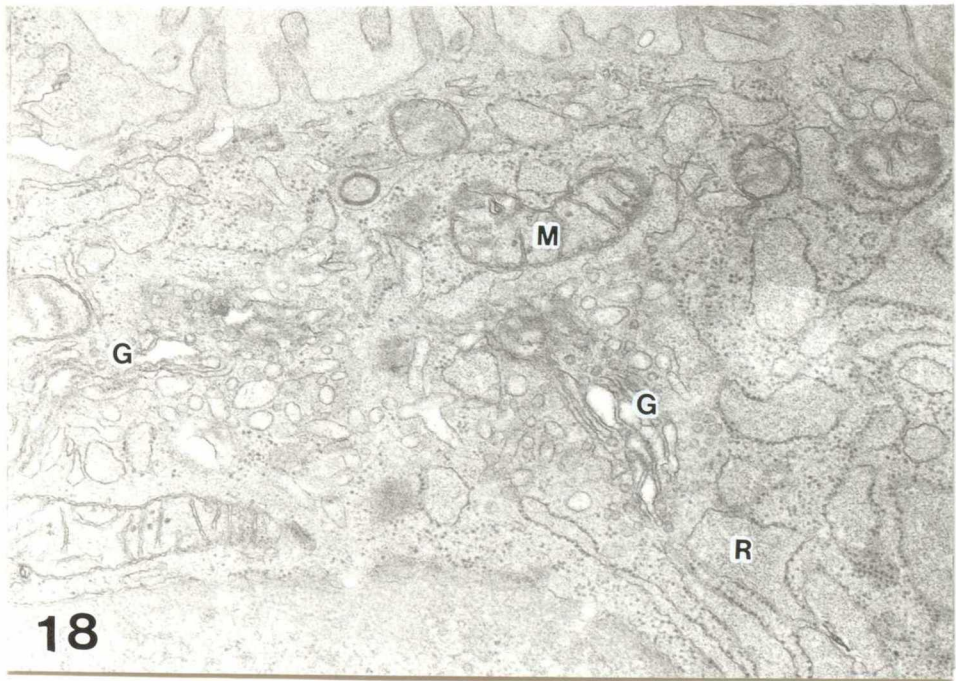
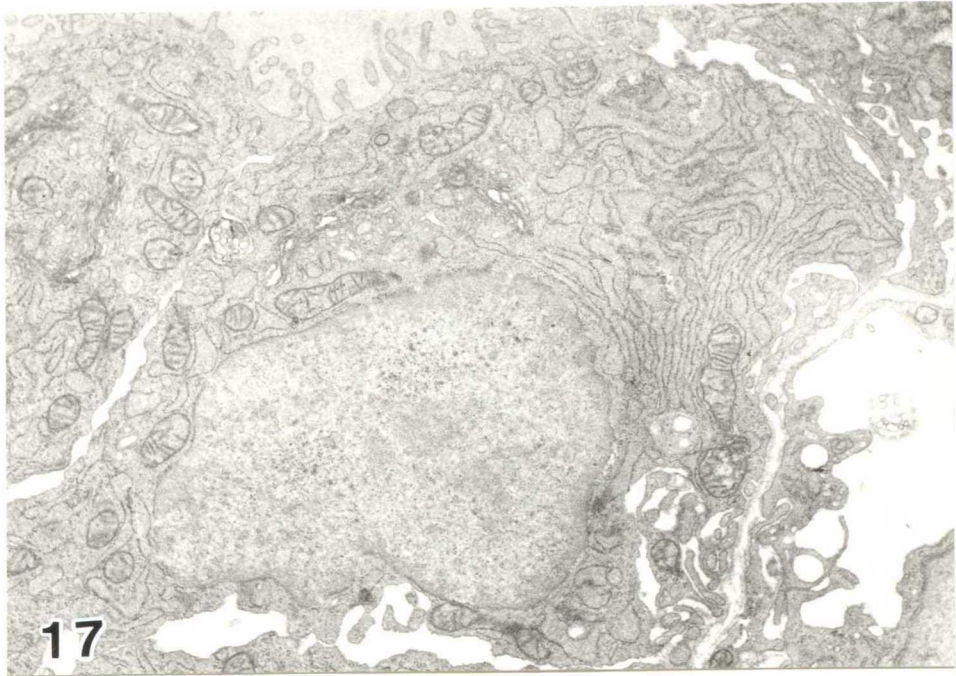


図 - 19

胎 齡 19 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 20

胎 齡 19 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 19 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴ ル ジ 装 置

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体

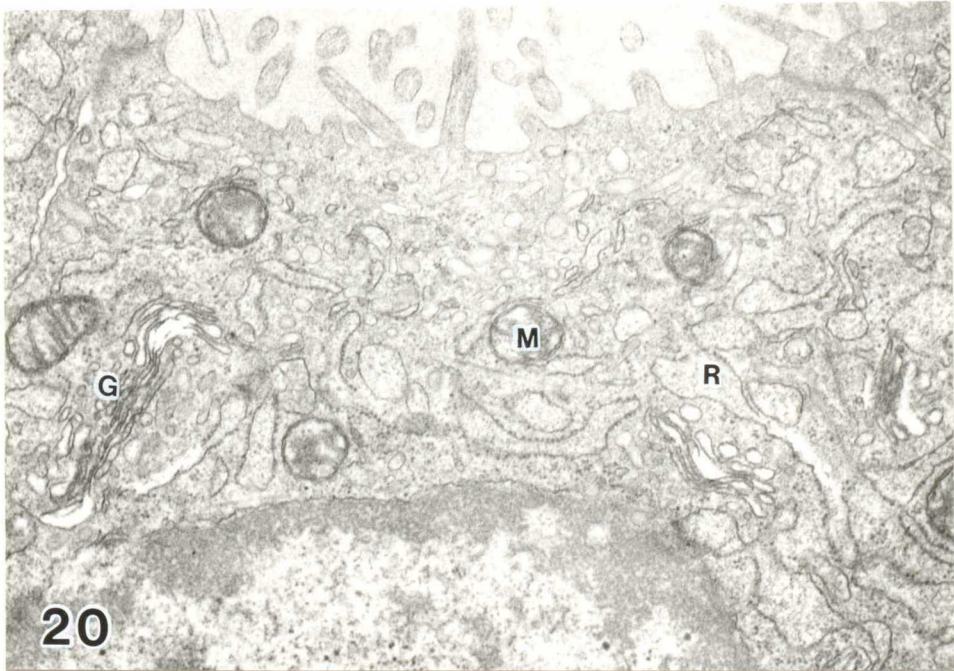
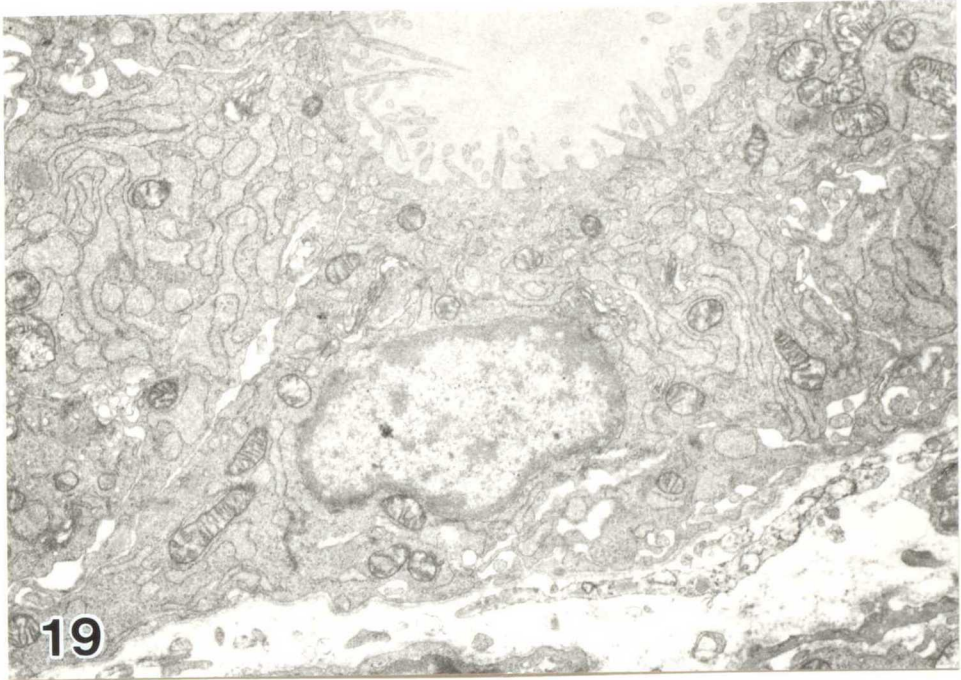


図 - 21

胎 齡 20 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 22

胎 齡 20 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 21 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴ ル ジ 装 置

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体

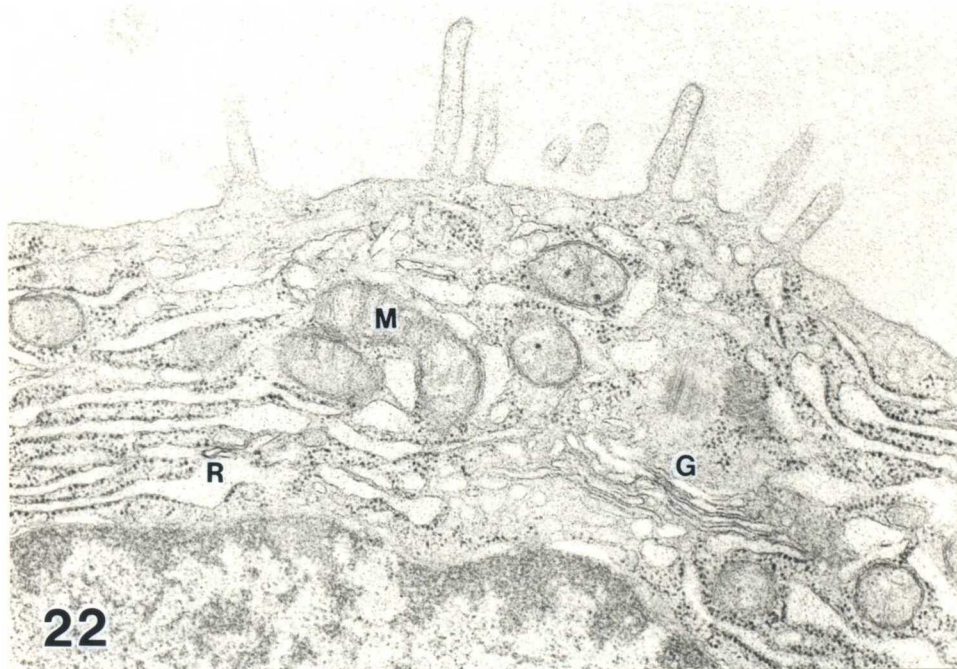


図 - 23

胎 齡 21 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 24

胎 齡 21 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 23 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

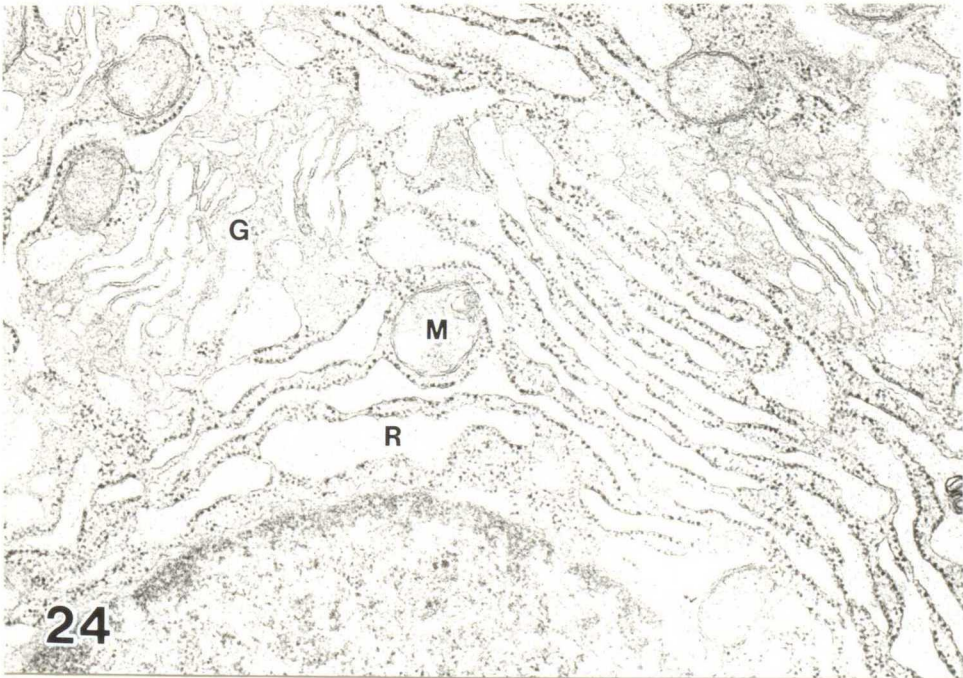
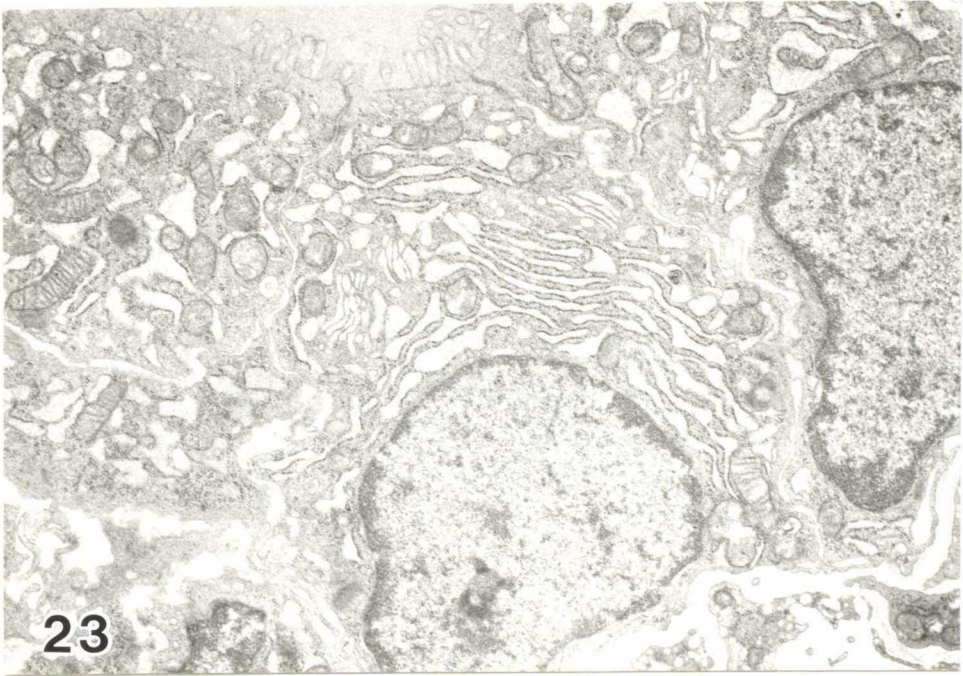


図 - 25

出生後 1 日の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 26

出生後 1 日の濾胞上皮細胞

(図 - 25 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

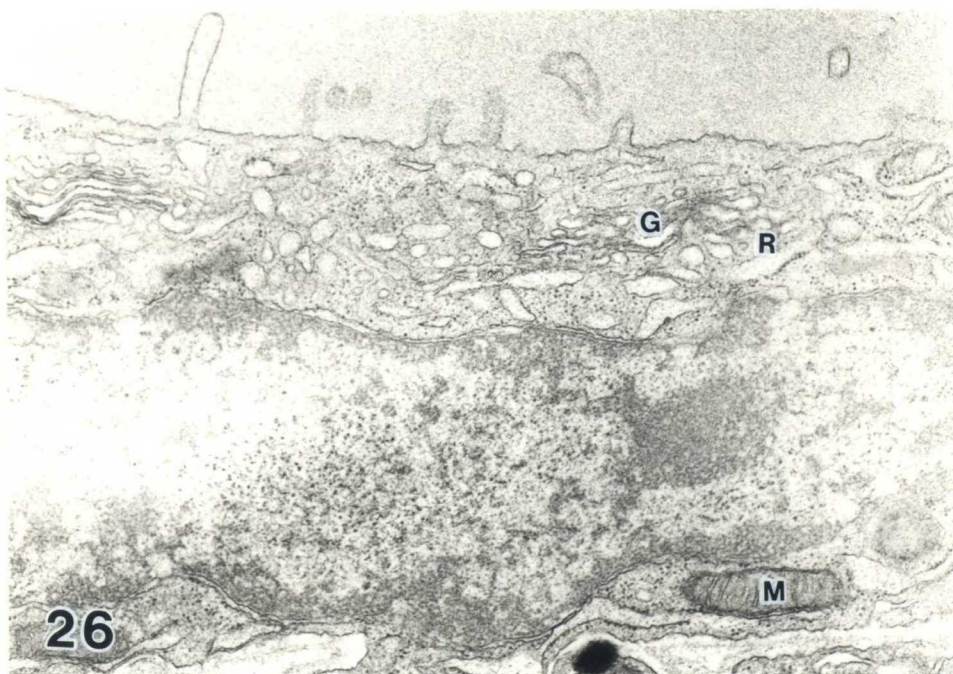
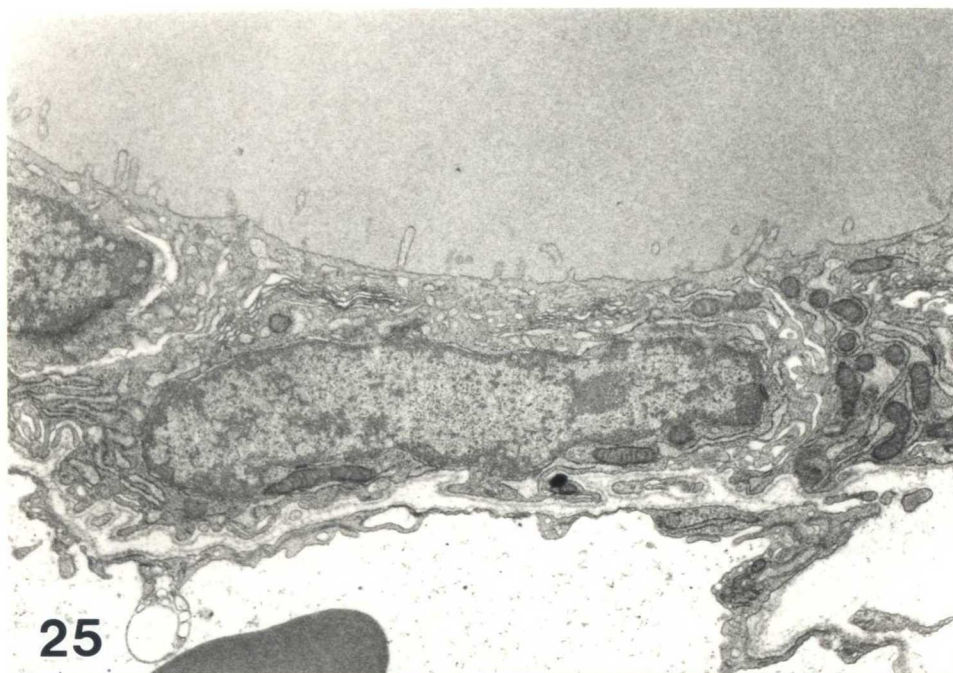


図 - 27

出生後3日の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 28

出生後3日の濾胞上皮細胞

(図 - 27の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

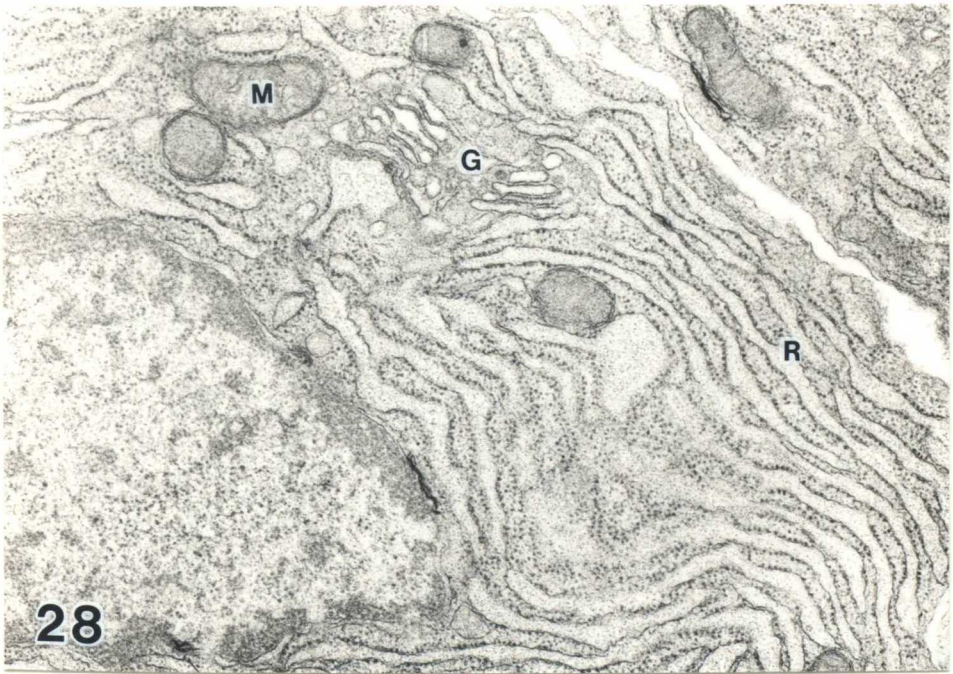


図 - 29

出生後 5 日の濾胞上皮細胞
(× 7,500)

図 - 30

出生後 5 日の濾胞上皮細胞
(図 - 29 の一部強拡大)
(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体



図 - 31

出生後 7 日の瀧胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 32

出生後 7 日の瀧胞上皮細胞

(図 - 31 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

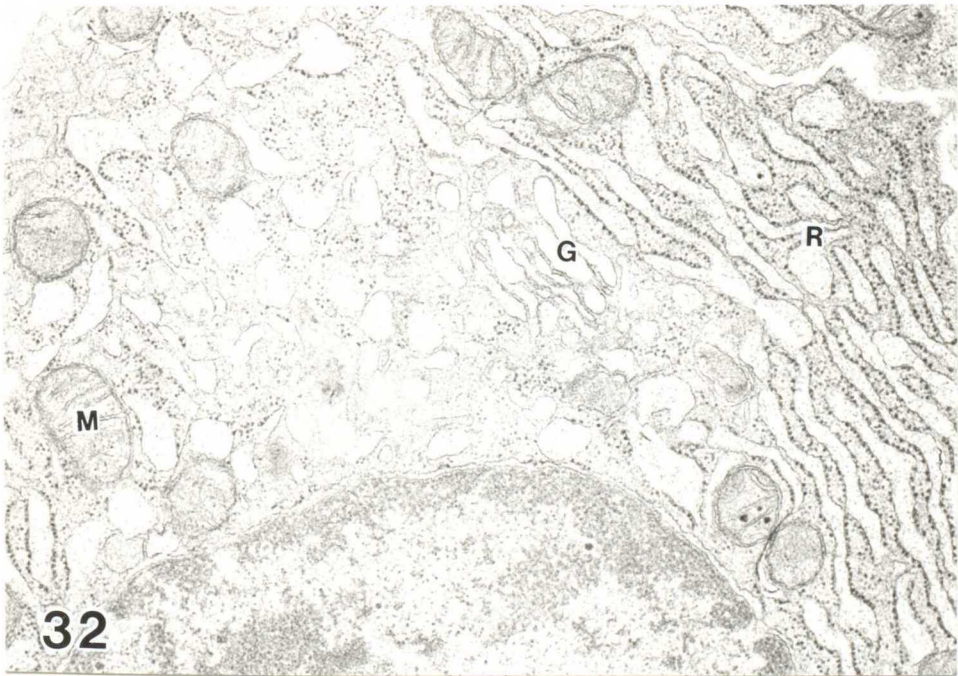
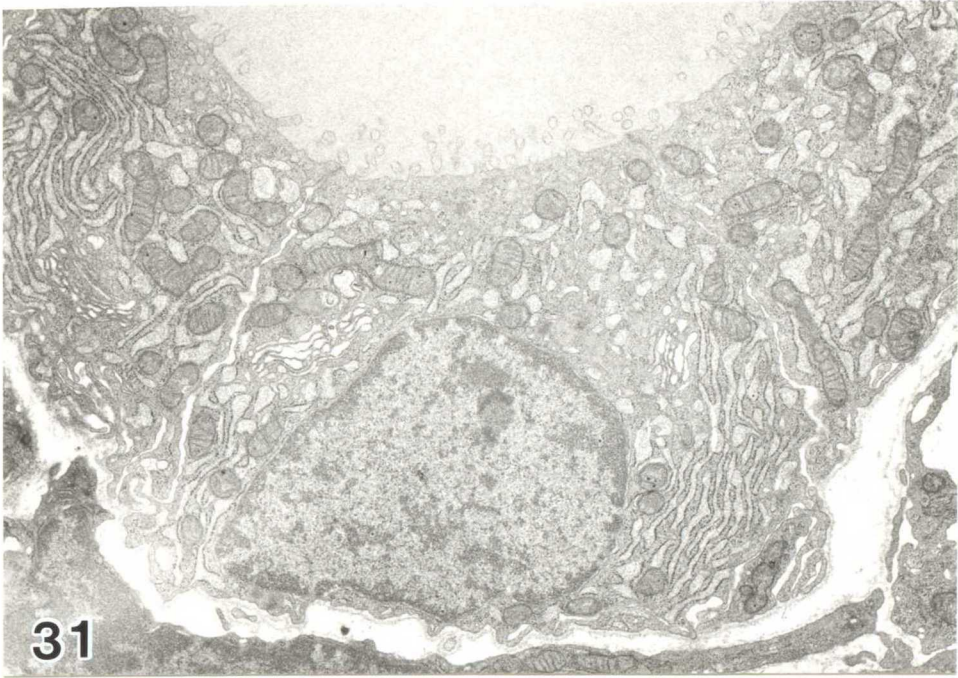


図 - 33

出生後10日の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 34

出生後10日の濾胞上皮細胞

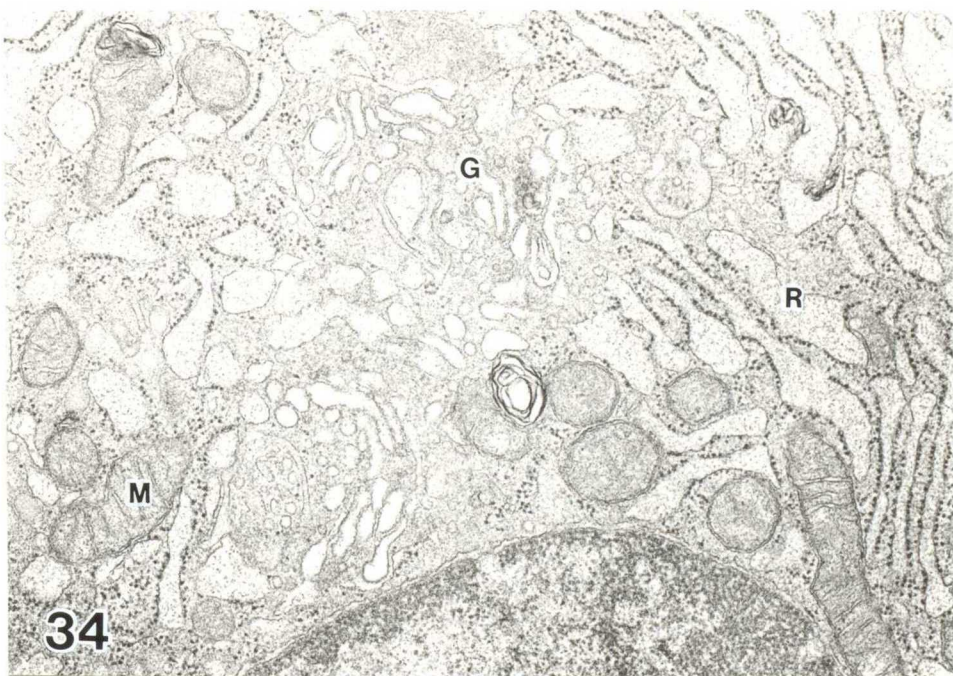
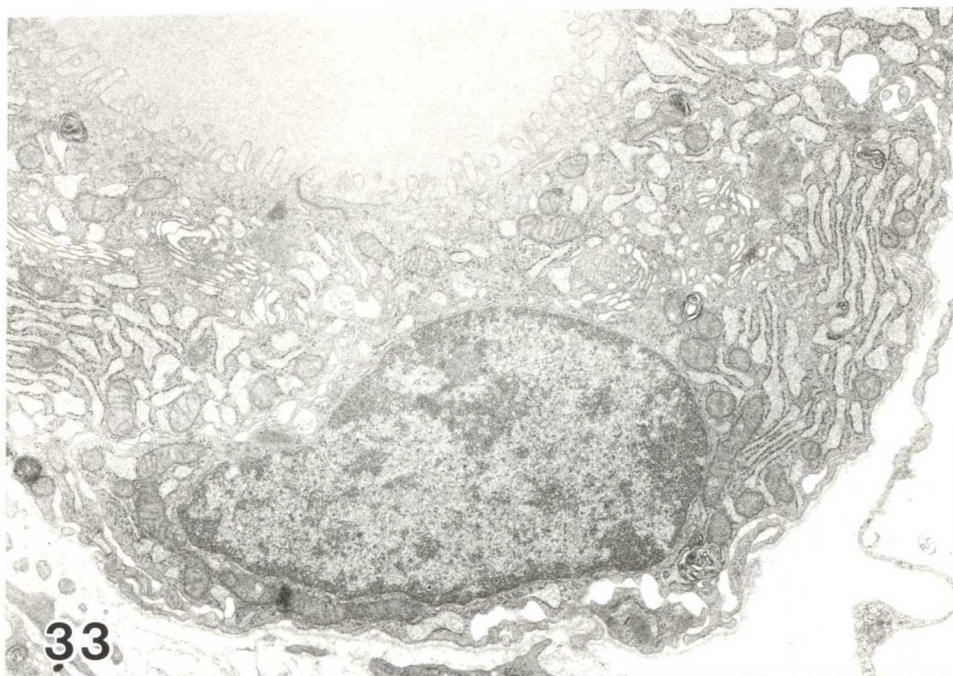
(図 - 33の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体



第 2 章 ラット胎仔の除脳または 下垂体除去後の甲状腺濾 胞上皮細胞の変化

第 1 章において論じたように、ラット胎仔において、胎齡 16 日の甲状腺では、濾胞の原始形が認められ、胎齡 17 日において初めて、コロイドを蓄積した濾胞が出現する。また、ヨードが甲状腺に摂取されるのは、胎齡 17 日 (Cartenter and Rondon-Tarchetti, 1957) あるいは、胎齡 18 日 (Geloso, 1961) であるといわれている。また、ほぼ同じ胎齡 18 日に、甲状腺はサイロキシンを合成し、分泌し始めるようである (Nataf and Sfez, 1961; Geloso, 1961)。

下垂体については、緒言において述べたように、免疫反応性の TSH は、胎齡 13 日の下垂体において検出され (Nemeskeri and Kurcz, 1981)、免疫細胞化学的には、胎齡 16 日に、TSH 陽性細胞が最初に認められている (Sétáló and Nakane, 1976; Begeon et

al., 1981)。また、胎生末期の胎仔の視床下部においては、TRHの存在も確認されている (Barnea, 1977)。

胎生末期において、胎仔の下垂体を断頭手術によって除去すると、甲状腺の発育遅滞がおこるが、この断頭胎仔の甲状腺の発育遅滞は、TSHの投与によって阻止される (Sethre and Wells, 1951; Hwang and Wells, 1959)。このように、出生前において胎仔の甲状腺は胎仔の下垂体によって支配されているのである。しかしながら、視床下部を破壊した胎仔の甲状腺では濾胞上皮細胞の高さが、わずかに減少するが、体積は変化しない。また、母体に抗甲状腺作用のあるプロピルチオウラシルを投与すると、除脳胎仔や実験的に外脳症をおこさせた胎仔では、甲状腺腫が生じるが、断頭胎仔では、甲状腺腫が生じない (Jost, 1957; Eguchi et al., 1971) という報告によると、胎仔の下垂体—甲状腺系は、胎仔の視床下部の支配を受けていないと思われる。また、母体の視床下部を破壊してプロピルチオウラシルを投与しても、胎仔の下垂

体 - 甲状腺系は影響を受けないので、胎仔の下垂体 - 甲状腺系は、胎仔の視床下部のみならず、母体の視床下部にも支配を受けないことが示されている (Tonooka and Greer, 1978)。

そこで、本章においては、下垂体に免疫細胞学的に TSH 陽性細胞が出現する胎齢 16 日から、胎仔に除脳手術または除脳 + 下垂体除去手術を行い、胎仔の甲状腺濾胞上皮細胞の微細構造の変化を電子顕微鏡で観察した。

第 1 節 材 料 と 方 法

1) 使 用 動 物

本実験において用いた動物は、第 1 章で用いた物と同様である。

妊娠ラットは、胎齡 16, 17, 18 および 19 日に一腹につき 1 ~ 2 匹の胎仔の除脳手術（視床下部除去を意味する）または除脳 + 下垂体除去手術を行った。除脳手術は Eguchi et al. (1978) の方法によった。妊娠ラットをエーテル麻酔のもとで開腹し、先端を鋭利にした微細管をつけた水流式アスピレーターを用いて、胎仔の脳を除去した（図 - 35, 36）。除脳 + 下垂体除去手術は、Fukiishi et al. (1982) の方法を参考にした変法を用いた。除脳手術と同様であるが、微細管の先端を脳底に向けることにより、下垂体と脳を同時に除去した（図 - 37）。

剖検は、術後 2 日目に行った。対照群として、手術胎仔と同腹の同性かつ同数の無処置胎仔を用いた。剖検の際、甲状腺左葉の重量

を測定した。右葉は、電子顕微鏡用試料に供した。また、除脳胎仔と除脳＋下垂体除去胎仔は手術が完全であるかどうかを確かめるため、頭部をブアン液固定後、パラプラスチック包埋し、5 μm の連続切片を作成し、ヘマトキシリン－エオジン染色を施し光学顕微鏡で観察した。

2) 電子顕微鏡的観察方法

甲状腺右葉は、2.5%グルタールアルデハイド(0.2Mカコジル酸緩衝液、pH 7.4に溶解)で2時間固定後、0.2Mカコジル酸緩衝液、pH 7.4でよく洗浄し、2%四酸化オスミウムによって、1時間後固定した。その後、同じ緩衝液でよく洗浄し、常法に従って脱水を行った後に、SUPPR RESIN(TAAB社)に包埋した。固定および脱水の操作は、4℃の下で行った。超薄切片を作成する前に、まず、0.5～1.0 μm の厚切切片を作成し、メチレンブルー－加温染色を施した後、光学顕微鏡で観察場所を確認した。その部位の500～900 Åの超薄切片を作

成した。超薄切片の作成は、JUM-7型ミクロトームで行った。超薄切片は、酢酸ウラニルとクエン酸鉛によって、二重染色を施し、電子顕微鏡（JEM-100CX）で観察した。

3) 電子顕微鏡的計測方法

細胞の電子顕微鏡的変化の計測指標として甲状腺濾胞上皮細胞の”核/細胞”面積比および”粗面小胞体/細胞質”面積比を測定した。一つの胎仔から、8~10個の濾胞上皮細胞を電子顕微鏡で撮影した。画像解析装置（KONTORON社、ドイツ）を用いて、写真上の細胞面積、核面積および粗面小胞体面積を測定した。細胞一つ一つから得られた面積比を個体ごとに観察した細胞数によって平均し、この平均値をもって、その個体の値とした。計測して得られた面積比は、百分率で表した。ただし、”粗面小胞体/細胞質”面積比については、百分率は、2項分布するもので、0~30%の小さな値や70~100%の大きな値では、正規分布から大きくはずれると言われ、百分

率の平方根をそのアークサインに変換すると得られたデータはほぼ正規分布するという統計的理論に基づき、百分率をそのアークサインに変換した（Zarr、1974）。

4) 統計学的解析方法

得られたデータは、平均値と標準誤差で表し、その解析は、DuncanのNew Multiple Range Testを用いて行った。

第 2 節 実験成績

本実験で得られたデータは、すべて表 - 1 に示した。

1) 甲状腺左葉重量の変化について

甲状腺左葉重量の変化は、別に図 - 38 にも示した。

甲状腺左葉重量は、対照群においては、胎齢を増すごとに、徐々に増加していった。除脳群は、すべての胎齢において、対照群との間に有意的な差を示さなかった。しかし、除脳 + 下垂体除去群は、対照群と比べて、有意的に低い値を示した。

2) 電子顕微鏡的計測結果

2 - 1) " 核 / 細胞 " 面積比

" 核 / 細胞 " 面積比の変化は、別に図 - 39 にも示した。

”核／細胞”面積比は、対照群において、胎齡を増すごとに、減少する傾向がみられた。除脳群は、対照群との間に有意的な差を示さなかった。しかし、除脳＋下垂体除去群は、対照群と比べて、すべての胎齡において有意的に高い値を示した。

2 - 2) ”粗面小胞体／細胞質”面積比

”粗面小胞体／細胞質”面積比の変化は、別に図 - 40にも示した。

”粗面小胞体／細胞質”面積比は、対照群においては、胎齡を増すごとに、増加していった。除脳群は、対照群との間に有意的な差を示さなかった。しかし、除脳＋下垂体除去群は、対照群と比べて、すべての胎齡において、有意的に低い値を示した。

3) 電子顕微鏡による観察結果

胎齡16日の甲状腺においては、コロイドの貯留は、認められなかったが、濾胞上皮細胞

は、数個ずつ集塊をなし、濾胞形成の部位に微絨毛が認められた（図 - 41）。細胞質には、ミトコンドリア、ゴルジ装置などの細胞内小器官が認められ、粗面小胞体は、小胞体腔も狭く、発達の悪いものであった（図 - 42）。

胎齢 17日の甲状腺においては、コロイドの貯留が認められ、濾胞の形成がみられた（図 - 43）。しかし、濾胞上皮細胞の細胞内小器官の発達は、16日と比べてわずかであり、粗面小胞体もわずかに拡張している程度であった（図 - 44）。

胎齢 18日の対照群の濾胞上皮細胞は、微絨毛を濾胞腔に伸ばし（図 - 45）、ゴルジ装置も、拡張しており、また粗面小胞体は、小胞体腔を拡張し、17日と比べてよく発達していた（図 - 46）。除脳群の濾胞上皮細胞は、対照群と同様な電顕像を示し、形態学的な差異は認められなかった（図 - 47、48）。除脳 + 下垂体除去群においては、対照群と比べて、濾胞の形成が悪く（図 - 49）、濾胞上皮細胞は、粗面小胞体の小胞体腔が狭く発達の悪いのが認められた（図 - 50）。

胎齡 19日の対照群の濾胞上皮細胞は、胎齡 18日とほぼ同様なる電顕像を示した（図 - 51、52）。除脳群の濾胞上皮細胞は、対照群との間に形態学的な差異は認められなかった（図 - 53、54）。しかし、除脳 + 下垂体除去群の濾胞上皮細胞は、対照群と比べて粗面小胞体の発達の悪いのが認められた（図 - 55、56）。

胎齡 20日の対照群の濾胞上皮細胞は、胎齡 19日と比べて、より拡張した小胞体腔をもつ粗面小胞体が観察され、この粗面小胞体は、ミトコンドリアやゴルジ装置を取り囲むように不規則に入りこんでいた（図 - 57、58）。除脳群の濾胞上皮細胞は、対照群と同様な電顕像をもち、形態学的な差異は、認められなかった（図 - 59、60）。しかし、除脳 + 下垂体除去群の濾胞上皮細胞は、扁平で、細胞質に乏しく、微絨毛の発達の悪いものが、観察された（図 - 61）。その細胞質は、細胞内小器官にも乏しく、小胞体腔も狭く発達が悪かった（図 - 62）。

胎齡 21日の対照群の濾胞上皮細胞は、胎齡 20日の対照群とほぼ同様なる電顕像を示した

(図 - 63、 64) 。 除 脳 群 の 濾 胞 上 皮 細 胞 は、
対 照 群 と の 間 に 形 態 学 的 な 差 異 は 認 め ら れ な
か っ た (図 - 65、 66) 。 し か し、 除 脳 + 下 垂
体 除 去 群 の 濾 胞 上 皮 細 胞 は、 胎 齡 20 日 の 除 脳
+ 下 垂 体 除 去 群 と 同 様 に、 偏 平 な 細 胞 が 認 め
ら れ (図 - 67)、 粗 面 小 胞 体 の 発 達 が 悪 い の
が 認 め ら れ た (図 - 68) 。

第 3 節 考 察

ラットの胎生期における視床下部—下垂体—甲状腺系の発達過程に関して、これまで、除脳（視床下部除去の意味）、断頭（下垂体除去の意味）などの方法により調べられていくが、観察の対象である甲状腺そのものについて甲状腺体積の変化、組織学的変化を基盤にした報告であり、未だに濾胞上皮細胞の微細構造の変化についての報告はない。そこで、本研究においては、さきに述べたように、胎仔甲状腺において濾胞の形成が始まり、胎仔下垂体においては、TSH陽性細胞が免疫組織化学的に最初に出現する胎齢16日以降の胎仔に除脳と同時に下垂体除去（以下単に下垂体除去という）あるいは除脳（視床下部除去の意味で下垂体はそのまま残っている）を行い2日後の胎仔甲状腺を電子顕微鏡で観察してみた。

胎齢16日に下垂体除去を行うと2日後の18日では、その胎仔の甲状腺では対照群と比べて濾胞の形成が悪く、濾胞上皮細胞は、”核

／細胞”面積比は、高い値を示していた。このことは、核の大きさが変化せず一定であったと仮定すると、細胞質が小さくなったと解釈される。また、粗面小胞体は小胞体腔が狭く、“粗面小胞体／細胞質”面積比も減少しており、粗面小胞体の発達の遅延がみられた。このことは、粗面小胞体がタンパク合成に対して重要な役割をになっている（Plade、1975）ことや成体の濾胞上皮細胞において発達した粗面小胞体が特徴的であること（Fujita、1975）を考えると濾胞上皮細胞の発達・分化に遅延を引き起こしていることを示している。従って、この時期には、甲状腺が下垂体の支配下にあることが電子顕微鏡的な観察によっても明らかにされた。この下垂体除去後の濾胞上皮細胞の変化は、胎齢が進むにつれて著しく、胎齢20日および21日の下垂体除去胎仔では、細胞質に乏しく、微絨毛の発達も悪く、成体ラットの下垂体除去後の甲状腺における所見（Fujita and Suemasa、1968）に近似する所見が得られるほどであり、胎生末期においては、濾胞上皮細胞の発達・

分化の遅延のみならず機能的な低下像をも示していた。

Eguchiら（1980）は、甲状腺腫形成剤であるプロピルチオウラシル（PTU）を用いてこの胎生期の下垂体—甲状腺系のネガティブフィードバック機構の作動する時期を検索している。これによると、妊娠17日と18日（本研究における16日と17日に相当する。以下それぞれ1日ずれている）の母体にPTUを投与した場合には、胎仔の甲状腺腫発現はごくわずかであるが、妊娠18日と19日に投与すると胎仔の甲状腺は非常に大きくなり組織学的に見ても濾胞上皮細胞の肥大が起こり、明かな甲状腺腫が形成されていた。従ってこのことから、ラット胎仔の下垂体—甲状腺系のネガティブフィードバック機構もまた妊娠19日から20日（本研究における妊娠18日から19日に相当）には確立するという。

しかし一方、胎齢22日のラットの視床下部にTRHが存在するという報告（Barnea、1977）や、胎仔にTRHを投与すると、胎仔下垂体からTSHが放出されるので、胎仔の

視床下部は、胎仔の下垂体に対して機能を持つという報告 (D'Angelo and Wall, 1972; Kojima and Hershman, 1974) もあり、胎仔下垂体は、外来性の T R H に対して感受性を持っていることが示されている。しかし、本研究の電子顕微鏡による観察では、除脳 (下垂体は残っている) 胎仔の甲状腺濾胞上皮細胞と、対照胎仔の濾胞上皮細胞との間に形態学的な差異は全く認められなかった。つまり、脳があってもなくても、下垂体が存在すれば、甲状腺濾胞上皮細胞は形態学的に十分発達した状態を保ち得ることがわかる。つまり、胎生期では、胎齢 17 日ぐらいから甲状腺は下垂体の支配下にあるが、胎仔の下垂体の甲状腺刺激機能は胎仔の視床下部から独立して機能しているのである。

Jost と Geloso (1967) は、除脳 (視床下部除去の意味で下垂体はそのまま残っている) した胎仔と断頭 (脳を除去したばかりでなく下垂体を除去したことになる) した胎仔とでプロピルチオウラシルに対する感受性を比較した。それによれば、除脳胎仔では甲状腺腫

が生じ、ヨードの取り込みも増加するが、断頭胎仔では甲状腺腫が生じず、ヨードの取り込みも減少した。Eguchiら(1971)によれば、実験的に外脳症をおこさせた胎仔では、プロピルチオウラシルによって甲状腺腫が生じるが、断頭胎仔では、甲状腺腫が生じないという。また、Fukiishiら(1982)によれば、甲状腺ホルモンの合成に必要なパーオキシダーゼの活性もまた同様に、プロピルチオウラシル投与によって、除脳胎仔では対照胎仔と同様に上昇するが、断頭胎仔では上昇しないという。これらの報告はいずれも、本研究結果を支持するものであり、胎生期において、胎仔の下垂体—甲状腺系は、胎仔の視床下部の支配下にならないことが示唆された。

第 4 節 小 括

妊娠 16 日～19 日に子宮内胎仔の除脳（視床下部除去を意味する）あるいは下垂体除去を行い、2 日後の甲状腺濾胞上皮細胞の微細構造の変化を調べた。

胎齡 18 日の下垂体除去胎仔においては、対照胎仔と比べて甲状腺重量は減少し、濾胞上皮細胞の”核／細胞”面積比が増加し、”粗面小胞体／細胞質”面積比は減少し、濾胞上皮細胞の発達・分化の遅延が見られた。これらの所見は、すべての胎齡で認められた。また、胎齡 20 日と 21 日においては、濾胞上皮細胞は、扁平で細胞質に乏しく、微絨毛は短縮し、粗面小胞体は縮小し、機能的にも低下しているものが観察された。

除脳胎仔においては、すべての胎齡において対照胎仔と比べて、甲状腺重量、”核／細胞”面積比および”粗面小胞体／細胞質”面積比のすべてにおいて有意的な差は認められず、形態学的にも濾胞上皮細胞はほぼ同様の形態を示した。

以上の結果から、胎仔の下垂体 - 甲状腺系は、胎仔の視床下部による支配を受けていないことが示唆された。

図 - 35

胎齡 18 日の対照胎仔の頭部
矢状断

(× 30)

P ; 下垂体

図 - 36

胎齡 18 日の除脳胎仔の頭部
矢状断

(× 30)

P ; 下垂体

図 - 37

胎齡 18 日の除脳 + 下垂体除
去胎仔の頭部矢状断

(× 30)

脳とともに下垂体も同時
に除去されている。

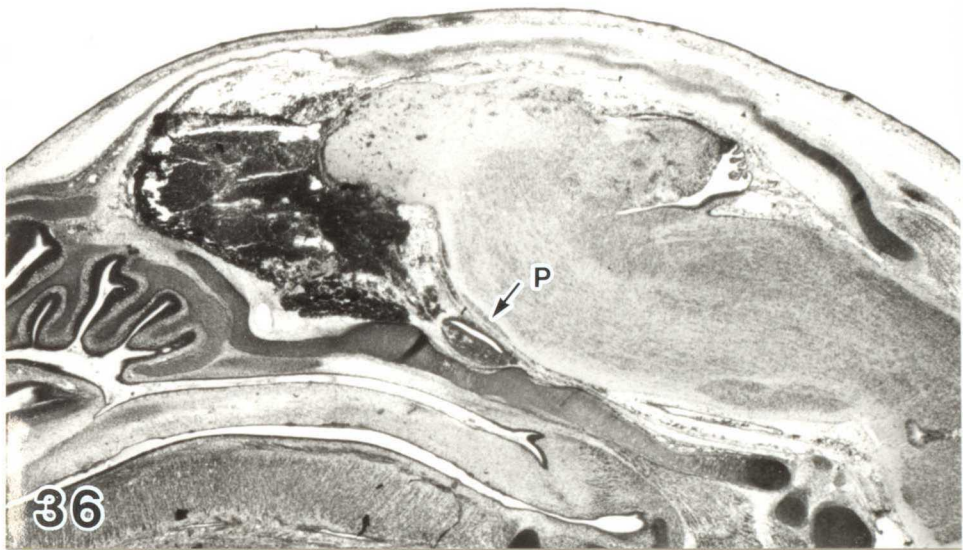
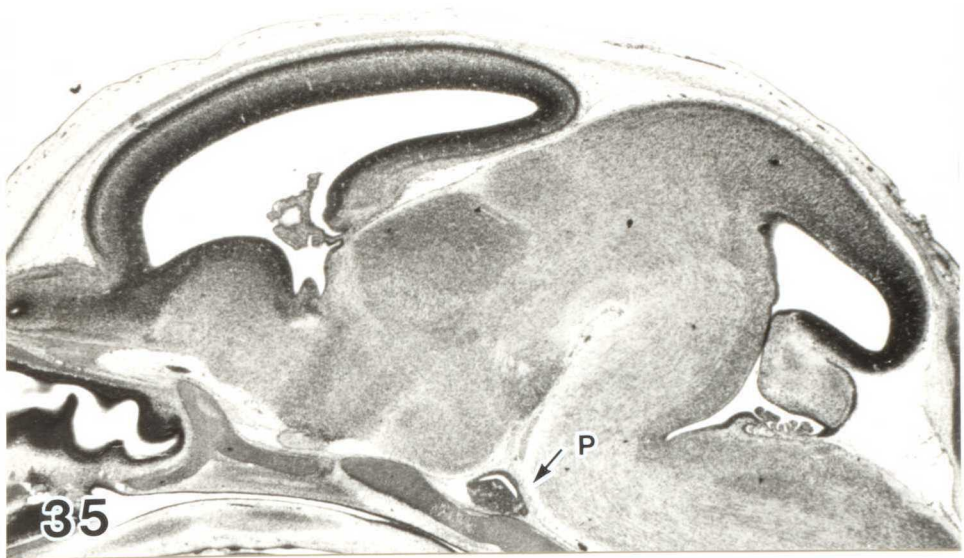


表-1 除脳胎仔、下垂体除去胎仔および対照胎仔の甲状腺左葉重量、
 "核/細胞"面積比および"粗面小胞体/細胞質"面積比の
 変化

Days at surgery	Days at autopsy	Group	No. of fetuses	Weight of left thyroid lobe (mg)	Nucleus Cell (%)	Rough endoplasmic reticulum Cytoplasm (%)	$\sin^{-1}\sqrt{\%}$
	16	C	6(3) ^{a)}	0.16±0.01	49.2±0.1	3.4	10.5±0.6
	17	C	6(3)	0.20±0.01	45.4±1.2	5.5	13.5±0.2
16	18	C	6(5)	0.27±0.01	44.2±0.7	7.4	15.7±0.2
16	18	E	6(5)	0.27±0.01	45.6±1.1	7.5	15.9±0.3
16	18	C	6(6)	0.26±0.01	42.7±1.0	7.6	16.0±0.2
16	18	H	6(6)	0.17±0.01*	50.1±2.0*	4.4	12.1±0.3*
17	19	C	6(4)	0.32±0.01	39.4±1.4	12.3	20.5±0.1
17	19	E	6(4)	0.31±0.01	42.9±1.5	12.2	20.4±0.3
17	19	C	6(5)	0.31±0.01	41.1±1.6	12.5	30.7±0.2
17	19	H	6(5)	0.23±0.02*	48.7±1.2*	6.9	15.2±0.4*
18	20	C	6(3)	0.39±0.01	37.1±2.6	22.6	28.3±0.4
18	20	E	6(3)	0.38±0.02	37.3±0.9	22.4	28.2±0.3
18	20	C	6(4)	0.40±0.01	38.0±2.6	22.5	28.3±0.4
18	20	H	6(4)	0.25±0.02*	45.3±1.3*	9.7	18.1±0.5*
19	21	C	6(3)	0.51±0.02	33.5±0.6	26.2	30.7±0.7
19	21	E	6(3)	0.48±0.04	34.1±1.1	24.6	29.7±0.4
19	21	C	6(3)	0.52±0.02	33.6±1.1	26.1	31.1±0.8
19	21	H	6(3)	0.33±0.01*	46.2±0.2*	14.3	22.2±0.4*

^{a)} ; 母体数

C ; 対照群、E ; 除脳群、H ; 下垂体除去群

* ; 同胎齢他のグループと P < 0.05 で有意差あり

図一38 除脳胎仔、下垂体除去胎仔および対照胎仔の
甲状腺左葉重量の変化

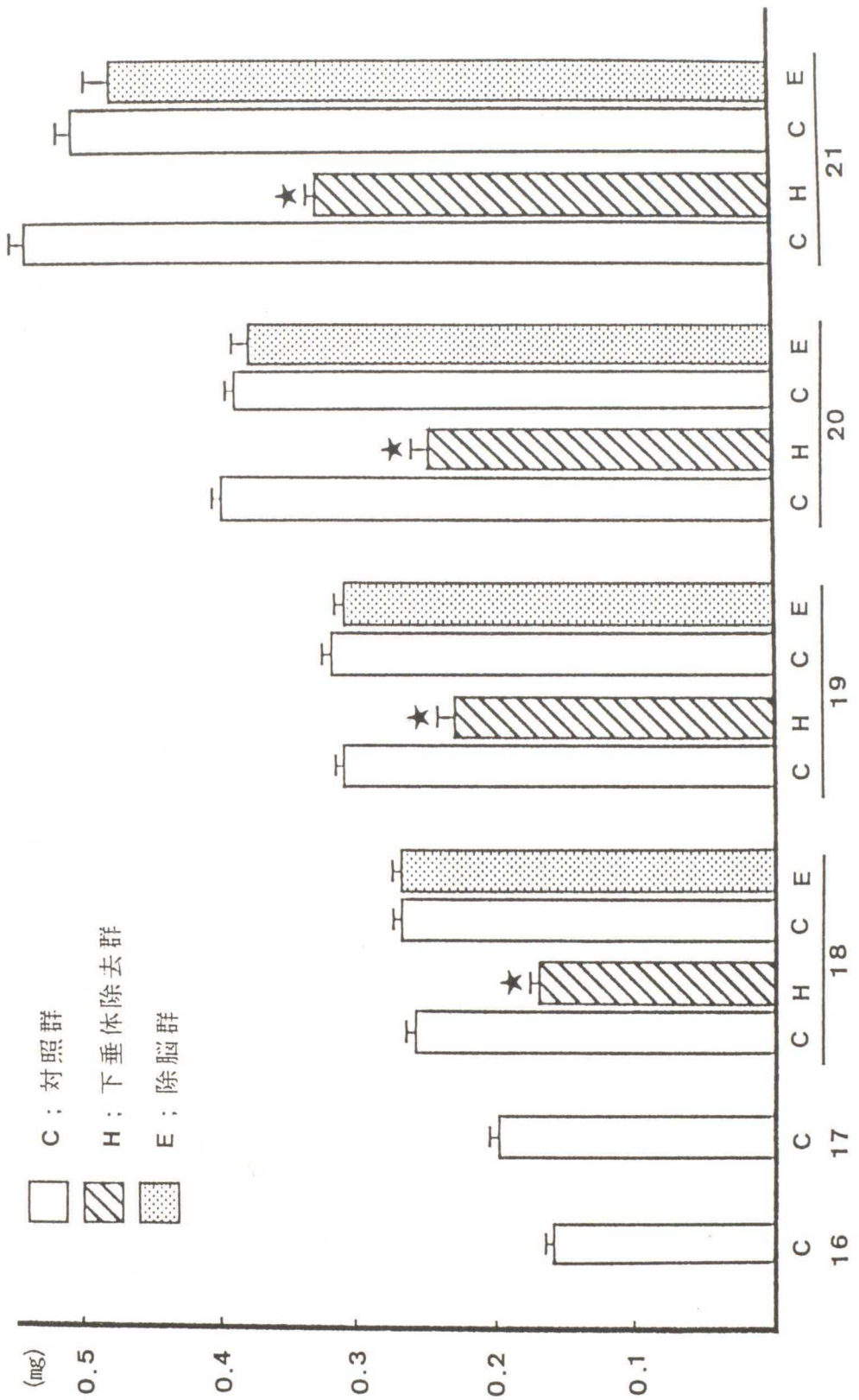


図-39 除脳胎仔、下垂体除去胎仔および対照胎仔の
 "核/細胞"面積比の変化

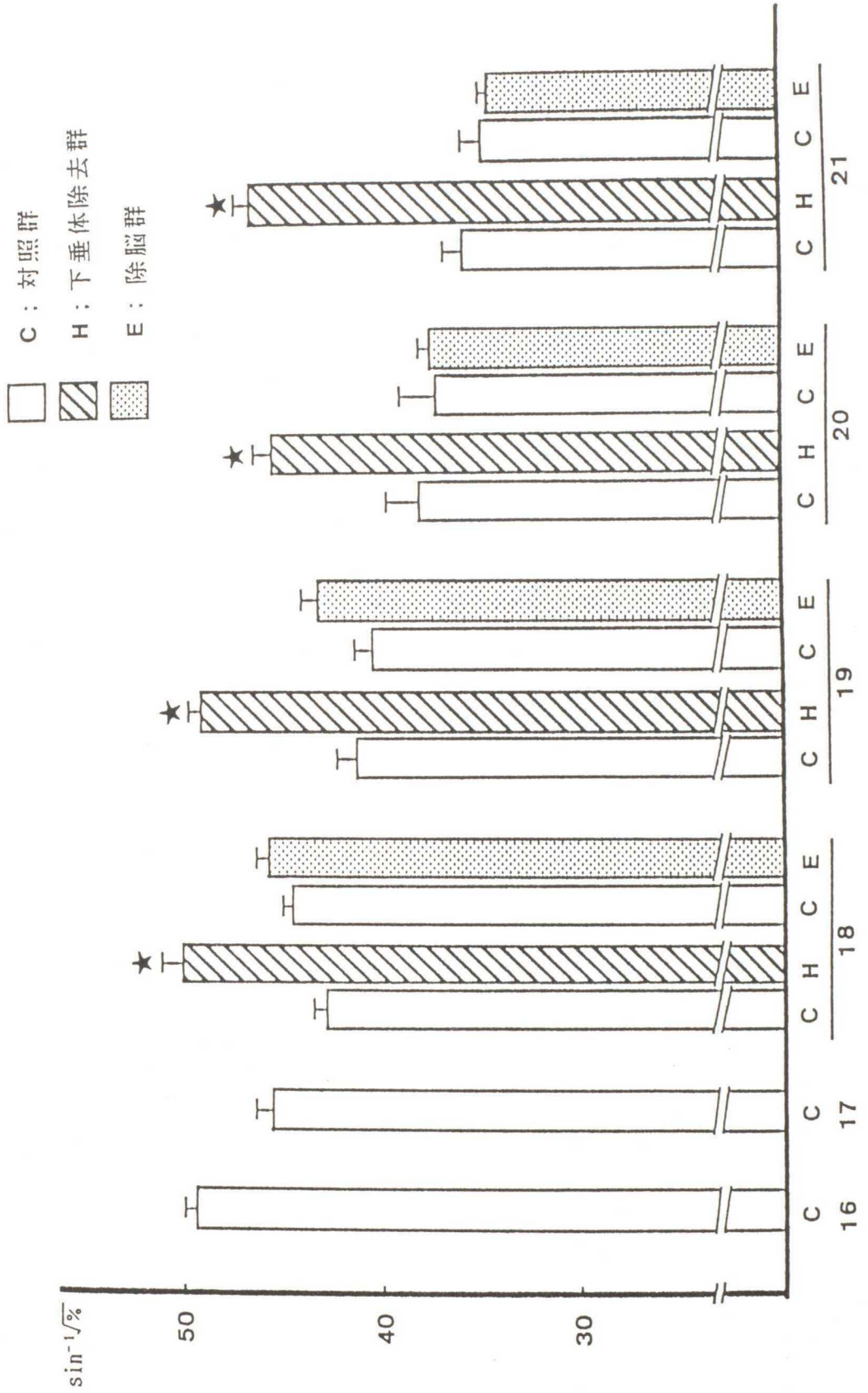


図-40 除脳胎仔、下垂体除去胎仔および対照胎仔の
 "粗面小胞体/細胞質"面積比の変化

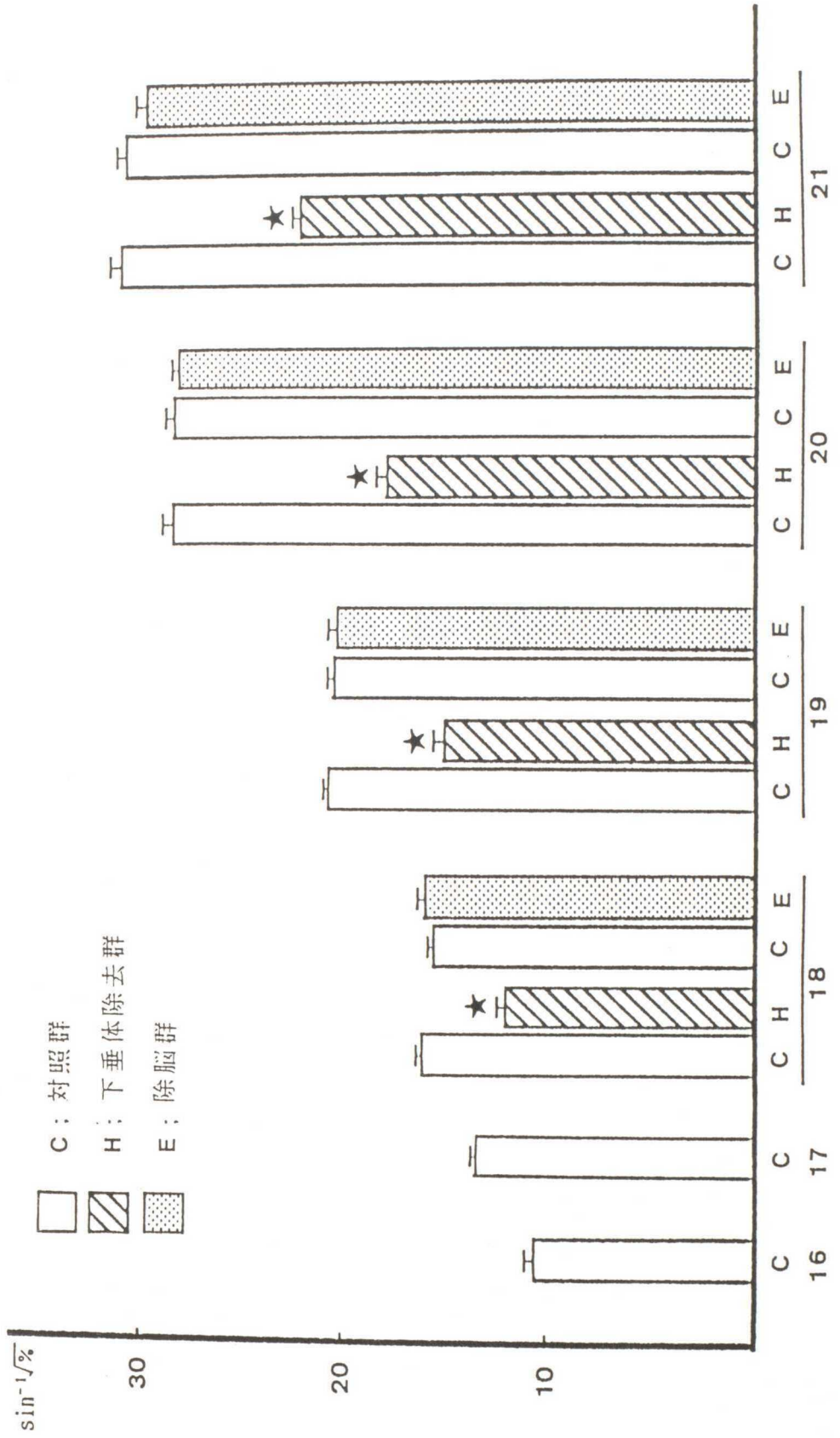


図 - 41

胎 齡 16 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

矢 印 ; 微 絨 毛

図 - 42

胎 齡 16 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 41 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴ ル ジ 装 置

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体

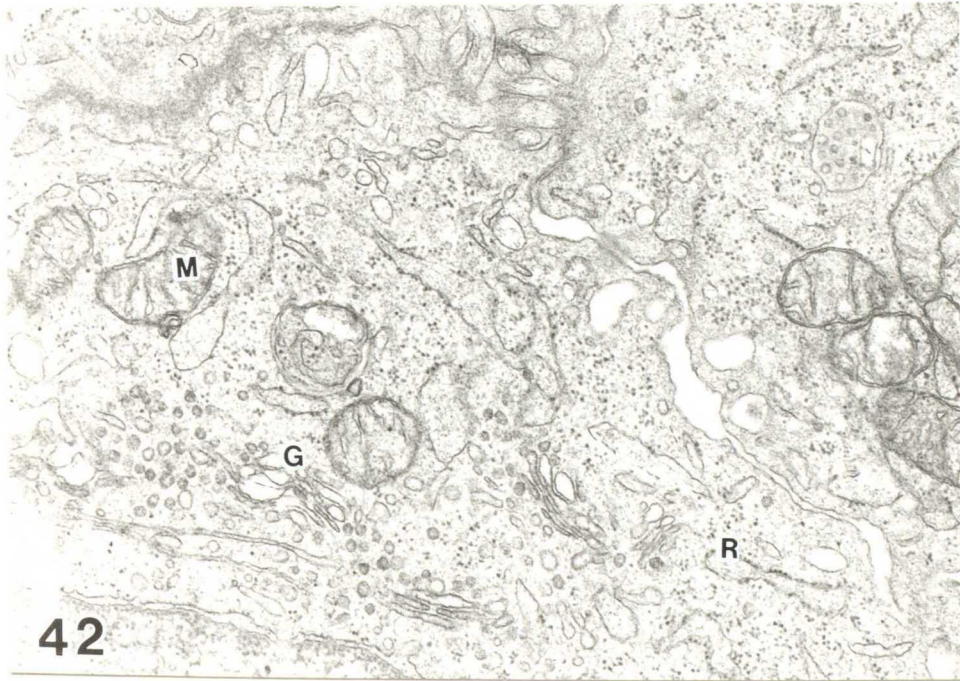
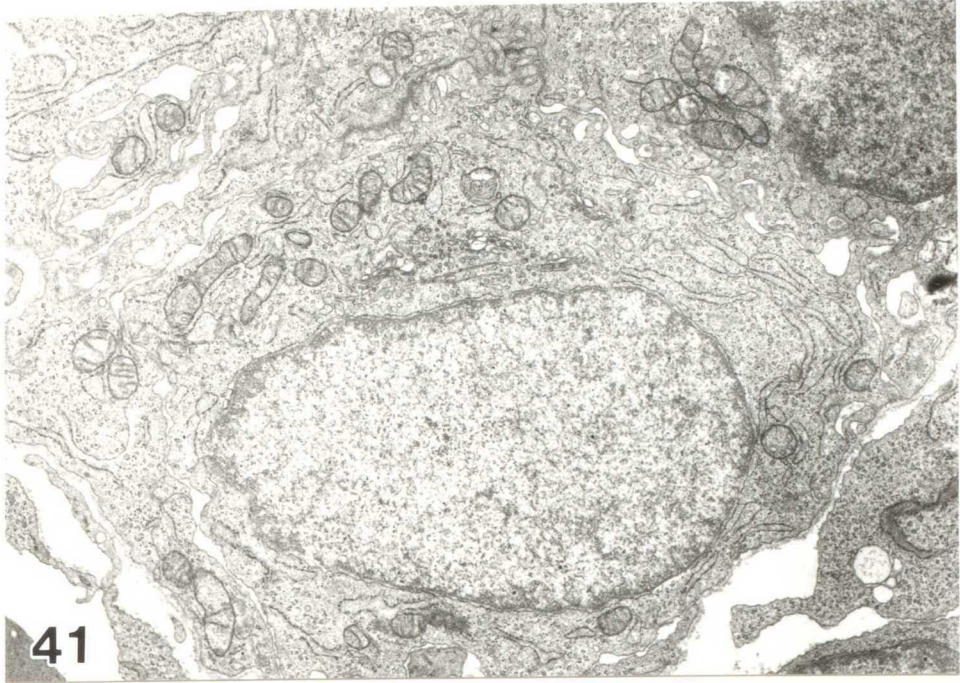


図 - 43

胎 齡 17 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

* ; コロイドを蓄積した濾胞腔

図 - 44

胎 齡 17 日 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 43 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

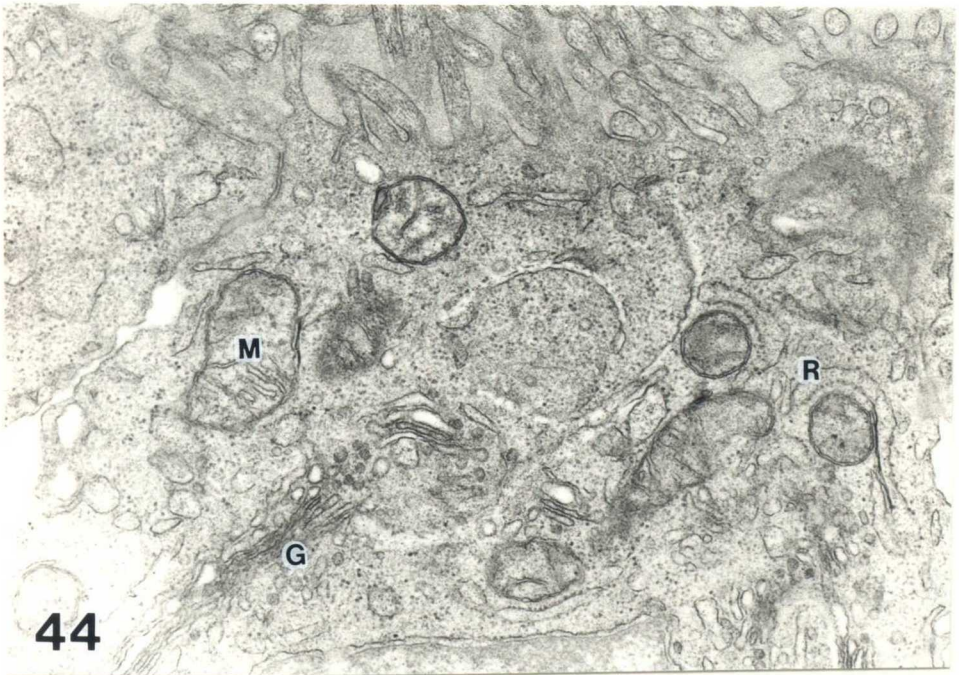
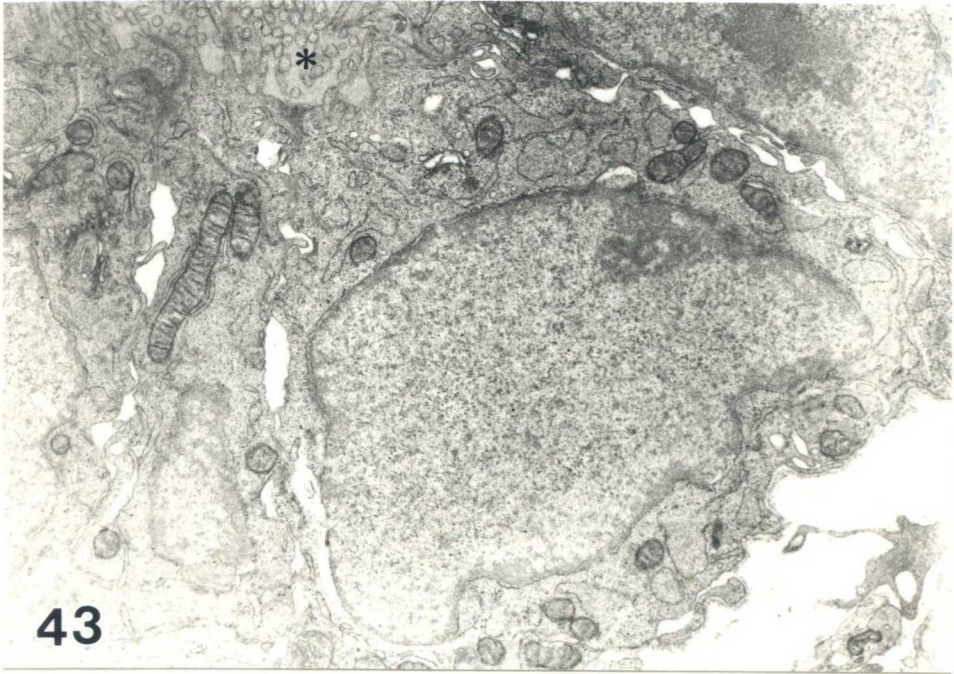


図 - 45

胎齡 18 日の対照胎仔の濾胞
上皮細胞

(× 7,500)

図 - 46

胎齡 18 日の対照胎仔の濾胞
上皮細胞

(図 - 45 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

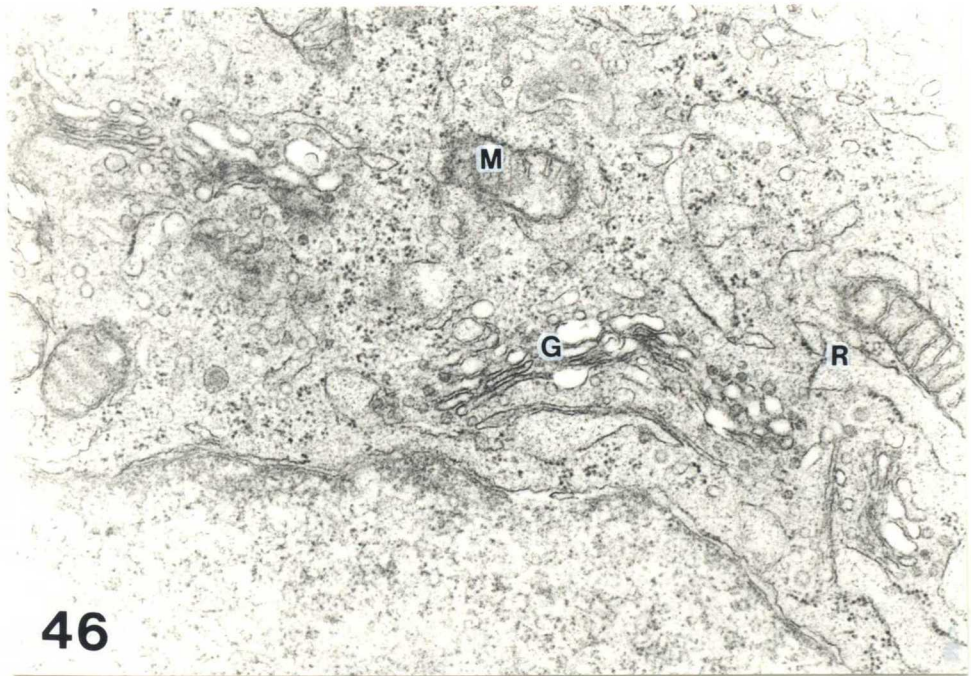
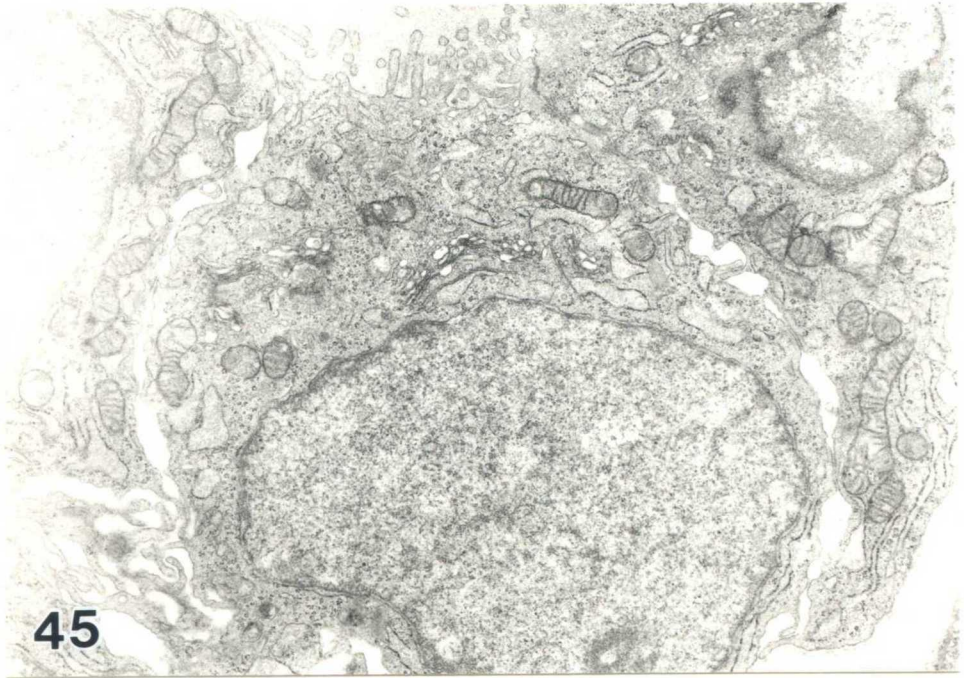


図 - 47

胎 齡 18 日 の 除 腦 胎 仔 の 瀧 胞
上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 48

胎 齡 18 日 の 除 腦 胎 仔 の 瀧 胞
上 皮 細 胞

(図 - 45 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

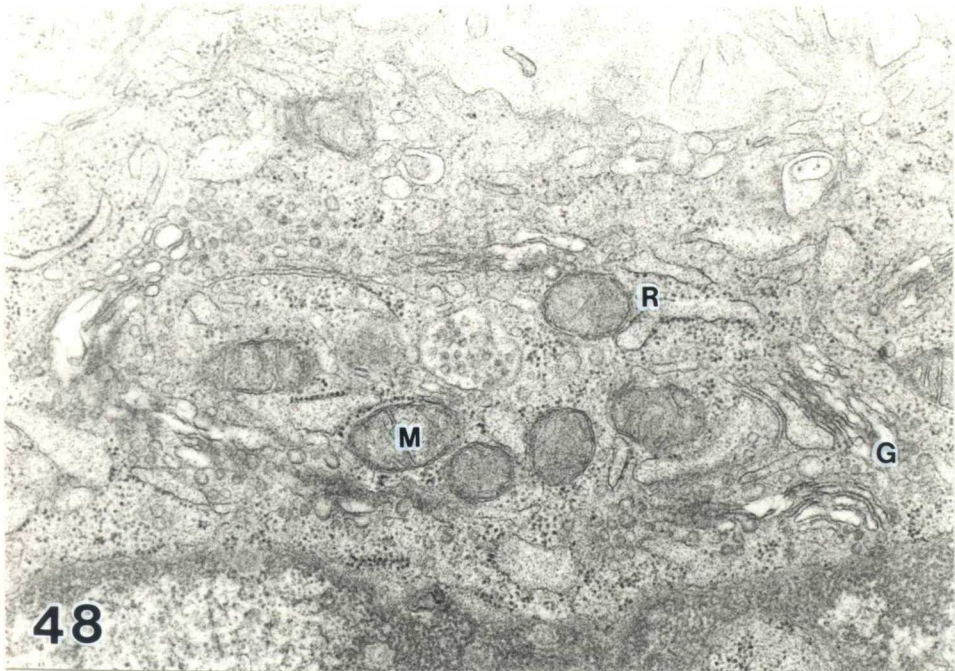
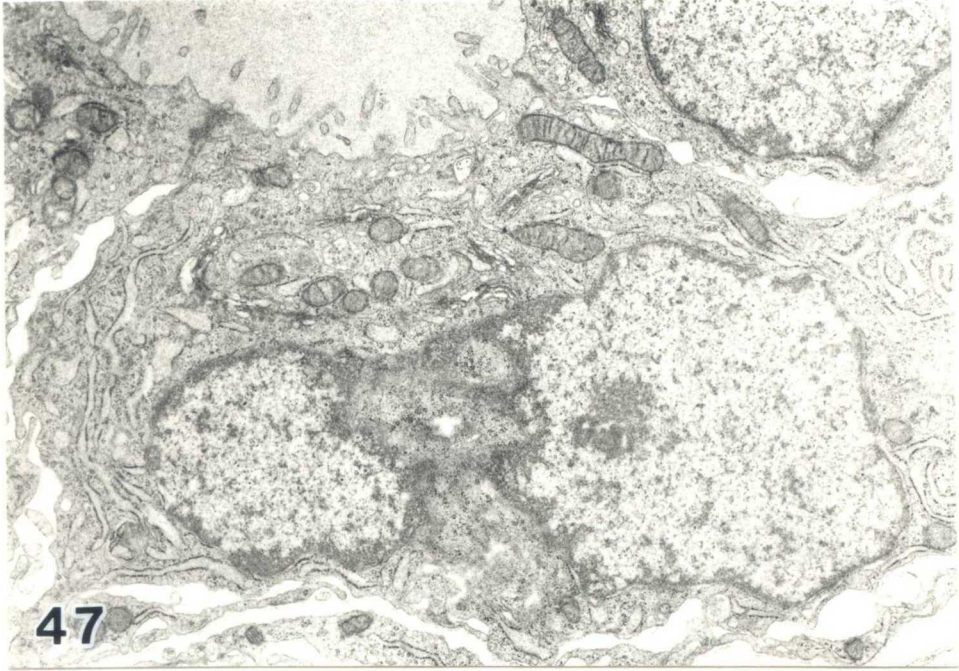


図 - 49

胎齡 18日 の 下 垂 体 除 去 胎 仔
の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

* ; 形 成 の 悪 い 濾 胞 腔

図 - 50

胎齡 18日 の 下 垂 体 除 去 胎 仔
の 濾 胞 上 皮 細 胞

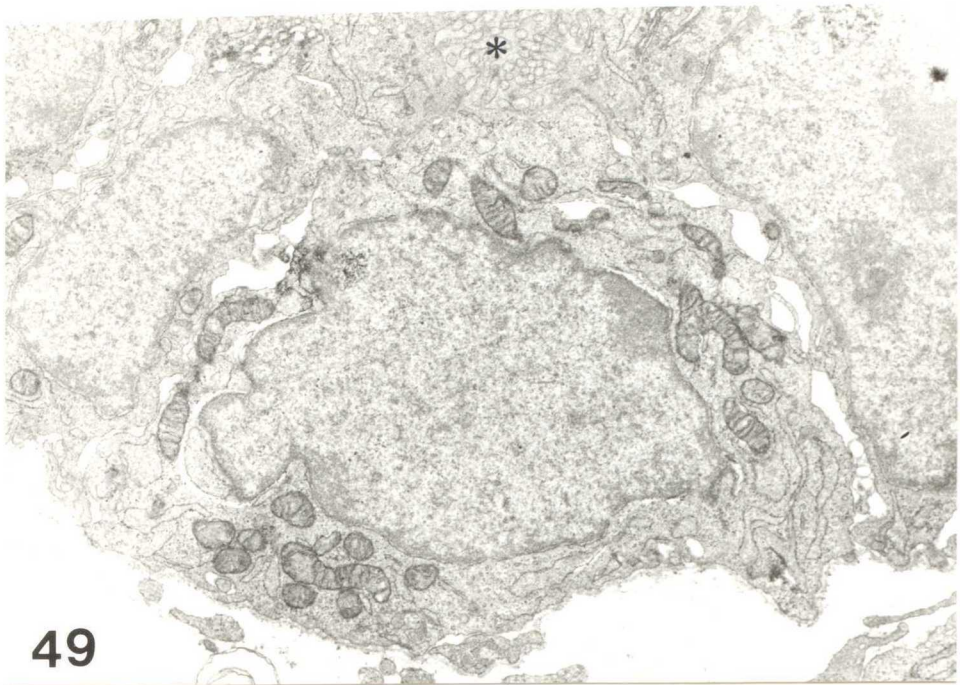
(図 - 49 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

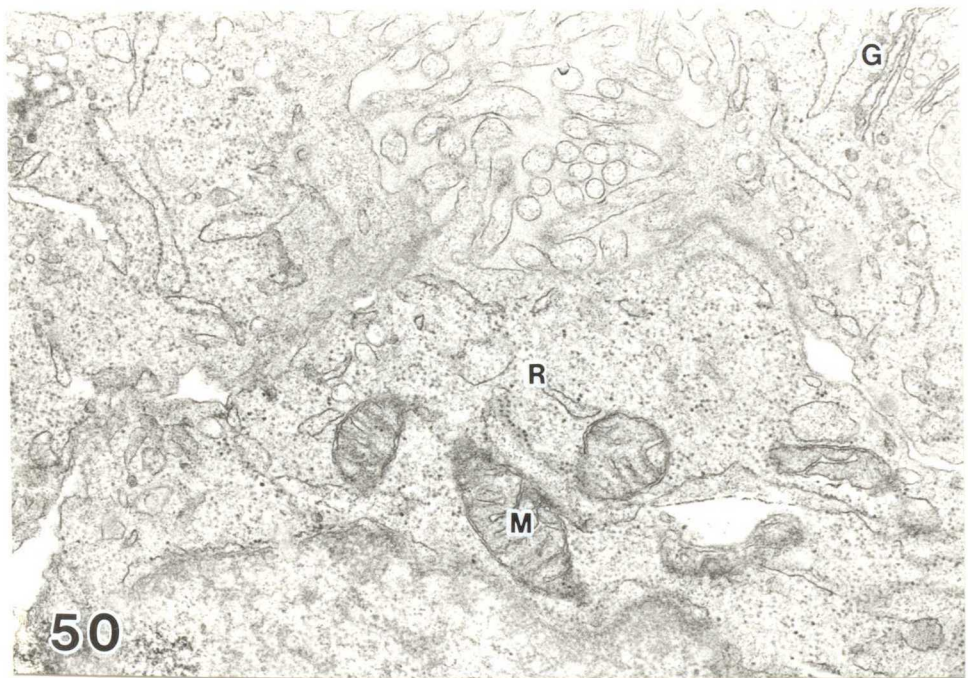
G ; ゴ ル ジ 装 置

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体



49



50

図 - 51

胎 齡 19 日 の 対 照 胎 仔 の 濾 胞
上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 52

胎 齡 19 日 の 対 照 胎 仔 の 濾 胞
上 皮 細 胞

(図 - 51 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

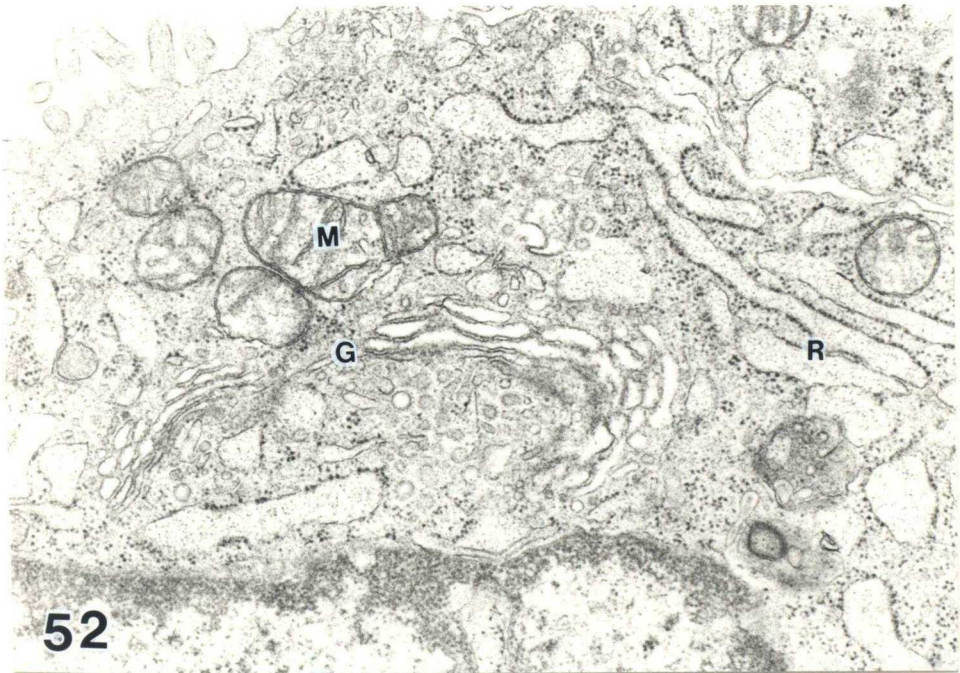
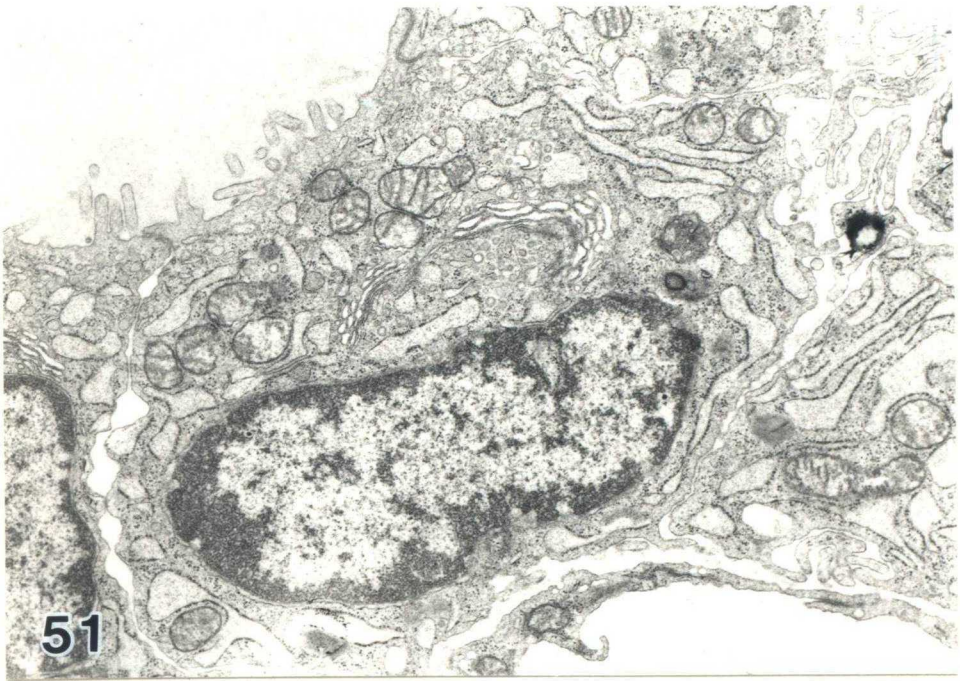


図 - 53

胎齡 19日 の 除 脳 胎 仔 の 濾 胞
上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 54

胎 齡 19日 の 除 脳 胎 仔 の 濾 胞
上 皮 細 胞

(図 - 53 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴ ル ジ 装 置

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体

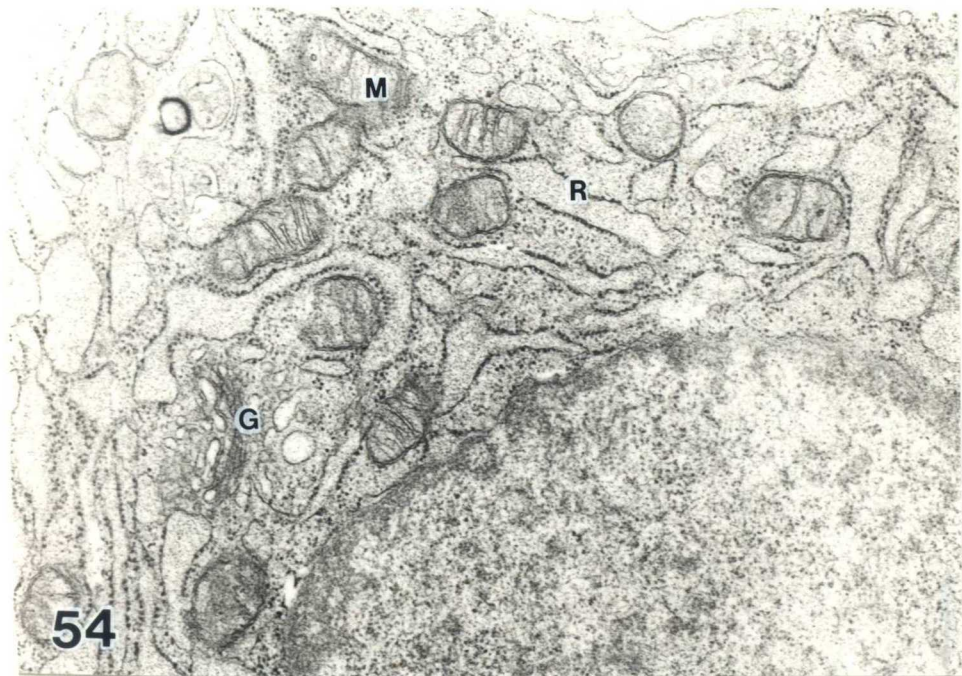
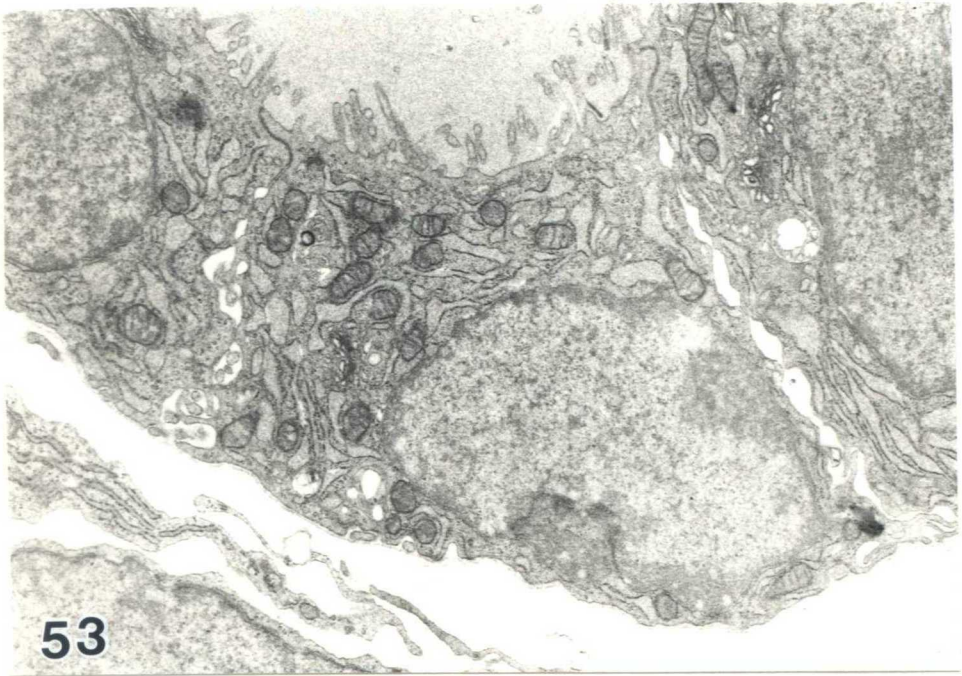


図 - 55

胎 齡 19日 の 下 垂 体 除 去 胎 仔
の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 56

胎 齡 19日 の 下 垂 体 除 去 胎 仔
の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 55 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴ ル ジ 装 置

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体

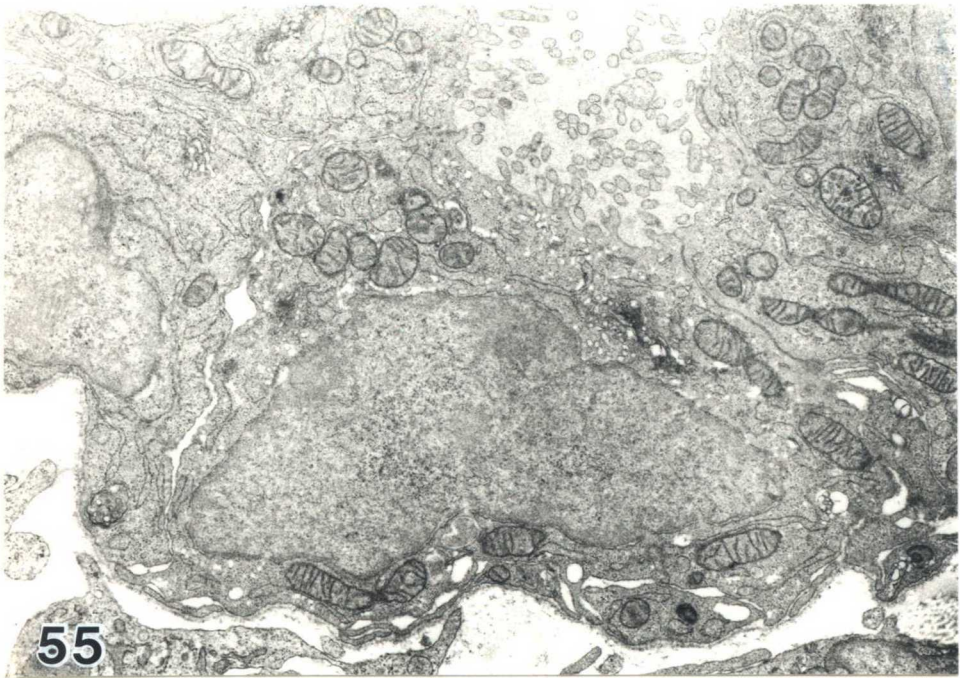


図 - 57

胎齡 20 日の対照胎仔の濾胞
上皮細胞

(× 7,500)

図 - 58

胎齡 20 日の対照胎仔の濾胞
上皮細胞

(図 - 57 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

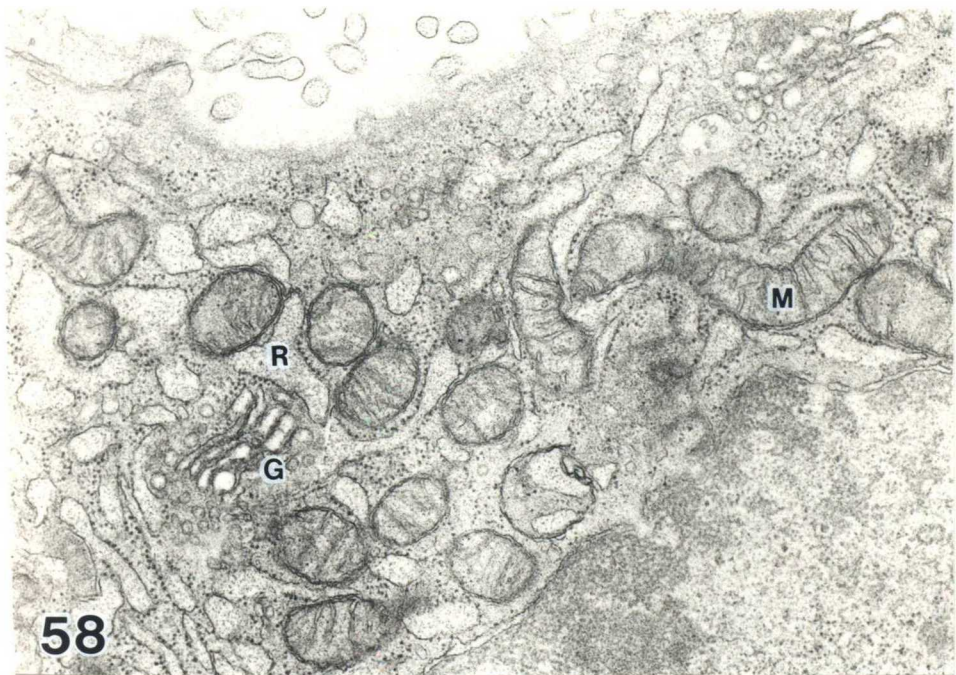
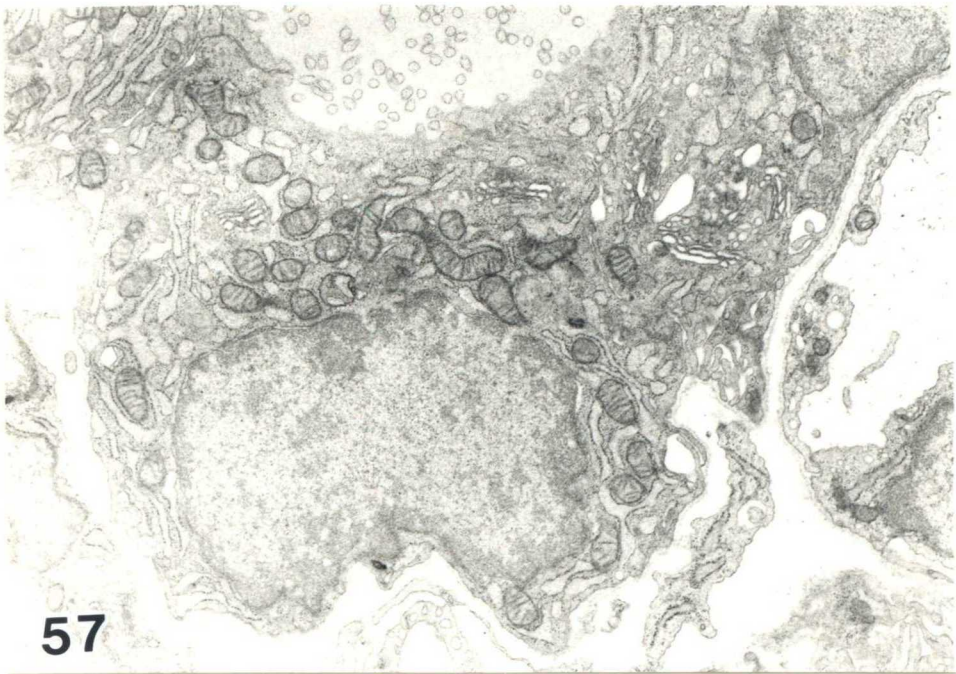


図 - 59

胎齡 20 日の除脳胎仔の濾胞
上皮細胞

(× 7,500)

図 - 60

胎齡 20 日の除脳胎仔の濾胞
上皮細胞

(図 - 59 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

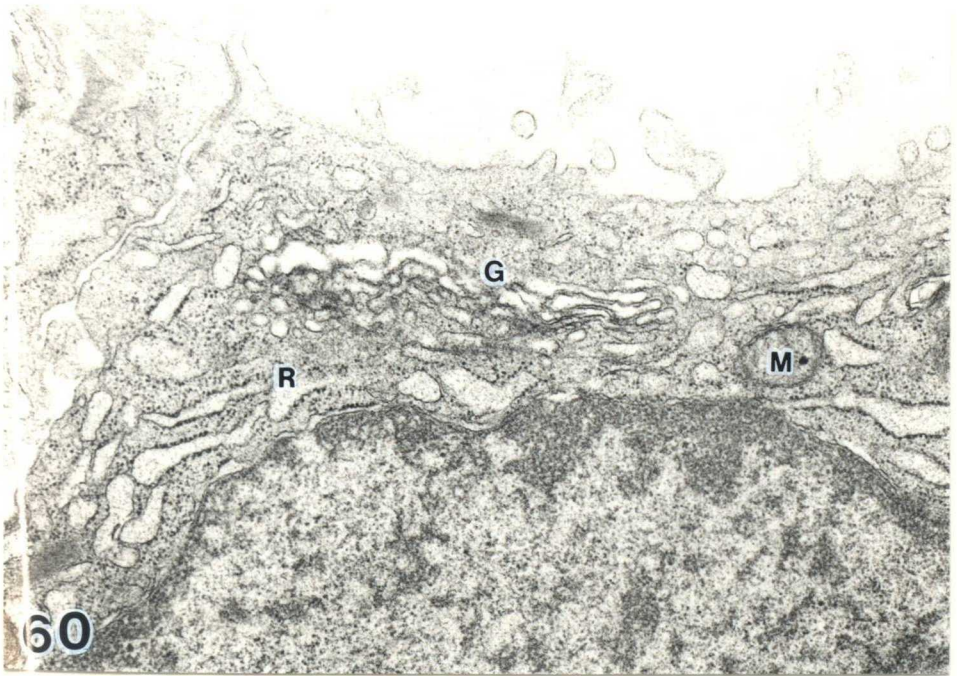
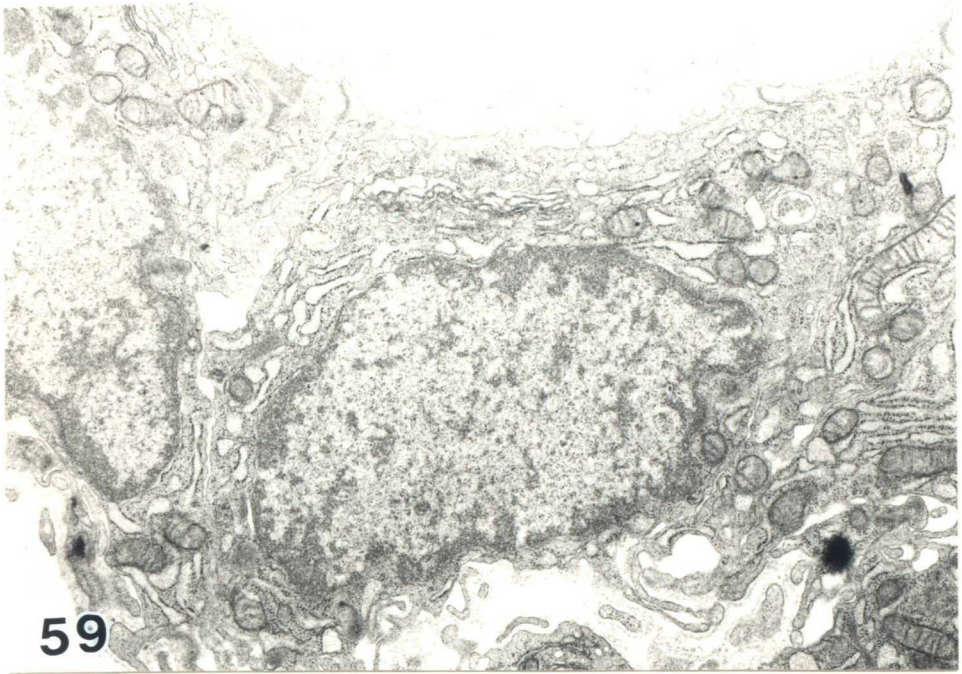


図 - 61

胎齡 20 日の下垂体除去胎仔
の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

矢印 ; 微絨毛

図 - 62

胎齡 20 日の下垂体除去胎仔
の濾胞上皮細胞

(図 - 61 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

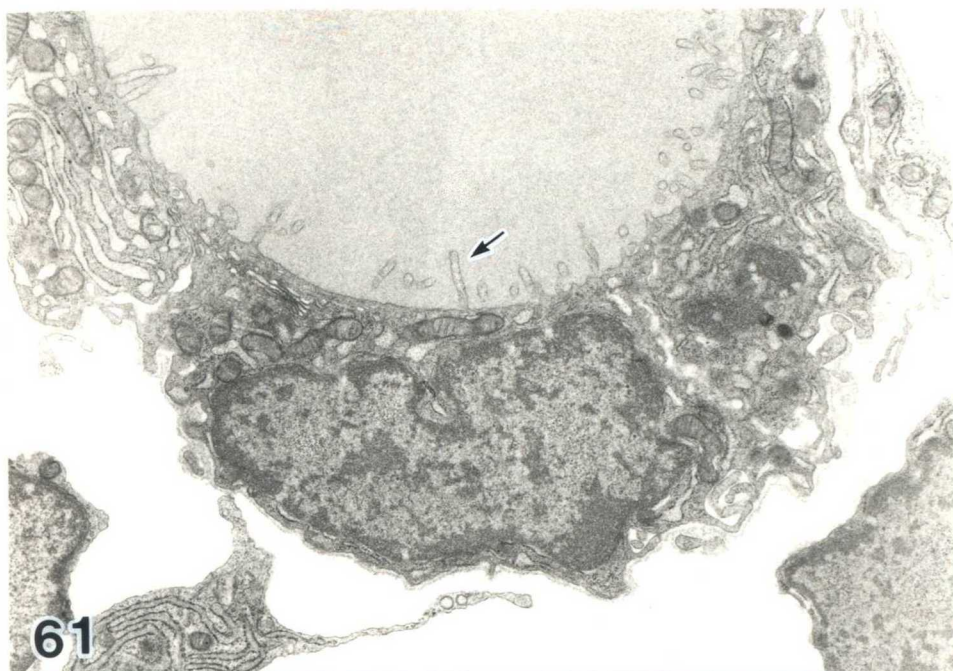


図 - 63

胎 齡 21 日 の 対 照 胎 仔 の 瀧 胞
上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 64

胎 齡 21 日 の 対 照 胎 仔 の 瀧 胞
上 皮 細 胞

(図 - 63 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

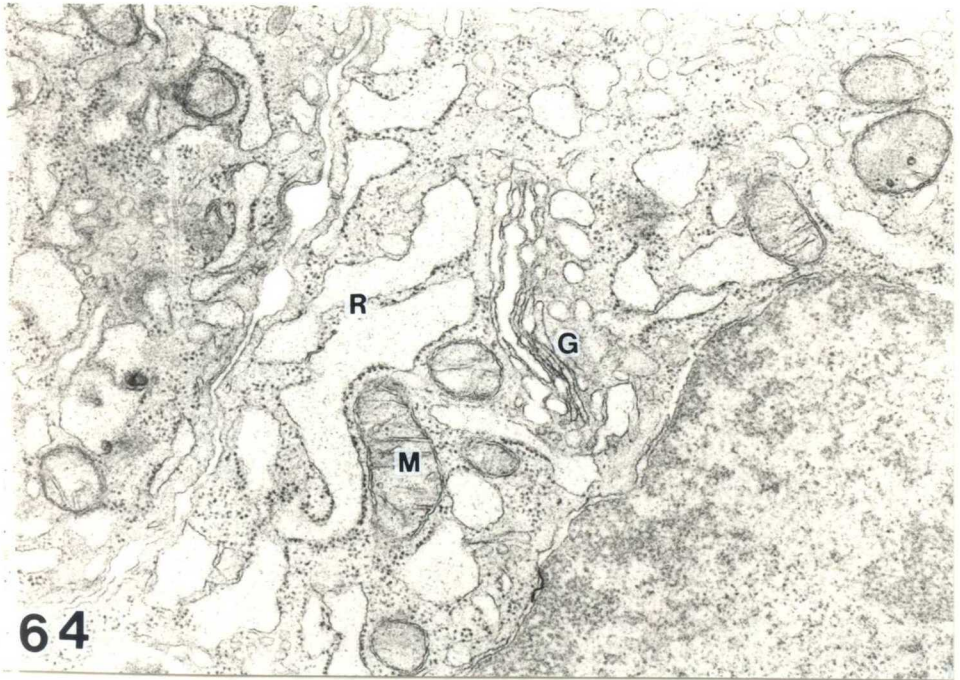
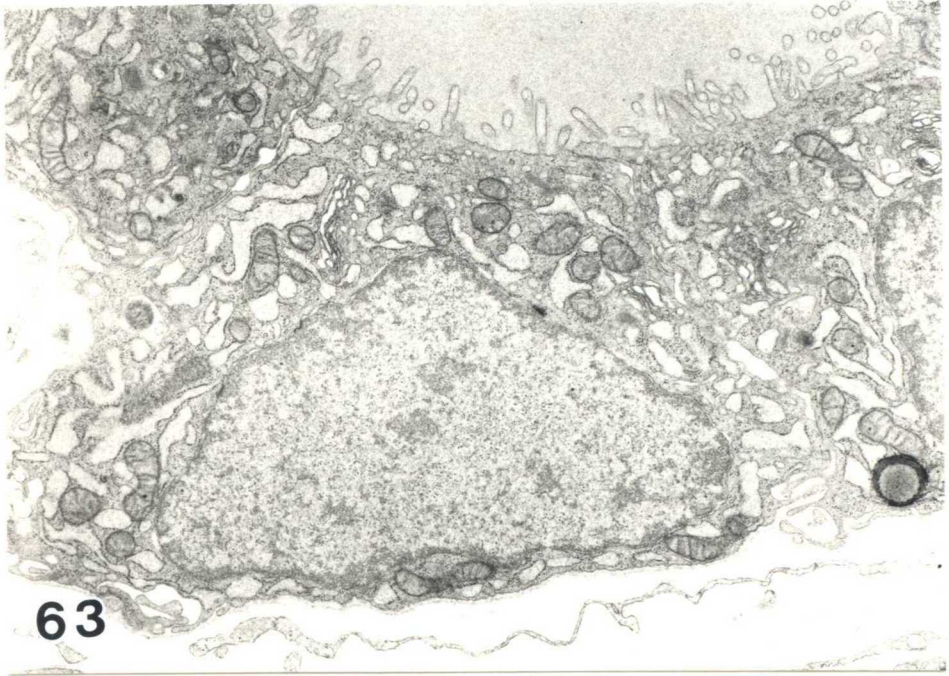


図 - 65

胎 齡 21日 の 除 腦 胎 仔 の 濾 胞
上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 66

胎 齡 21日 の 除 腦 胎 仔 の 濾 胞
上 皮 細 胞

(図 - 65 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

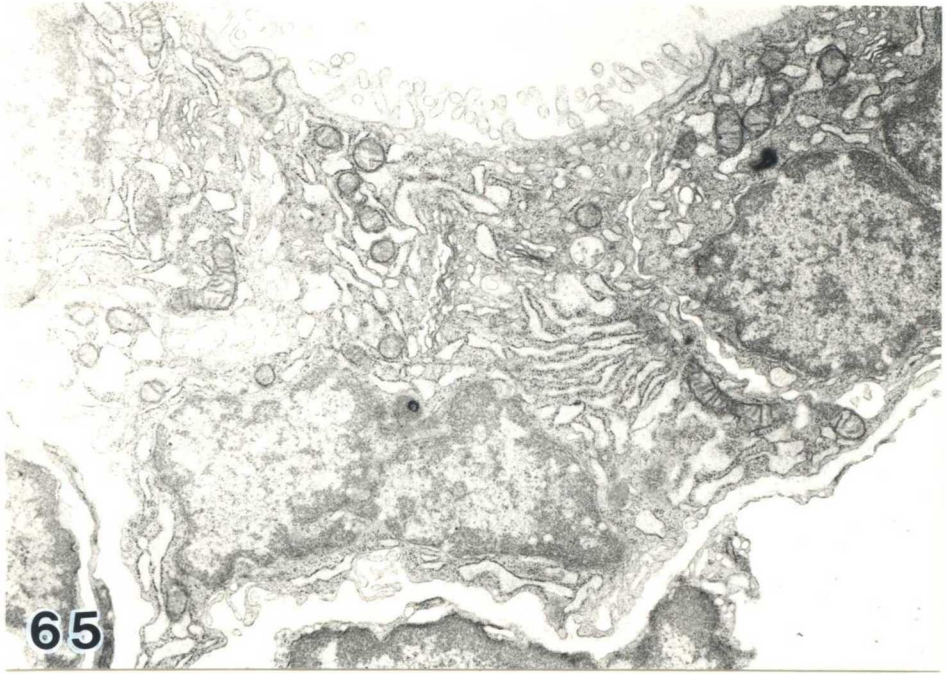


図 - 67

胎齡 21日 の 下 垂 体 除 去 胎 仔
の 濾 胞 上 皮 細 胞
(× 7,500)

矢 印 ; 微 絨 毛

図 - 68

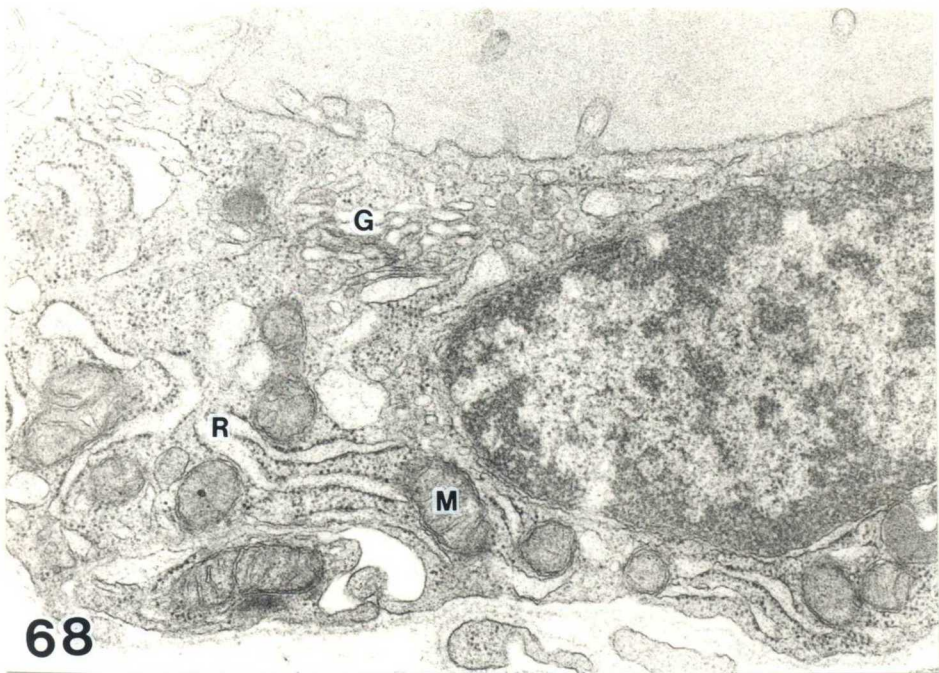
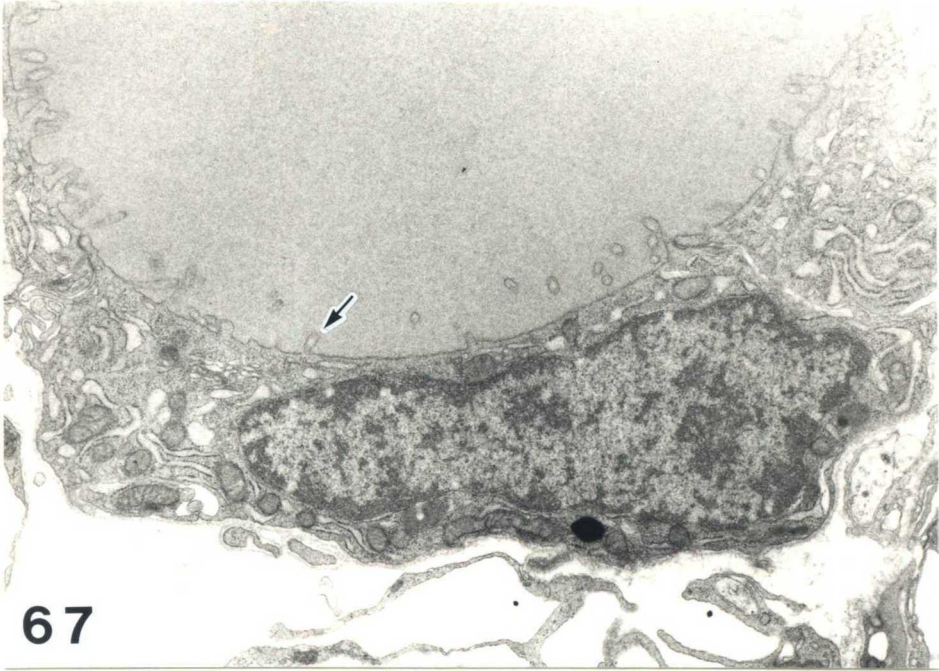
胎齡 21日 の 下 垂 体 除 去 胎 仔
の 濾 胞 上 皮 細 胞
(図 - 67 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴ ル ジ 装 置

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体



第 3 章 母体プロピルチオウラシル 投与後のラット除脳または 下垂体除去胎仔の甲状腺の 変化

第 2 章において、胎仔の甲状腺は、胎仔の下垂体の支配下にあるが、この下垂体 - 甲状腺系は胎仔の視床下部から独立して機能していることを述べた。Eguchi と Morikawa (1966) は、胎齢 20 日 (本研究の胎齢 19 日に相当) の胎仔の甲状腺片葉を除去すると 2 日後、残した葉体積と体重との比は、大きくなり、濾胞上皮細胞の高さは、高くなると報告した。このことは、甲状腺の片葉を除去することにより血中甲状腺ホルモン量が減少し、残した葉が代償性に肥大したことを意味しており、胎生末期にすでに下垂体 - 甲状腺系のネガティブフィードバック機構が確立していることを示している。また、Eguchi ら (1980) は、抗甲状腺作用のあるプロピルチオウラシル (PTU) を用いて、このネガティブフィード

バック機構の確立する時期について報告している。これによると、妊娠17日と18日（本研究の妊娠16日と17日に相当）にPTUを投与し、19日に剖検した妊娠ラットの胎仔には、甲状腺の肥大は認められなかったが、18日と19日にPTUを投与し、20日に剖検した妊娠ラットの胎仔の甲状腺は、重量においても組織像においても有意的な肥大を示していた。この結果から、胎仔の下垂体—甲状腺系のネガティブフィードバック機構は、胎齢18日ころから19日ころには確立していることを示している。しかし、PTUを投与した母体の除脳胎仔においても、無処置胎仔と同様の甲状腺腫がひきおこされる（JostとGeloso、1967）ことから、胎仔の下垂体—甲状腺系のネガティブフィードバック機構に対しても、視床下部は関与していないといわれている。しかし、これらの報告は、甲状腺の重量や組織学的変化、または甲状腺のヨード摂取量の変化を観察したもので、細胞の微細構造の変化を観察した報告はない。

そこで、本章においては、母体にPTUを

投与した後の、除脳胎仔および下垂体除去胎仔の甲状腺を、電子顕微鏡を用いて、甲状腺濾胞上皮細胞の微細構造の変化を観察することを目的とした。

第 1 節 材 料 と 方 法

1) 使 用 動 物

本実験において用いた動物は、第 1 章で用いた物と同様である。

妊娠 19 日に、母体をエーテル麻酔下で、胎仔の除脳手術（視床下部除去を意味する）または半断頭手術（下顎は残して断頭することで除脳 + 下垂体除去を意味する）を行った。半断頭手術は Hwang と Wells (1959) の方法によって行った。PTU の母体への投与は、胎仔の手術を行った妊娠 19 日と妊娠 20 日の 2 回行い、生理的食塩水 1 ml に懸濁した PTU 40 mg を胃ゾンデを用いて経口投与した。また、同様に母体に生理的食塩水 1 ml を投与したグループをも設けた。剖検は、妊娠 21 日に行った。PTU を投与したグループ、生理的食塩水を投与したグループともに、手術胎仔の対照胎仔として、手術胎仔と同腹の同性かつ同数の無処置胎仔を用いた。剖検の際、甲状腺左葉の重量を測定した後、光学顕微鏡用の試料

に供した。右葉は、電子顕微鏡用試料に供した。また、除脳胎仔は手術が完全であるかどうかを確かめるため、頭部をブアン液固定後、パラプラスチック包埋し、5 μm の連続切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色を施し光学顕微鏡で観察した。

2) 組織的観察方法および組織学的計測法

甲状腺左葉は、ブアン液に固定した。固定後、常法により、アルコール脱水し、パラプラスチックに包埋し、4 μm の連続切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色を施し光学顕微鏡により、組織学的観察を行った。

3) 電子顕微鏡的観察方法および電子顕微鏡的計測方法

甲状腺右葉は、2.5%グルタールアルデヒド(0.2Mカコジル酸緩衝液、pH 7.4に溶解)で2時間固定後、0.2Mカコジル酸緩衝液、pH 7.4でよく洗浄し、2%四酸化オスミウムによ

って、1時間後固定した。その後、同じ緩衝液でよく洗浄し、常法に従ってアルコール脱水した後、Epon 812 (TAAB社) に包埋した。固定および脱水の操作は、4℃の下で行った。超薄切片を作成する前に、まず、0.5~1.0 μ mの厚切切片を作成し、メチレンブルー加温染色を施した後、光学顕微鏡で観察場所を確認した。その部位の500~900 \AA の超薄切片を作成した。超薄切片の作成は、JUM-7型ミクロトームで行った。超薄切片は、酢酸ウラニルとクエン酸鉛によって、二重染色を施し、電子顕微鏡 (JEM-100CX) で観察した。

細胞の電子顕微鏡的变化の計測指標として甲状腺濾胞上皮細胞の”核/細胞”面積比および”粗面小胞体/細胞質”面積比を第2章と同様の方法で測定した。面積比は、百分率で表した。本実験においては、”核/細胞”面積比および”粗面小胞体/細胞質”面積比の両方を、百分率をそのアークサインに変換した。

4) 統計学的解析方法

得られたデータは、平均値と標準誤差で表し、その解析は、Duncan の New Multiple Range Test を用いて行った。

第 2 節 実験成績

本実験で得られたデータは、すべて表 - 2 に示した。

1) 甲状腺左葉重量の変化について

甲状腺左葉重量の変化は、別に図 - 69にも示した。

甲状腺左葉重量は、PTUを投与した母体の対照胎仔と除脳胎仔において、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、有意的に高い値を示した。また、この両群間には、有意的な差は認められなかった。しかし、PTUを投与した母体の下垂体除去胎仔においては、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、有意的に低い値を示した。また、生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔と比べて、有意的な差を示さなかった。生理的食塩水を投与した母体の除脳胎仔においては、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、有意的な差を示さなかった。生

理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔においては、生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔と比べて、有意的に低い値を示した。

2) 電子顕微鏡的計測結果

2-1) "核/細胞"面積比

"核/細胞"面積比の変化は、別に図-70にも示した。

"核/細胞"面積比は、PTUを投与した母体の対照胎仔と除脳胎仔において、生理的食水を投与した母体の対照胎仔と比べて、有意的に低い値を示した。また、この両群間には有意的な差は認められなかった。しかし、PTUを投与した母体の下垂体除去胎仔においては、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、有意的に高い値を示した。また生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔と比べて、有意的な差を示さなかった。生理的食塩水を投与した母体の除脳胎仔にお

いては、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、有意的な差を示さなかった。生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔においては、生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔と比べて、有意的に高い値を示した。

2 - 1) "粗面小胞体 / 細胞質" 面積比

"粗面小胞体 / 細胞質" 面積比の変化は、別に図 - 71にも示した。

"粗面小胞体 / 細胞質" 面積比は、PTUを投与した母体の対照胎仔と除脳胎仔において、生理的食水を投与した母体の対照胎仔と比べて、有意的に高い値を示した。また、この両群間には有意的な差は認められなかった。しかし、PTUを投与した母体の下垂体除去胎仔においては、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、有意的に低い値を示した。また生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔と比べて、有意的な差を示さなかった。生理的食塩水を投与した母体の除脳

胎仔においては、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、有意的な差を示さなかった。生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔においては、生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔と比べて、有意的に低い値を示した。

3) 光学顕微鏡による観察結果

生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔の甲状腺は、コロイドの蓄積量には差はあるもののコロイドを蓄積した濾胞が認められた。濾胞上皮細胞は、円形または卵円形の核を基底側にもつものであった(図-72)。生理的食塩水を投与した母体の除脳胎仔の甲状腺は、対照胎仔とほぼ同様な形態を示していた(図-73)。生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔の甲状腺は、対照胎仔のものとは比べてコロイドの蓄積量が減少し、濾胞も小さくなっていた。濾胞上皮細胞は、対照胎仔と比べてその高さを減少していた(図-74)。PTUを投与した母体の対照胎仔の甲状腺は

生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、コロイドの蓄積量は減少し濾胞腔を著しく狭くしていた。濾胞上皮細胞は生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて肥大しておりその高さも高くなり甲状腺腫の様相を呈していた（図-75）。PTUを投与した母体の除脳胎仔の甲状腺はPTUを投与した母体の対照胎仔とほぼ同様な形態を示し甲状腺腫の様相を呈していた（図-76）。PTUを投与した母体の下垂体除去胎仔の甲状腺は、濾胞腔にコロイドを蓄えており、生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔とほぼ同様な形態を示した（図-77）。

4) 電子顕微鏡による観察結果

生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔の甲状腺は、濾胞腔にコロイドを蓄えており、濾胞上皮細胞は、発達した微絨毛を濾胞腔に伸ばし、核は、基底側に位置していた。その細胞質には、ミトコンドリア、ゴルジ装置および粗面小胞体などの細胞内小器官が認めら

れた。特に、粗面小胞体は小胞体腔を拡張させ、細胞質中に大きな割合を占め、ミトコンドリアやゴルジ装置を取り囲むように観察された(図-78、79)。

生理的食塩水を投与した母体の除脳胎仔の甲状腺は、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔の甲状腺とほぼ同様な形態を示し、形態学的な差異は認められなかった。すなわち、濾胞腔には、コロイドを蓄え、濾胞上皮細胞も粗面小胞体の発達のよいものであった(図-80、81)。

生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔の甲状腺は、濾胞腔を拡張し、コロイドを蓄えた濾胞が観察された。濾胞上皮細胞は、偏平で細胞質の乏しい細胞が観察された。この偏平な濾胞上皮細胞は、微絨毛の発達が悪く、細胞質内のゴルジ装置や粗面小胞体は、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔および除脳胎仔と比べて、拡張しておらず発達の悪いものであった(図-82、83)。

P T Uを投与した母体の対照胎仔の甲状腺は、濾胞腔が狭くなっており、コロイドの蓄

積も減少していた。濾胞上皮細胞は、細胞高を増大させ、濾胞腔に突出するような形態を示すものが観察された。細胞質には、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔および除脳胎仔の甲状腺においてほとんど観察されなかった再吸収コロイド滴およびライソゾームが数多くの細胞において観察された。また、粗面小胞体が、生理的食塩水を投与した母体の対照胎仔と比べて、やや拡張した発達のよいものであることが認められた（図 - 84、85）。

P T U を投与した母体の除脳胎仔の甲状腺は、P T U を投与した母体の対照胎仔の甲状腺とほぼ同様な形態を示し、形態学的な差異は認められなかった。すなわち、濾胞腔は、狭く、コロイドの蓄積は減少しており、濾胞上皮細胞は、細胞高が高く、その細胞質にはコロイド滴やライソゾームが観察された。（図 - 86、87）。

P T U を投与した母体の下垂体除去胎仔の甲状腺は、生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔の甲状腺と、ほぼ同様な形態を示した。濾胞腔は拡張し、その中にコロイド

を多量に蓄積していた。濾胞上皮細胞は、偏平で細胞質の乏しいものが観察され、ゴルジ装置や粗面小胞体などの細胞内小器官は非常に発達の悪いものであった（図 - 88、89）。

第 3 節 考 察

第 2 章において、胎仔下垂体が、胎齡 18 日以降の胎仔甲状腺の発達・分化を支配していることを電子顕微鏡による観察によっても証明した (Eguchi et al., 1987)。

本章で用いたプロピルチオウラシル (P T U) は、甲状腺を標的器官とし、甲状腺のヨード取り込みに始まる一連の甲状腺ホルモンの生合成を阻害する抗甲状腺剤である。P T U を投与することによって、血中甲状腺ホルモン濃度が減少する。これによって、血中 T S H 濃度が上昇し、さらに、T S H によって、甲状腺重量の増加や、濾胞上皮細胞内へのコロイド滴の取り込み、濾胞上皮細胞高の増加といった形態学的変化を引き起こすことは、下垂体 - 甲状腺系のネガティブフィードバック機構の作動、つまり、甲状腺機能低下により、下垂体からの T S H 分泌亢進が引き起こされていることを示している。

以上述べた作用を用いて、本章においては、胎生期の下垂体 - 甲状腺系のネガティブフィ

ードバック機構について検索を行った。

本研究において、PTUを投与した母体の無処置胎仔には、甲状腺重量の増加が認められ、光学顕微鏡の観察によって、コロイドの減少や濾胞上皮細胞の肥大が認められ、甲状腺腫を引き起こした。電子顕微鏡的計測において、“核／細胞”面積比は減少した。これは、核の大きさが一定であったと仮定すると、細胞質が大きくなったことを意味しており、細胞が肥大していることを裏づけるものである。また、“粗面小胞体／細胞質”面積比は増加した。これは、粗面小胞体がタンパク合成に対して重要な役割をになっている (Plade, 1975) ことを考慮すると、甲状腺ホルモン合成の活性が強まっていることを意味していると考えられる。また、電子顕微鏡による観察では、濾胞腔は縮小、コロイド蓄積量は減少し、濾胞上皮細胞の高さは高くなり、その細胞質には、再吸収コロイド滴やライソゾームが多数観察された。これらの所見は、Lupulescu、(1970) が、ヨードの含有量の低い飼料で飼育することによって生じた成体

ラットに起こった甲状腺腫の所見と近似していた。

P T U は、母体の甲状腺機能を低下させるばかりか、胎盤を容易に通過して胎仔の甲状腺ホルモンの生合成も阻害し (D ' A n g e l o 、 1967) 、胎仔甲状腺には、免疫細胞化学的にもサイロキシンおよびトリヨードサイロニンは、検出されないという (K a w a o i a n d T s u - n e d a 、 1986) 。これらの報告からも、本研究で観察された電子顕微鏡的变化は、P T U を投与することによって、胎仔血中甲状腺ホルモン濃度が減少し、胎仔の下垂体 - 甲状腺系のネガティブフィードバック機構が作動し下垂体から T S H が放出されたことによってに引き起こされたものだと考えられる。

一方、P T U を投与した母体の除脳胎仔においても、無処置胎仔と同様の甲状腺腫が引き起こされた。すなわち、甲状腺重量は増加し、光学顕微鏡による観察でも濾胞上皮細胞の肥大が認められた。また、電子顕微鏡的計測においても、"核 / 細胞"面積比は減少し、"粗面小胞体 / 細胞質"面積比は増加した。

これらの変化の程度は、PTUを投与した母体の無処置胎仔と同程度であり、有意的な差異は認められなかった。また、電子顕微鏡による観察においても、コロイド蓄積量の減少、濾胞上皮細胞高の増加、濾胞上皮細胞内へのコロイド滴、ライソゾームの出現といった変化が観察され、PTUを投与した母体の無処置胎仔の甲状腺と形態学的な差異も認められなかった。これらの結果は、胎生期の下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバック機構に対して、視床下部は、関与していないことを意味している。

しかし、PTUを投与した母体の下垂体除去胎仔においては、甲状腺重量は減少した。電子顕微鏡的計測において、“核/細胞”面積比は増加し、“粗面小胞体/細胞質”面積比は増加した。また、電子顕微鏡による観察では、コロイドの減少は認められず、扁平で細胞質に乏しく、粗面小胞体の発達の悪い細胞が観察された。これらの所見は、生理的食塩水を投与した母体の下垂体除去胎仔において観察されたものとまったく同様である。こ

のことは、胎仔の甲状腺ホルモン分泌調節のネガティブフィードバック機構は、胎仔の下垂体なしでは、作動しないことを示している。

今までも、PTUを用いて同様の実験を行った報告がある。Eguchiら(1971)によれば、実験的に外脳症をおこさせた胎仔では、PTUによって、甲状腺腫を生ずるが、断頭胎仔では生じないという。また、除脳胎仔では、PTUによって、ヨードの取り込みも増加し甲状腺腫を生じるが、断頭胎仔では、ヨードの取り込みも減少し、甲状腺腫も生じないし(Jost and Geloso, 1967)、除脳胎仔では、PTUによって、甲状腺ホルモンの生合成に必要なパーオキシダーゼも対照胎仔と同様に上昇するが、断頭胎仔では上昇しない(Fukiishi et al., 1982)という。本研究の観察結果は、これらの報告を支持するもので、胎生期の下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバック機構は確立しているが、胎仔視床下部はこの下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバック機構に対して支配関係にならないことを示している。

第 4 節 小 括

ラットの妊娠 19 日に子宮内胎仔の除脳あるいは下垂体除去を行った後、19 日と 20 日に抗甲状腺作用のあるプロピルチオウラシル (PTU) を母体に飲ませ、21 日の胎仔の甲状腺の変化を調べた。PTU を投与した母体の無処置胎仔では、生理的食塩水を投与した対照と比べて、甲状腺重量は増加し、濾胞上皮細胞の "核 / 細胞" 面積比は減少し、"粗面小胞体 / 細胞質" 面積比は増加した。濾胞腔は、狭くなり、微絨毛は発達し、濾胞上皮細胞の細胞質中には再吸収コロイド滴やライソゾームが観察された。下垂体除去胎仔においては、甲状腺重量は減少し、濾胞上皮細胞は扁平となり、粗面小胞体は縮小した。

以上の所見から、胎仔の下垂体 - 甲状腺系のネガティブフィードバック機構に対して、胎仔の視床下部は支配関係にはないことが示唆された。

表-2 母体にプロピルチオウラシル (PTU) または生理的食塩水を投与した後の対照胎仔、除脳胎仔および下垂体除去胎仔の甲状腺左葉重量、“核/細胞”面積比および“粗面小胞体/細胞質”面積比の変化

Maternal treatment	Group	No. of fetuses	Weight of left thyroid lobe (mg)	Nucleus		Rough endoplasmic reticulum	
				Cell (%)	$\sin^{-1}\sqrt{\%}$	Cytoplasm (%)	$\sin^{-1}\sqrt{\%}$
	PI	10(10) ^{a)}	0.81±0.03*	28.6	32.3±0.6*	26.1	30.7±0.5*
PTU	PE	10(10)	0.80±0.02*	27.5	31.6±0.4*	26.5	31.0±0.5*
	PH	10(10)	0.33±0.01*	45.8	42.6±0.5*	13.9	21.9±0.4*
	SI	10(10)	0.49±0.01	35.6	36.6±0.7	23.8	29.2±0.3
Saline	SE	10(10)	0.48±0.01	37.6	37.1±0.7	23.1	28.9±0.4
	SH	10(10)	0.34±0.01*	43.3	41.2±0.8*	14.1	22.0±0.3*

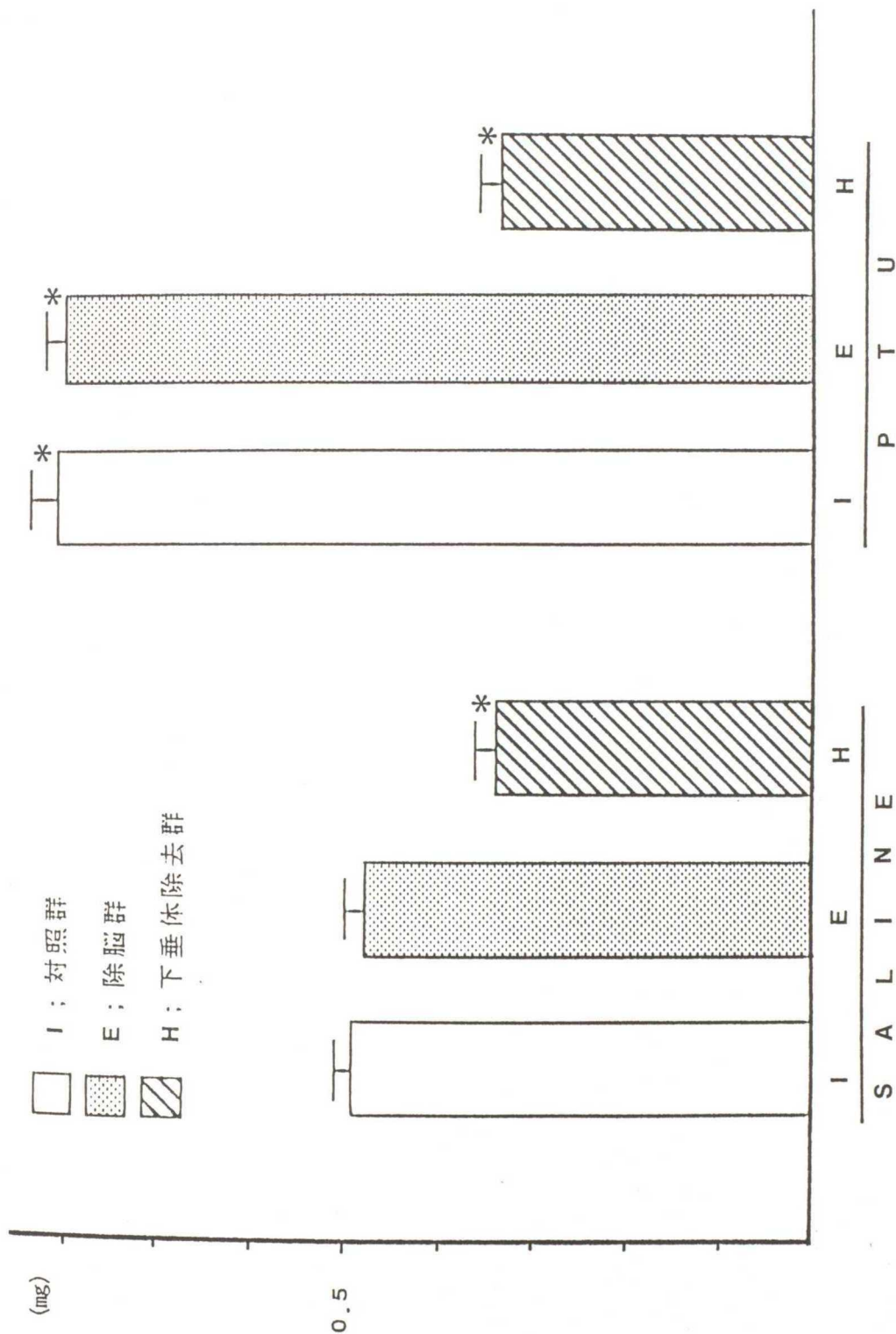
^{a)} ; 母体数

I ; 対照群、E ; 除脳群、H ; 下垂体除去群

* ; グループ SI および SE と $P < 0.05$ で有意差あり

図-69

母体プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の除脳胎仔、下垂体除去胎仔および対照胎仔の甲状腺左葉重量の変化



母体プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の除脳胎仔、下垂体除去胎仔および対照胎仔の“核/細胞”面積比の変化

図-70

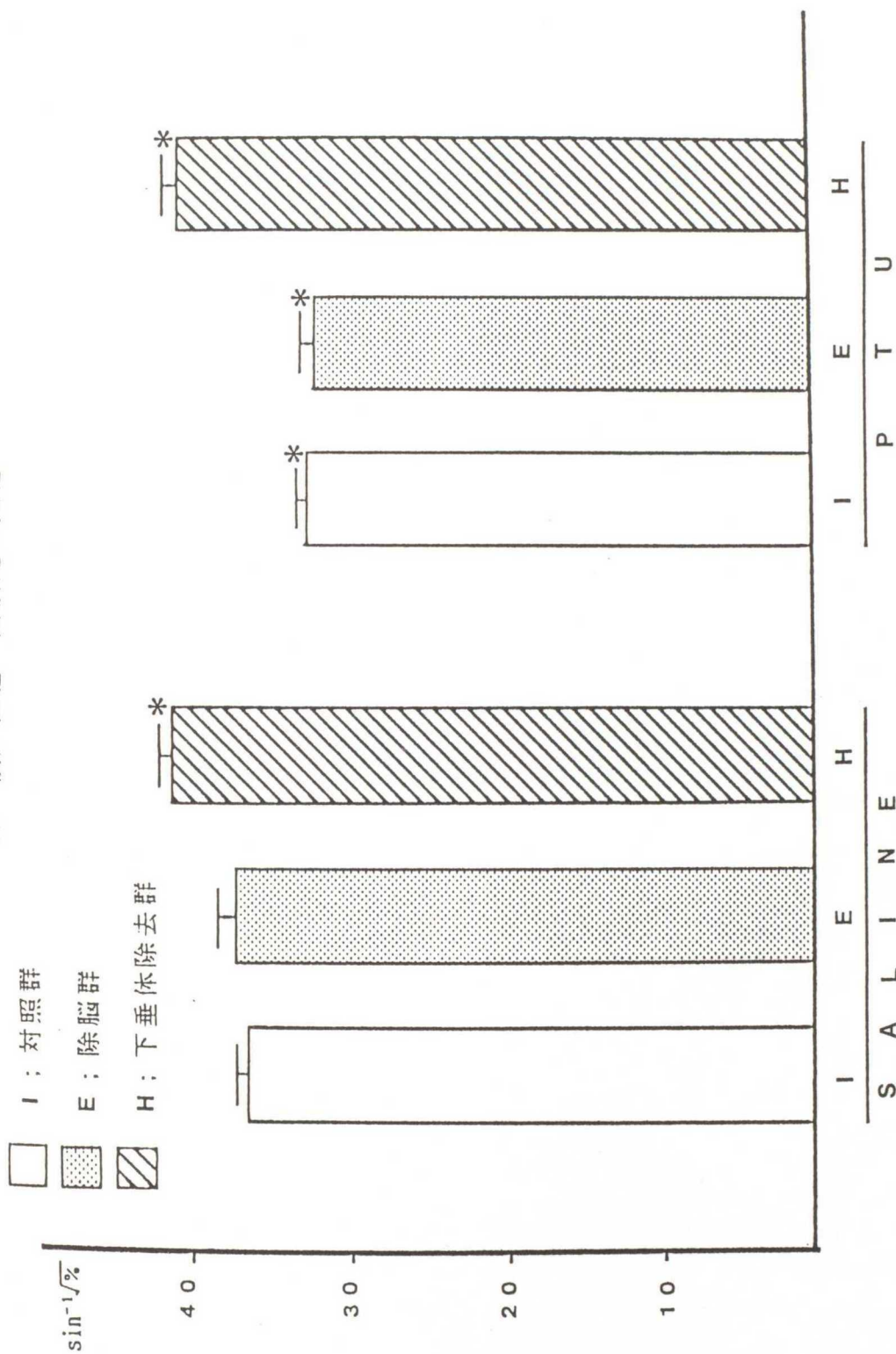


図-71 母体プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の除脳胎仔、下垂体除去胎仔および対照胎仔の“粗面小胞体/細胞質”面積比の変化

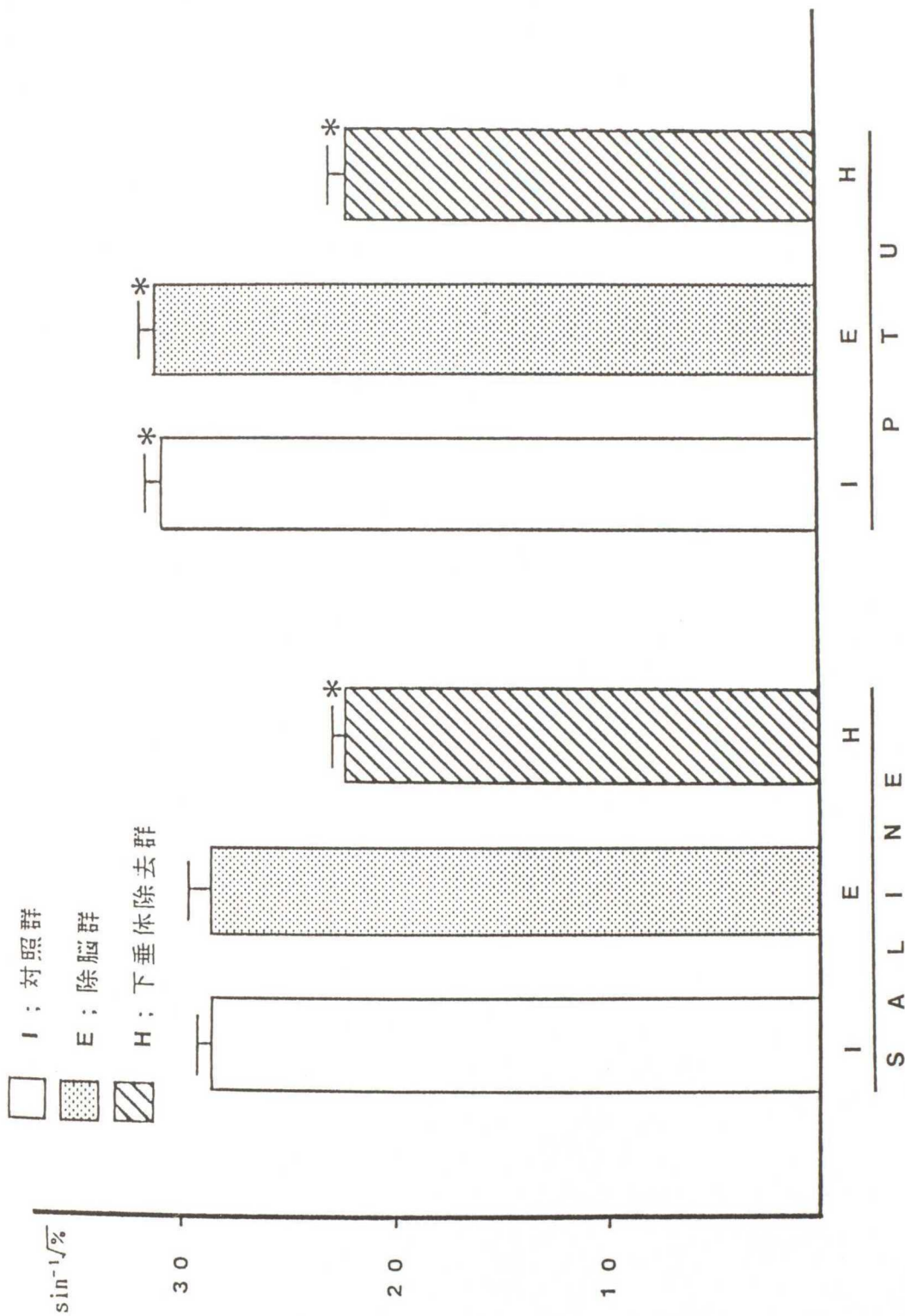


図 - 72

生理的食塩水を投与した母体
の対照胎仔の甲状腺
(× 620)

図 - 73

生理的食塩水を投与した母体
の除脳胎仔の甲状腺
(× 620)

図 - 74

生理的食塩水を投与した母体
の下垂体除去胎仔の甲状腺
(× 620)

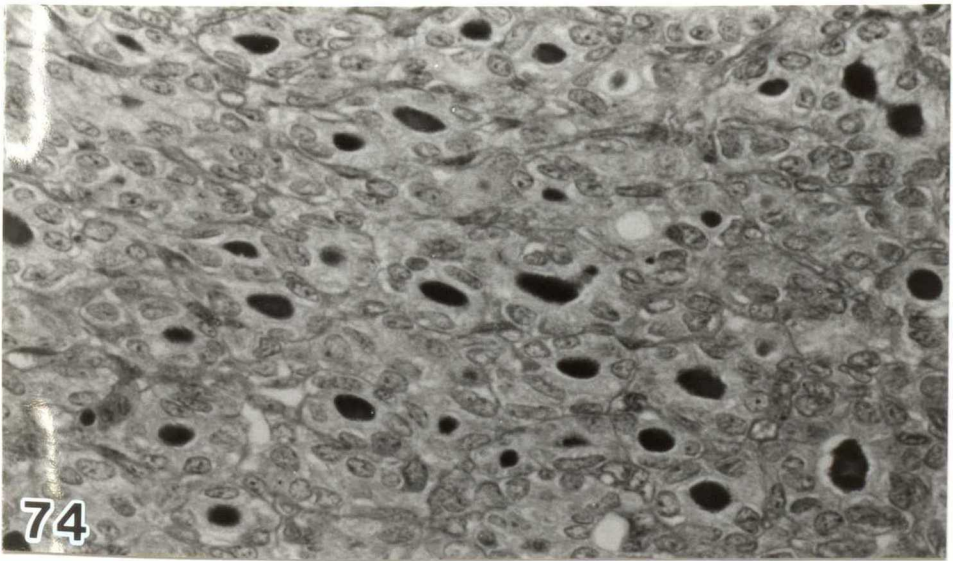
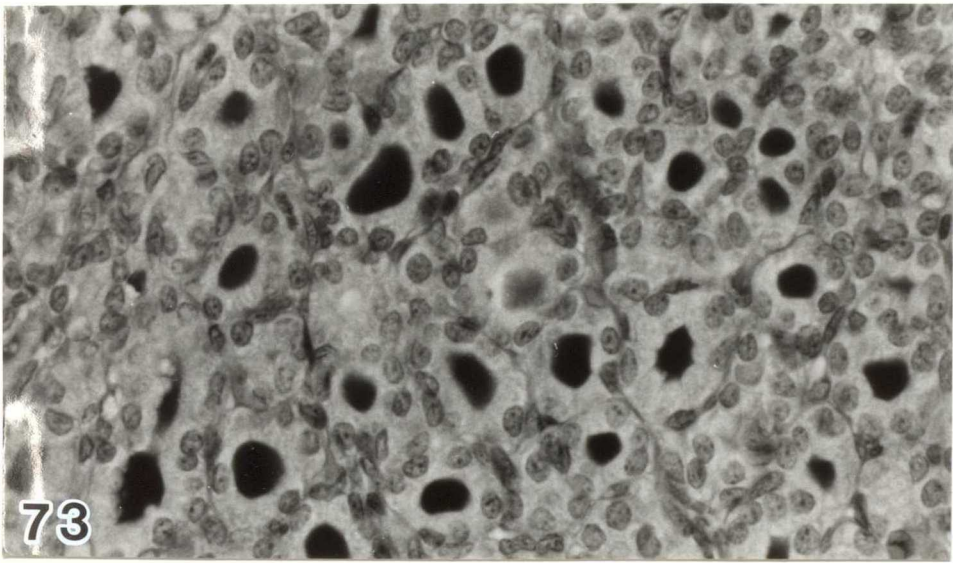
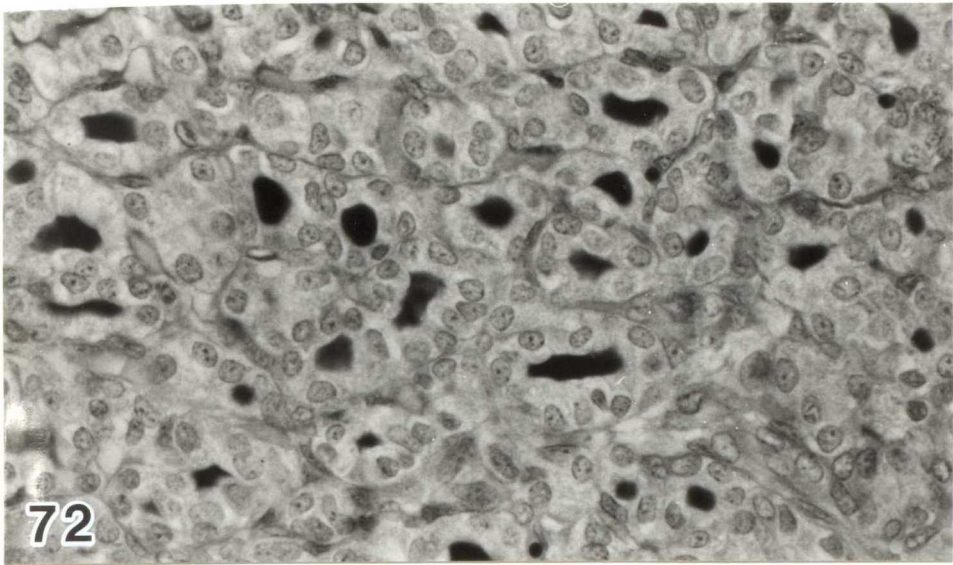


図 - 75

P T U を投与した母体の対照
胎仔の甲状腺

(× 620)

図 - 76

P T U を投与した母体の除脳
胎仔の甲状腺

(× 620)

図 - 77

P T U を投与した母体の下垂
体除去胎仔の甲状腺

(× 620)

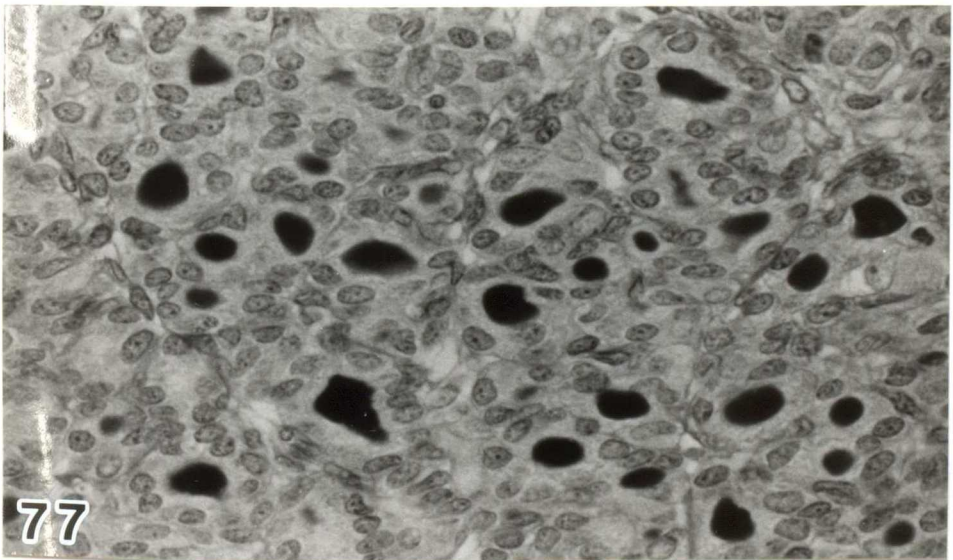
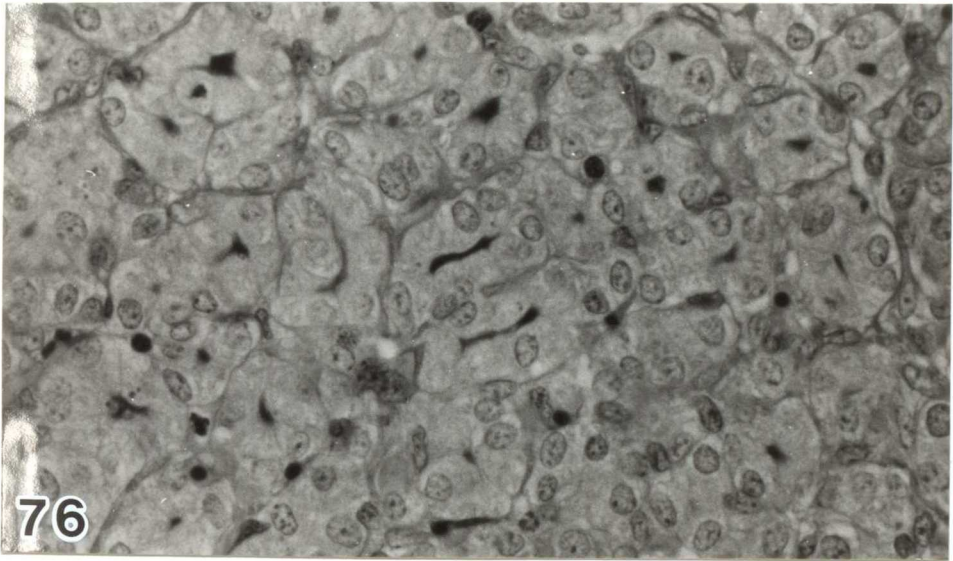
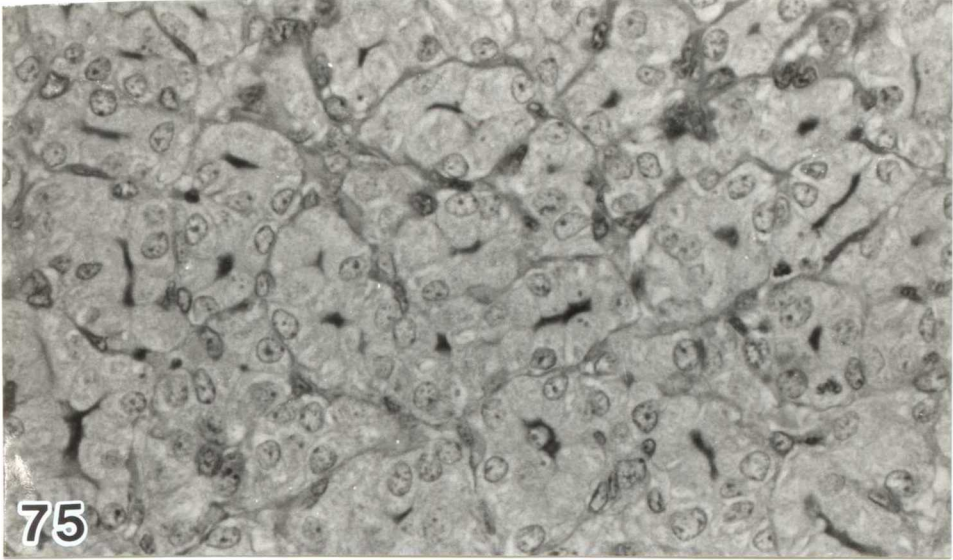


図 - 78

生理的食塩水を投与した母体
の対照胎仔の濾胞上皮細胞
(× 7,500)

図 - 79

生理的食塩水を投与した母体
の対照胎仔の濾胞上皮細胞
(図 - 78 の一部強拡大)
(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

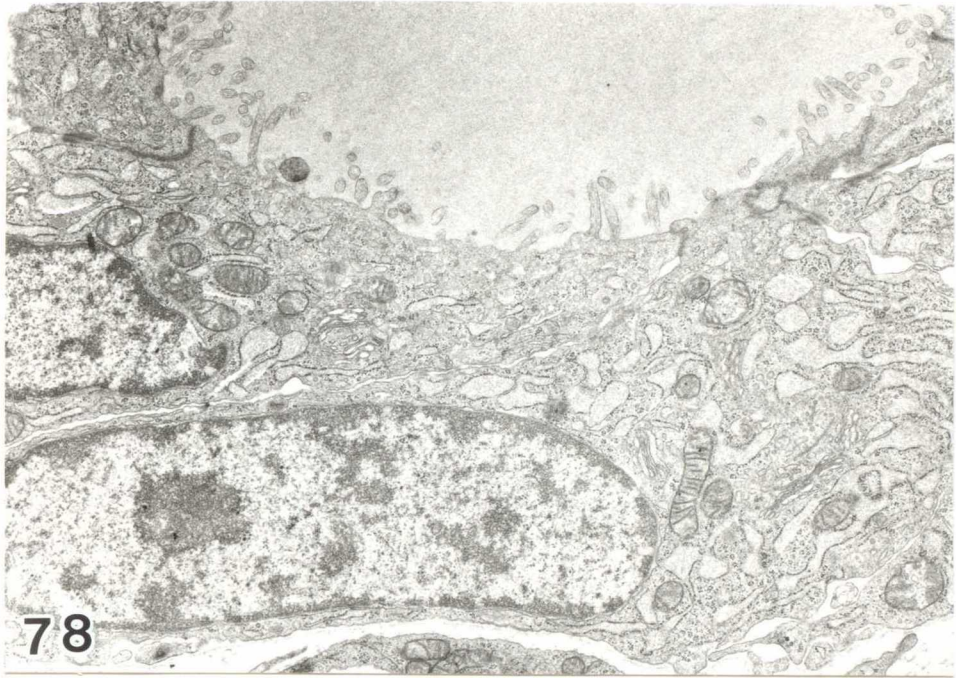


図 - 80

生理的食塩水を投与した母体
の除脳胎仔の濾胞上皮細胞
(× 7,500)

図 - 81

生理的食塩水を投与した母体
の除脳胎仔の濾胞上皮細胞
(図 - 80 の一部強拡大)
(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

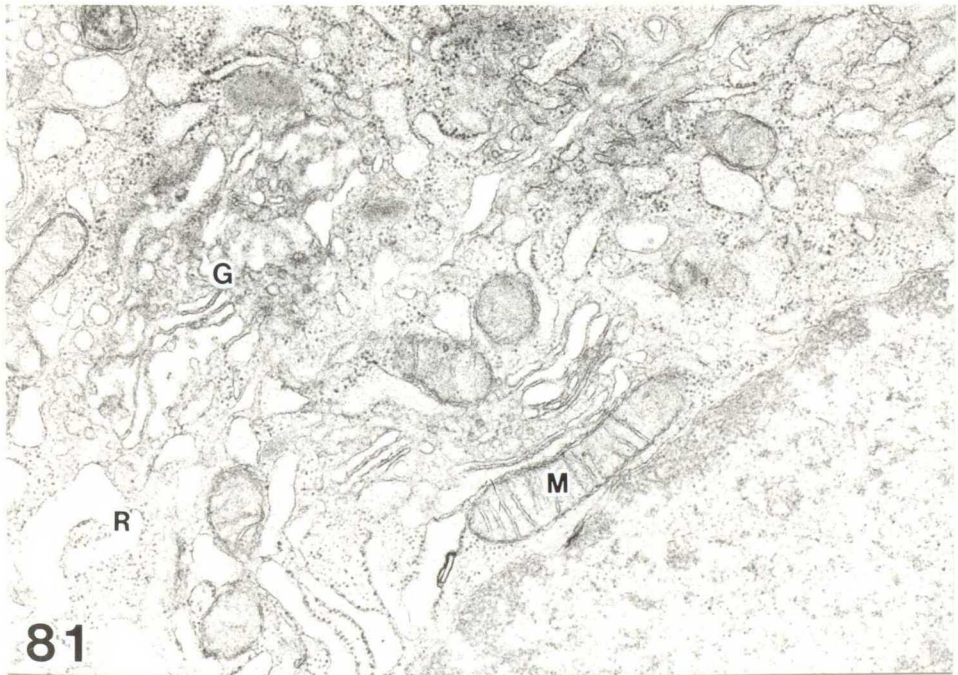
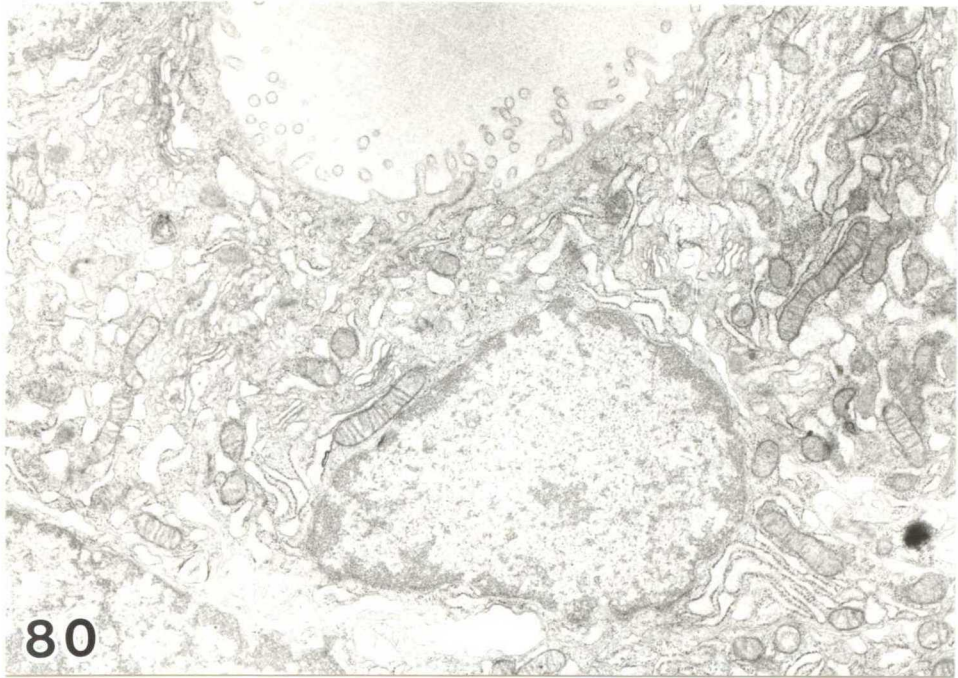


図 - 82

生理的食塩水を投与した母体
の下垂体除去胎仔の濾胞上皮
細胞

(× 7,500)

矢印 ; 微絨毛

図 - 83

生理的食塩水を投与した母体
の下垂体除去胎仔の濾胞上皮
細胞

(図 - 82 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

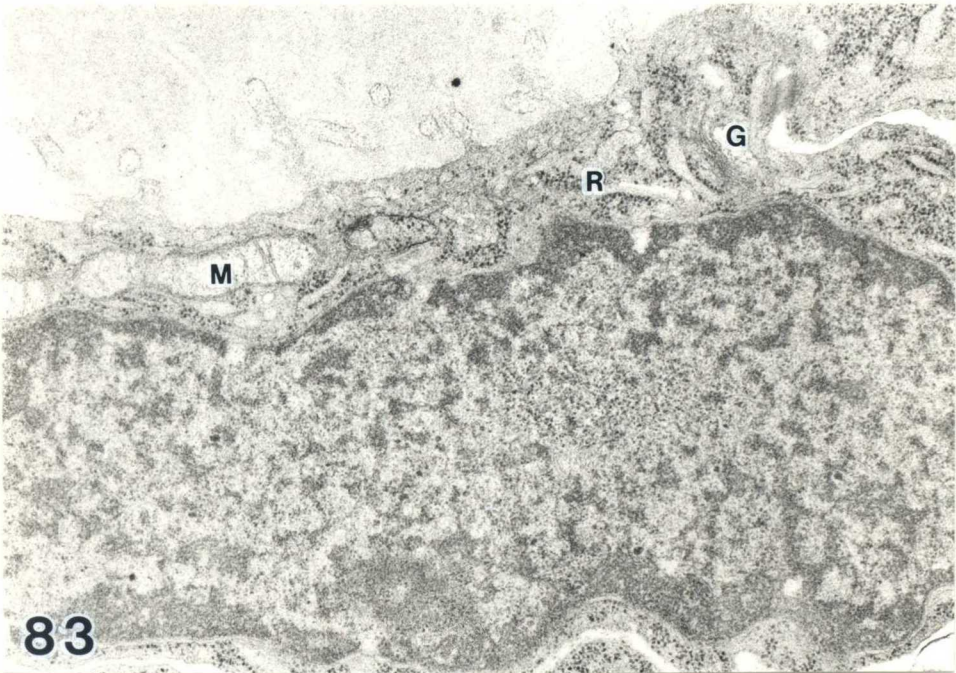
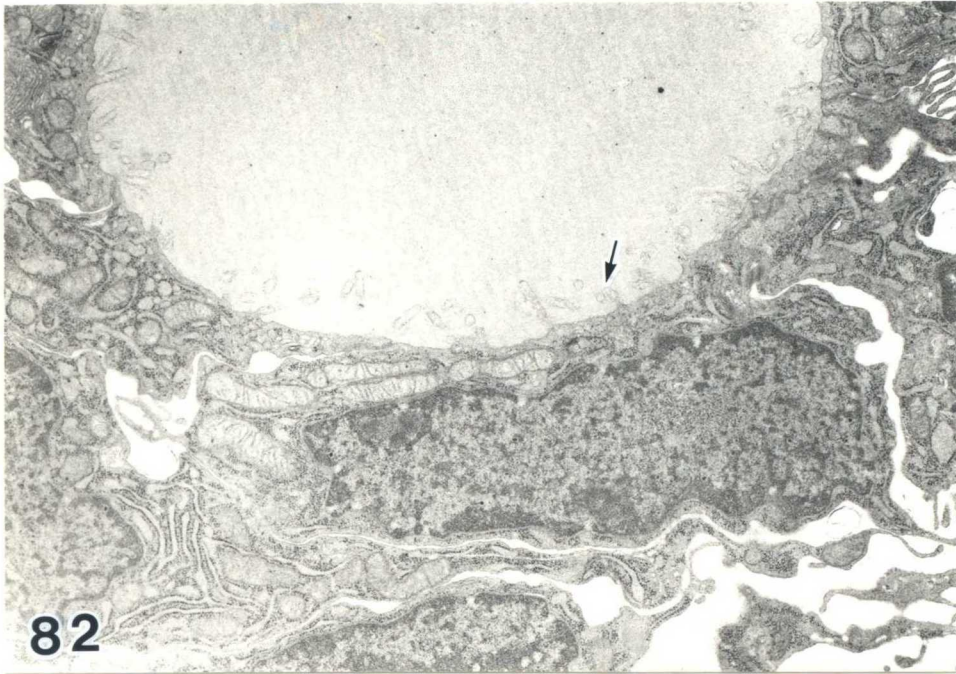


図 - 84

P T U を投与した母体の対照
胎仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

- * ; 狭くなった濾胞腔
- 矢印 ; 微絨毛
- C ; コロイド滴
- L ; ライソゾーム

図 - 85

P T U を投与した母体の対照
胎仔の濾胞上皮細胞

(図 - 84 の一部強拡大)

(× 20,000)

- G ; ゴルジ装置
- L ; ライソゾーム
- M ; ミトコンドリア
- R ; 粗面小胞体

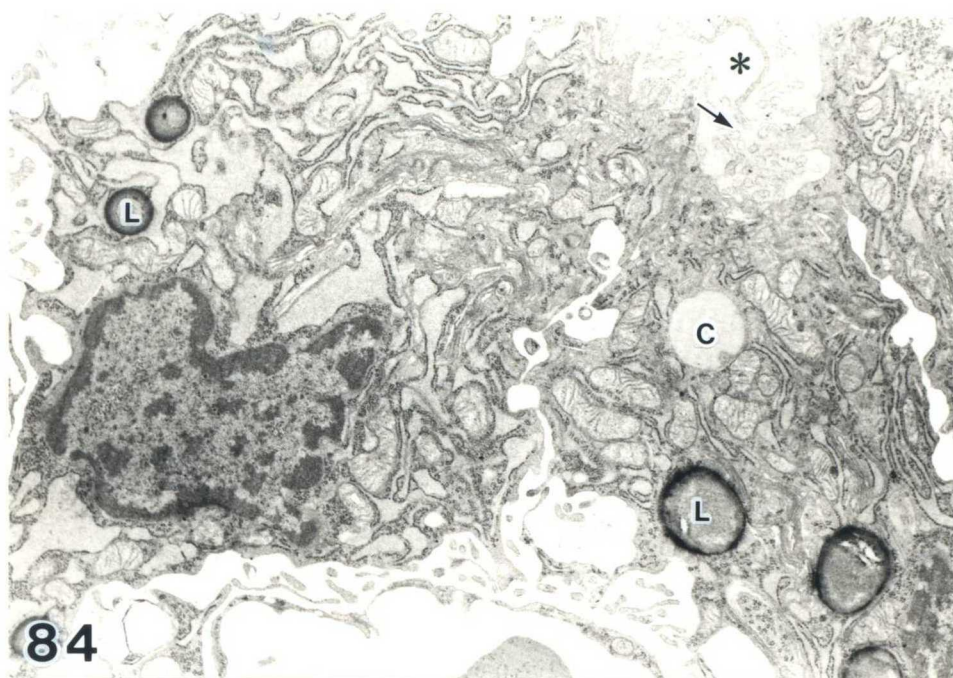


図 - 86

P T U を投与した母体の除脳
胎仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

* ; 狭くなった濾胞腔

矢印 ; 微絨毛

C ; コロイド滴

L ; ライソゾーム

図 - 87

P T U を投与した母体の除脳
胎仔の濾胞上皮細胞

(図 - 86 の一部強拡大)

(× 20,000)

C ; コロイド滴

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

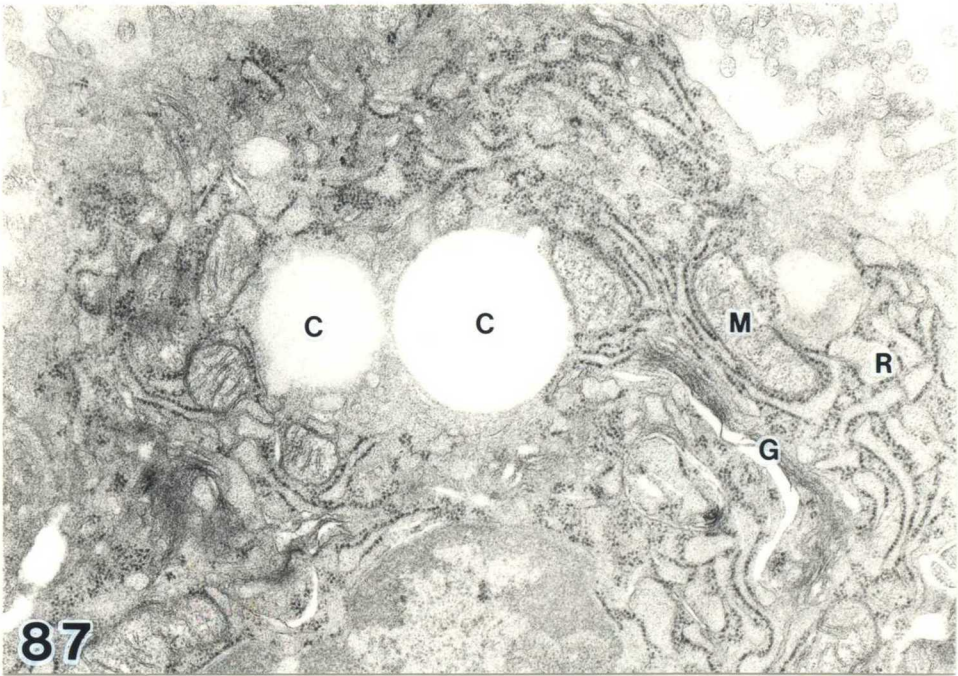
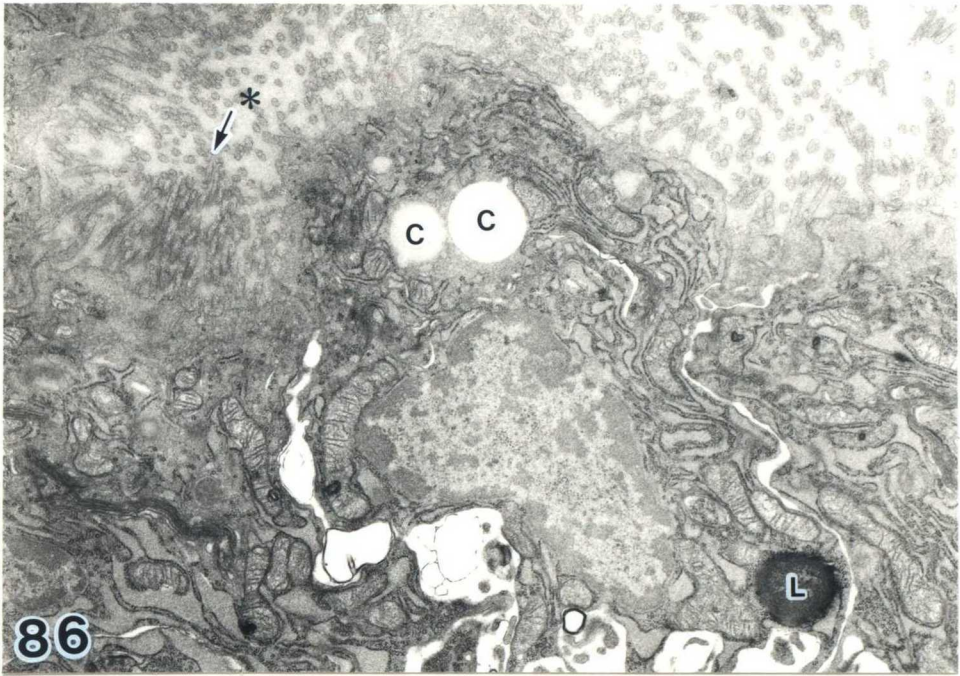


図 - 88

P T U を投与した母体の下垂
体除去胎仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

矢印 ; 微絨毛

図 - 89

P T U を投与した母体の下垂
体除去胎仔の濾胞上皮細胞

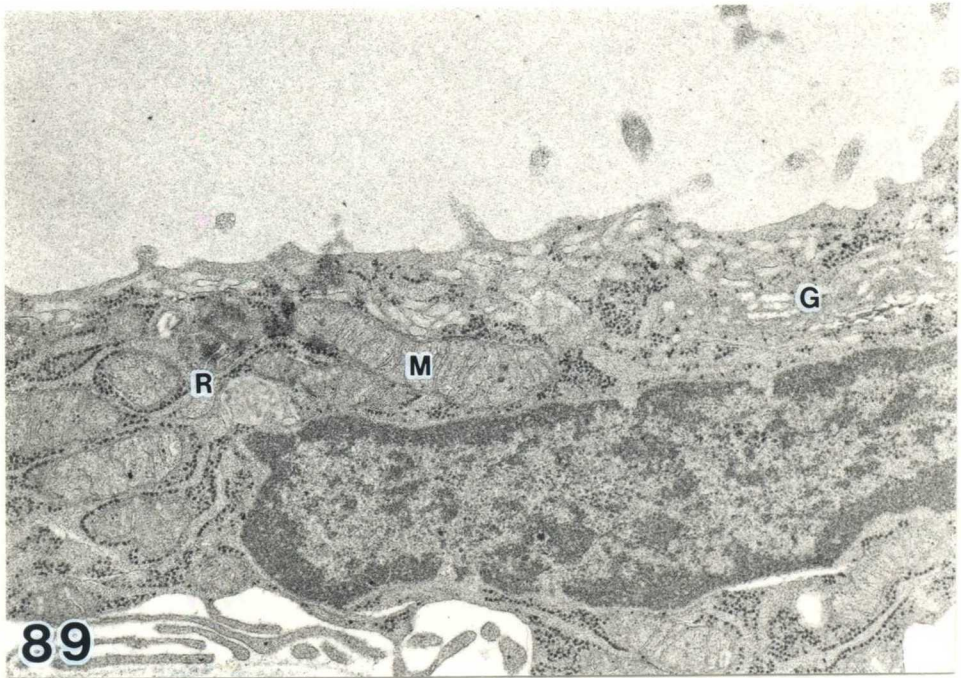
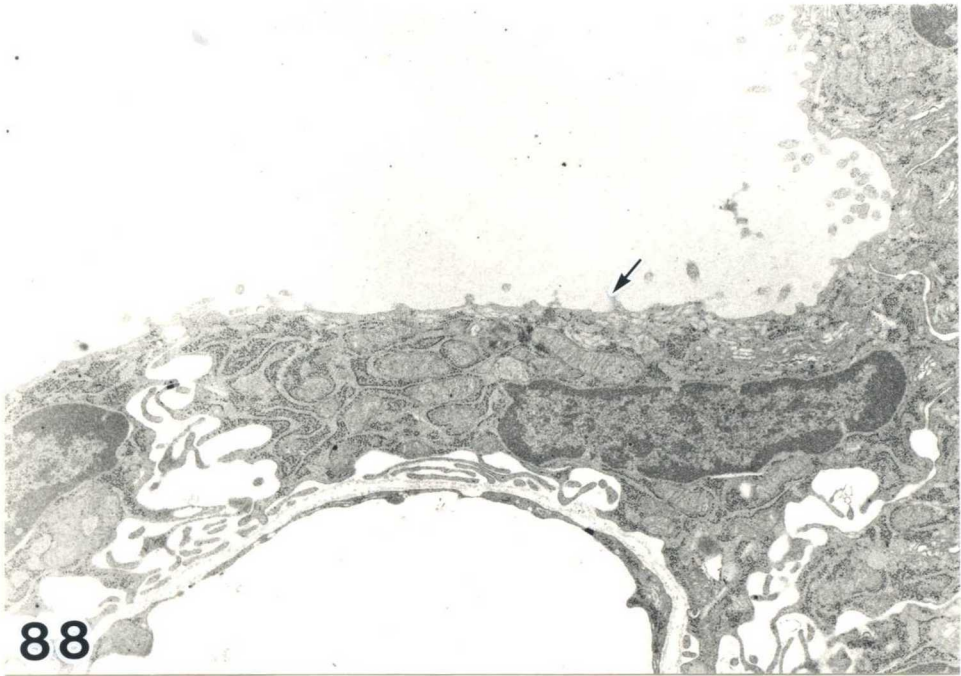
(図 - 87 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体



第 4 章 プロピルチオウラシル投与 後のラット胎仔および新生 仔の甲状腺の変化

緒言および第 1 章において論じたように、ラット甲状腺において、初めて濾胞が形成されるのは、胎齢 17 日である。また、胎仔甲状腺に初めてヨード摂取が認められるのは、胎齢 17 日 (Carpenter と Rondon-Tarchetti, 1957) あるいは、胎齢 18 日 (Geloso, 1961) であるといわれている。また、ほぼ同じ胎齢 18 日に、甲状腺はサイロキシンを合成し、分泌し始めるようである。このようにして、胎仔甲状腺は、機能を始め、胎齢を追うごとに、血中甲状腺ホルモン濃度を増加していく。新生仔において、出生直後の血中サイロキシン濃度は、一時上昇するという報告 (Sámel, 1968; Macho, 1979) もあるが、一般的には、血中サイロキシン濃度は、出生後の低い値から、生後 15 日から 20 日にかけてのピークに至るまで上昇していく (Štrbák and Michalič-

ková, 1984) ことが認められている。また、血中トリヨードサイロニン³は、生後、検出されないが、その後徐々に上昇していく (Greer et al., 1975; Kieffer et al., 1976; Dussault and Labrie, 1975; Ooka-Souda et al., 1977; Walker et al., 1980 a, b) といわれ、新生仔においては、トリヨードサイロニン欠乏状態であるという (Fisher et al., 1977)。このような時期において、はたして、下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバック機構は、作動しているのであろうか。胎生期においては、第3章で論じたように、胎仔の下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバック機構は、確立しており、このネガティブフィードバック機構に対して、視床下部は関与していないことに関しては、すでに多くの一致した報告がある (Jost and Geloso, 1967; Fujita et al., 1970; Eguchi et al., 1971; Jost et al., 1974; Tonooka and Greer, 1978; Theodoropoulos et al., 1979)。

そこで、本章では、胎仔および新生仔に P

TUを投与して、その後の甲状腺の変化を光学および電子顕微鏡で観察することによって出生後の下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバック機構について検索することを目的とした。

第 1 節 材 料 と 方 法

1) 使 用 動 物

本実験において用いた動物は、第 1 章で用いた物と同様である。

胎齡 19 日の胎仔と、生後 1、3、5 および 8 日齡の新生仔に体重 1 g あたり 0.2 mg の P T U を、胎仔に投与する場合は 0.025 ml に、新生仔では 0.1 ml の生理的食塩水に懸濁して、皮下投与した。胎仔に投与する場合は、母体をエーテル麻醉下で、開腹し、子宮壁を通して胎仔頸背部皮下に投与した。新生仔の場合は、直接頸背部皮下に投与した。対照群には、生理的食塩水を同様に投与した。剖検は、2 日後に行った。剖検の際、甲状腺左葉の重量を測定した。右葉は、光学顕微鏡用の試料に供した。また一部の物は、電子顕微鏡用試料に供した。

2) 組織的観察方法および組織学的計測法

甲状腺右葉は、ブアン液に固定した。固定後、常法により、アルコール脱水し、パラプラストに包埋し、4 μm の連続切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色を施し光学顕微鏡により、組織学的観察を行った。

組織学的計測として、濾胞上皮の高さと濾胞の直径を Eguchi と Morikawa (1966) によって報告されている方法に準じて行った。すなわち、おのおのの甲状腺の連続切片から、甲状腺の最大横断像を中心に、4枚おきに、10枚の切片を選び、さらに各切片から大きな濾胞を4個選び出し、濾胞上皮細胞の高さと、濾胞の直径を計測した。すなわち、1個の甲状腺から40個の濾胞について計測し、その平均値をもって各個体の値とした。計測には、ビソパン (REICHERT) を用いた。濾胞の直径は、濾胞の長径と短径の積の平方根で表した。

3) 電子顕微鏡的観察方法

甲状腺右葉は、2.5%グルタールアルデハイド（0.2Mカコジル酸緩衝液、pH 7.4に溶解）で2時間固定後、0.2Mカコジル酸緩衝液、pH 7.4でよく洗浄し、1%四酸化オスミウムによって、1時間後固定した。その後、同じ緩衝液でよく洗浄し、常法に従ってアルコール脱水した後、Epon 812（TAAB社）に包埋した。固定および脱水の操作は、4℃の下で行った。超薄切片を作成する前に、まず、0.5～1.0 μm の厚切切片を作成し、メチレンブルー-加温染色を施した後、光学顕微鏡で観察場所を確認した。その部位の500～900 \AA の超薄切片を作成した。超薄切片の作成は、JUM-7型ミクロトームで行った。超薄切片は、酢酸ウラニルとクエン酸鉛によって、二重染色を施し、電子顕微鏡（JEM-100CX）で観察した。

4) 統計学的解析方法

得られたデータは、平均値と標準誤差で表

し、その解析は、Student の t-test を用いて行った。

第 2 節 実験成績

本実験で得られたデータは、すべて表 - 3 および表 - 4 に示した。

1) 胎仔および新生仔体重の変化について

胎仔および新生仔の体重の変化については、別に図 - 90 にも示した。

胎仔および新生仔の体重は、対照群においては、日齢を増すごとに増加していった。

P T U 投与群は、胎齢 21 日、出生後 3 日、5 日、7 日および 10 日のすべての日齢において、対照群と比べて有意的に低い値を示した。

2) 甲状腺左葉重量に的变化について

甲状腺左葉重量の変化については、別に図 - 91 にも示した。

甲状腺左葉重量は、対照群においては、日齢を増すごとに増加していった。

P T U 投与群は、胎齢 21 日において、対照

群と比べて有意的に高い値を示した。しかし、出生後は、3日、5日、7日および10日のすべての日齢において、両群間に有意的な差異は認められなかった。

3) "甲状腺左葉重量 / 体重" 比の変化について

"甲状腺左葉重量 / 体重" 比の変化については、別に図 - 92にも示した。

"甲状腺左葉重量 / 体重" 比は、対照群において日齢を増すごとに小さくなっていく傾向がみられた。

P T U 投与群は、胎齢21日、出生後7日および10日で対照群と比べて有意的に高い値を示した。出生後3日および5日においては、両群間に有意的な差異は認められなかった。

4) 組織学的計測結果

4-1) 濾胞直径の変化について

濾胞直径の変化については、別に図-93にも示した。

濾胞直径は、対照群において日齢を増すごとに大きくなっていく傾向がみられた。

P T U 投与群は、胎齢21日および出生後10日において対照群と比べて有意的に低い値を示した。出生後3日、5日および7日においては両群間に有意的な差異は認められなかった。

4-2) 濾胞上皮細胞高の変化について

濾胞上皮細胞高の変化については、別に図-94にも示した。

濾胞上皮細胞高は、対照群において胎齢21日と出生後3日はほぼ同様の値を示した。その後、5日、7日および10日では、やや高い値を示した。

P T U 投与群は、胎齡 21 日、出生後 7 日および 10 日において対照群と比べて有意的に高い値を示した。出生後 3 日および 5 日においては、両群間に有意的な差異は認められなかった。

5) 組織学的観察結果

胎齡 21 日の対照群の甲状腺は、コロイドの蓄積量はさまざまであるがコロイドを蓄積した濾胞が認められた (図 - 95)。P T U 投与群の甲状腺は、対照群と比べてコロイドの蓄積量が減少し、濾胞の大きさも小さくなっているのが観察された。また、濾胞上皮細胞の高さは高くなっていた (図 - 96)。

出生後 3 日の対照群の甲状腺は、胎齡 21 日と比べるとコロイドの蓄積量を増加させ濾胞が大きくなっていた。しかし、濾胞上皮細胞の高さは、胎齡 21 日と比べてやや低かった (図 - 97)。P T U 投与群の甲状腺は、対照群とほぼ同様な形態を示し、両群間に形態学的差異は認められなかった (図 - 98)。

出生後 5 日の対照群の甲状腺は、3 日と比べて濾胞が大きくなり、濾胞上皮細胞の高さも高くなっていた（図 - 99）。PTU 投与群の甲状腺は、対照群とほぼ同様な形態を示し両群間に形態学的な差異は認められなかった（図 - 100）。

出生後 7 日の対照群の甲状腺は、5 日と比べてコロイドの蓄積量が増加し濾胞が大きくなっていた（図 - 101）。PTU 投与群の甲状腺は、対照群と比べて、コロイドの蓄積量および濾胞の大きさには差異が認められなかったが、濾胞上皮細胞の高さが高くなっているのが観察された（図 - 102）。

出生後 10 日の対照群の甲状腺は、7 日と比べてコロイドの蓄積量が増加し濾胞が大きくなっていた（図 - 103）。PTU 投与群の甲状腺は、対照群と比べて、コロイドの蓄積量がやや減少し濾胞が小さくなっているのが観察された。また、濾胞上皮細胞の高さが高くなっているのが観察された（図 - 104）。

6) 電子顕微鏡的観察結果

胎齡 21日の甲状腺はコロイドを蓄積した濾胞をもち、濾胞上皮細胞は、濾胞腔に微絨毛を伸ばし、その細胞質にはミトコンドリアやゴルジ装置を取り囲むように発達した粗面小胞体が存在していた(図-105、106)。PTU投与群の甲状腺は、濾胞腔が狭くなりコロイドの蓄積量が減少していた。濾胞上皮細胞は、対照群と比べて細胞高を増し、濾胞腔に突出するような形態のものが観察された。その細胞質には、対照群においては、ほとんど認められなかった再吸収コロイド滴とライソゾームが観察された。また、粗面小胞体も対照群と比べてやや発達のよいものであった(図-107、108)。

出生後3日の対照群の濾胞上皮細胞は胎齡21日のものと基本的にはほぼ同様な形態を示していたが、細胞高は、やや低く、粗面小胞体は、やや縮小していた(図-109、110)。PTU投与群の濾胞上皮細胞は対照群とほぼ同様な形態を示し形態学的差異は認められな

かった（図 - 111、 112）。

出生後 5 日の対照群の濾胞上皮細胞は 3 日のものとは比べて、細胞の高さが高くなり粗面小胞体が拡張していた（図 - 113、 114）。P T U 投与群の濾胞上皮細胞は対照群とほぼ同様な形態を示し形態学的差異は認められなかった（図 - 115、 116）。

出生後 7 日の対照群の濾胞上皮細胞は 5 日のものとはほぼ同様な形態を示していたが、粗面小胞体がやや拡張しているように観察された。（図 - 117、 118）。P T U 投与群の甲状腺は、濾胞腔が狭くなりコロイドの蓄積量が減少していた。濾胞上皮細胞は、対照群と比べて細胞高を増し、濾胞腔に突出するような形態のものが観察された。その細胞質には、対照群においては、ほとんど認められなかった再吸収コロイド滴とライソゾームが観察された。また、粗面小胞体も対照群と比べてやや発達のよいものであった（図 - 119、 120）。

出生後 10 日の対照群の濾胞上皮細胞は 7 日のものとはほぼ同様な形態を示していた（図 - 121、 122）。P T U 投与群の甲状腺は、生後

7日におけると同様、対照群と比べると、コロイド蓄積量の減少、濾胞上皮細胞高の増加、濾胞上皮細胞内のコロイド滴およびライソゾームの出現が認められた（図 - 123、124）。

第 3 節 考 察

プロピルチオウラシル (P T U) は、甲状腺ホルモンの生合成を阻害する薬物であり、本剤を用いた実験系は、甲状腺ホルモンの分泌調節のネガティブフィードバック機構の研究に対して、有用な方法であることは、第 3 章ですでに述べた。本章では、主眼を出生後、すなわち新生仔の甲状腺ホルモン分泌のネガティブフィードバック機構においたが、新生仔に対して、P T U を母体経由ではなく、直接投与することとしたため、まず最初に、胎仔に P T U を直接投与して、その後の甲状腺の変化を調べてみた。なぜなら、第 3 章で論じたように、胎生期において、胎仔の下垂体 - 甲状腺系のネガティブフィードバック機構は確立しており、もし P T U が直接投与によっても甲状腺に作用することができれば、胎仔甲状腺に甲状腺腫を引き起こすと考えたのである。結果に示したように、胎齢 19 日に P T U を直接皮下投与した胎齢 21 日の胎仔甲状腺は、重量が増加し、コロイド蓄積量が減

少し、濾胞上皮細胞は細胞高を増加させ、明らかに甲状腺腫を引き起こしていた。このことから、PTUは、直接皮下投与しても、甲状腺に作用して、甲状腺ホルモンの生合成を阻害できることが明らかとなった。

出生後3日および5日の新生仔においては、PTUを投与しても、甲状腺に重量や組織学的計測において、対照群との間に有意的な差異を示さなかった。また、組織学的観察、電子顕微鏡による微細構造の観察においても対照群との間に形態学的な差異は認められず、甲状腺腫は引き起こされていなかった。しかし、出生後7日および10日の新生仔においては、甲状腺重量においては対照群との間に有意的な差異を示さなかったが、甲状腺重量を体重比に換算した値は、有意的に高なり、また、組織学的にも濾胞上皮細胞の高さが高くなっており、甲状腺腫が引き起こされていることを示した。10日齢において、濾胞の直径が対照群と比べて小さくなったのはコロイド蓄積量の減少にともなって、濾胞が小さくなったものと考えられる。

以上の結果は、血中甲状腺ホルモン濃度の減少に対して、出生後5日までは下垂体はTSHの放出を促進されないが、出生後5日から7日以降、TSHの放出が再び促進されることを示している。

なぜ、出生後5日までは、血中甲状腺ホルモンの減少に対して、下垂体はTSHの放出を促進されないのでしょうか。前述したように、出生後の甲状腺ホルモンの血中濃度は低いものであるので、PTUによって、甲状腺ホルモンの生合成を阻害しても、下垂体が血中甲状腺ホルモン濃度の減少と感知できず、TSHの放出を行わないことも考えられる。しかしながら、胎生期においてすでに、下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバック機構が確立しているのに、出生を境とする血中甲状腺ホルモン濃度の減少に対しても血中TSH濃度は低いままである (Greer et al., 1975; Cons et al., 1975; Walker et al., 1980 a) ことを考えると、やはり、この時期においては下垂体が、血中甲状腺ホルモンの減少に対してTSHの放出を促進されないと

考えるのが妥当であろう。

出生後の血中甲状腺ホルモン濃度は低く、特にトリヨードサイロニンについては欠乏状態であるといわれている (Fisher et al., 1977) しかしながら、新生仔の下垂体において、サイロキシンからトリヨードサイロニンへの転換が盛んに行われているという報告がある (Cheron et al., 1980; El-Zaheri et al., 1980)。また、このサイロキシンからトリヨードサイロニンへの転換は、新生仔の肝臓においては、低いレベルであるし (Cheron et al., 1980)、新生仔の脳において認められるものの、小脳や視床下部では認められない (Kaplan and Yaskoski, 1981) というように局所的なものであるらしい。

Larsenら (1979) は、下垂体内でのサイロキシンからトリヨードサイロニンへの転換によるトリヨードサイロニン形成が下垂体の TSH 放出抑制に対して重要な働きをしているという。以上のことを考え合わせると、本研究において出生後 5 日まで、血中甲状腺ホルモンの減少に対して、下垂体からの TSH 放出

が促進されなかったのは、この時期において、下垂体内のサイロキシンからトリヨードサイロニンへの転換が盛んであるため下垂体内のトリヨードサイロニン濃度が高いために、循環血中甲状腺ホルモン濃度が減少しても下垂体のTSH放出が抑制されたままの状態であったものと考えられる。

一方、FukiishiとHasegawa(1985)は、出生後2日の新生仔にトリヨードサイロニンを投与すると、血中TSH濃度が減少すると報告している。また、Walkerら(1980a)は、新生仔にトリヨードサイロニンを投与した4時間後にTRHを投与すると、TRHのみを投与した新生仔に比べて、下垂体からのTSH放出が少ないとも報告している。このように、新生仔の下垂体は、循環血中甲状腺ホルモンの上昇に対しては、TSH放出を抑制するようである。

以上のように、新生仔の下垂体は、循環血中甲状腺ホルモン濃度の上昇に対しては、TSHの放出を抑制するという報告はあるが、本研究においては、血中甲状腺ホルモン濃度

の減少に対して、出生後5日までは、下垂体からのTSH放出が促進されないこと、また出生後5日から7日にかけて下垂体からのTSH放出が再び促進されるようになることが形態学的観察からも明らかにされた。

第 4 節 小 括

胎齡 19 日の胎仔と、出生後 1 日、3 日、5 日および 8 日の新生仔に抗甲状腺作用のあるプロピルチオウラシル (PTU) を投与し、2 日後の甲状腺の変化を調べた。

胎齡 21 日において、PTU を投与した胎仔の甲状腺は、生理的食塩水を投与した対照胎仔と比べて、重量が増大し、組織学的計測において濾胞上皮細胞高が高くなり、コロイド蓄積量は減少し甲状腺腫が引き起こされた。濾胞上皮細胞には、再吸収コロイド滴やライソゾームが出現していた。

出生後 3 日および 5 日においては、PTU を投与した新生仔の甲状腺と対照仔の甲状腺には、その重量、形態に差異は認められなかった。

出生後 7 日および 10 日においては、PTU を投与した新生仔は、甲状腺重量を体重比に換算した値が、対照仔と比べて大きくなった。濾胞上皮細胞の高さは高くなり、濾胞上皮細胞には再吸収コロイド滴やライソゾームが出

現した。

以上の結果から、周生期の甲状腺ホルモン分泌調節のネガティブフィードバック機構は、胎生期には確立しているが、出生後5日までは機能的に停滞し、5日以降7日までには再作動することが示唆された。

表-3 プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の胎仔
および新生仔の体重、甲状腺左葉重量、" 甲状
腺左葉重量/体重" 比の変化

Group	No. of fetuses	Body weight (g)	Weight of left thyroid lobe (mg)	Weight of left thyroid lobe / Body weight	
Fetus	21S	12(3) ^{a)}	3.91±0.12	0.48±0.01	12.05±0.32
	21P	12(3)	3.51±0.11*	0.67±0.02*	19.00±0.67*
Neonate	3S	16(4)	5.59±0.17	0.58±0.03	10.40±0.52
	3P	16(4)	5.16±0.25	0.52±0.01	10.39±0.40
	5S	16(4)	8.13±0.35	0.77±0.03	9.56±0.34
	5P	16(4)	7.05±0.17*	0.72±0.02	10.25±0.24
	7S	16(4)	11.15±0.34	1.04±0.02	9.39±0.29
	7P	16(4)	9.40±0.25*	0.99±0.03	10.60±0.28*
	10S	16(4)	16.40±0.53	1.45±0.05	8.91±0.26
	10P	16(4)	13.57±0.46*	1.54±0.04	11.36±0.42*

a) ; 母体数

S ; 生理的食塩水投与群、P ; PTU投与群

* ; 同日齢生理的食塩水投与群と P < 0.05 で有意差あり

表-4 プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の胎仔
 および新生仔甲状腺の濾胞直径および濾胞上皮
 細胞高の変化

	Group	No. of fetuses	Diameter (μm)	Cell height (μm)
Fetus	21S	6(3) ^{a)}	35.4 \pm 0.7	9.4 \pm 0.2
	21P	6(3)	34.7 \pm 0.9	11.2 \pm 0.2*
Neonate	3S	8(4)	35.6 \pm 0.6	8.2 \pm 0.2
	3P	8(4)	35.9 \pm 0.6	8.1 \pm 0.2
	5S	8(4)	44.6 \pm 1.3	9.8 \pm 0.2
	5P	8(4)	44.3 \pm 0.7	10.5 \pm 0.3
	7S	8(4)	49.9 \pm 1.0	9.7 \pm 0.1
	7P	8(4)	48.1 \pm 0.4	12.5 \pm 0.2*
	10S	8(4)	56.1 \pm 0.9	10.2 \pm 0.2
	10P	8(4)	51.3 \pm 1.9*	13.2 \pm 0.3*

a) ; 母体数

S ; 生理的食塩水投与群、P ; PTU投与群

* ; 同日齢生理的食塩水投与群と $P < 0.05$ で有意差あり

図-90 プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の胎
仔および新生仔の体重の変化



図-91 プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の胎
仔および新生仔の甲状腺左葉重量の変化

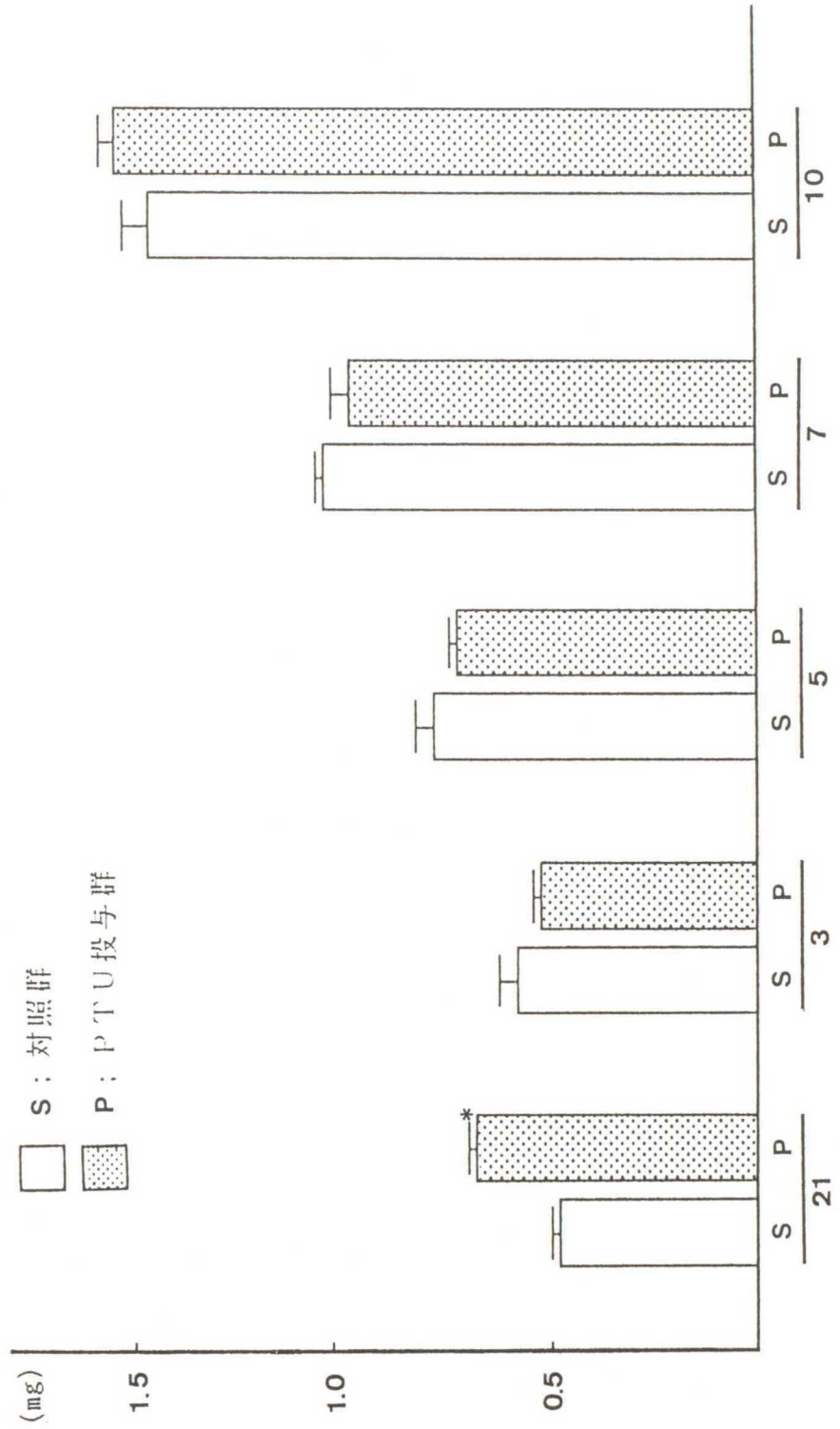


図-92 プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の胎
 仔および新生仔の”甲状腺左葉重量/体重”
 比の変化

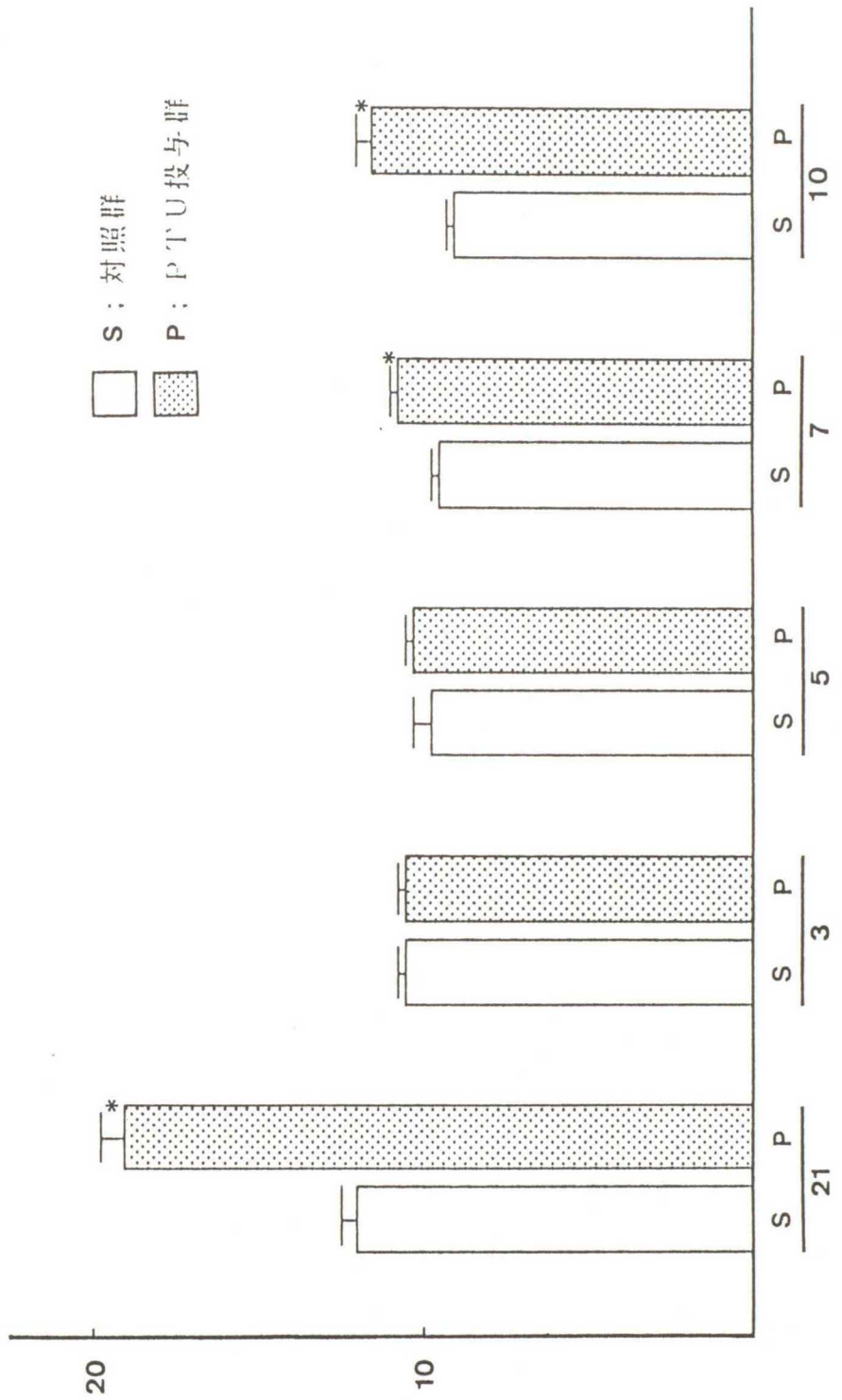


図-93 プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の胎
仔および新生仔の甲状腺濾胞直径の変化

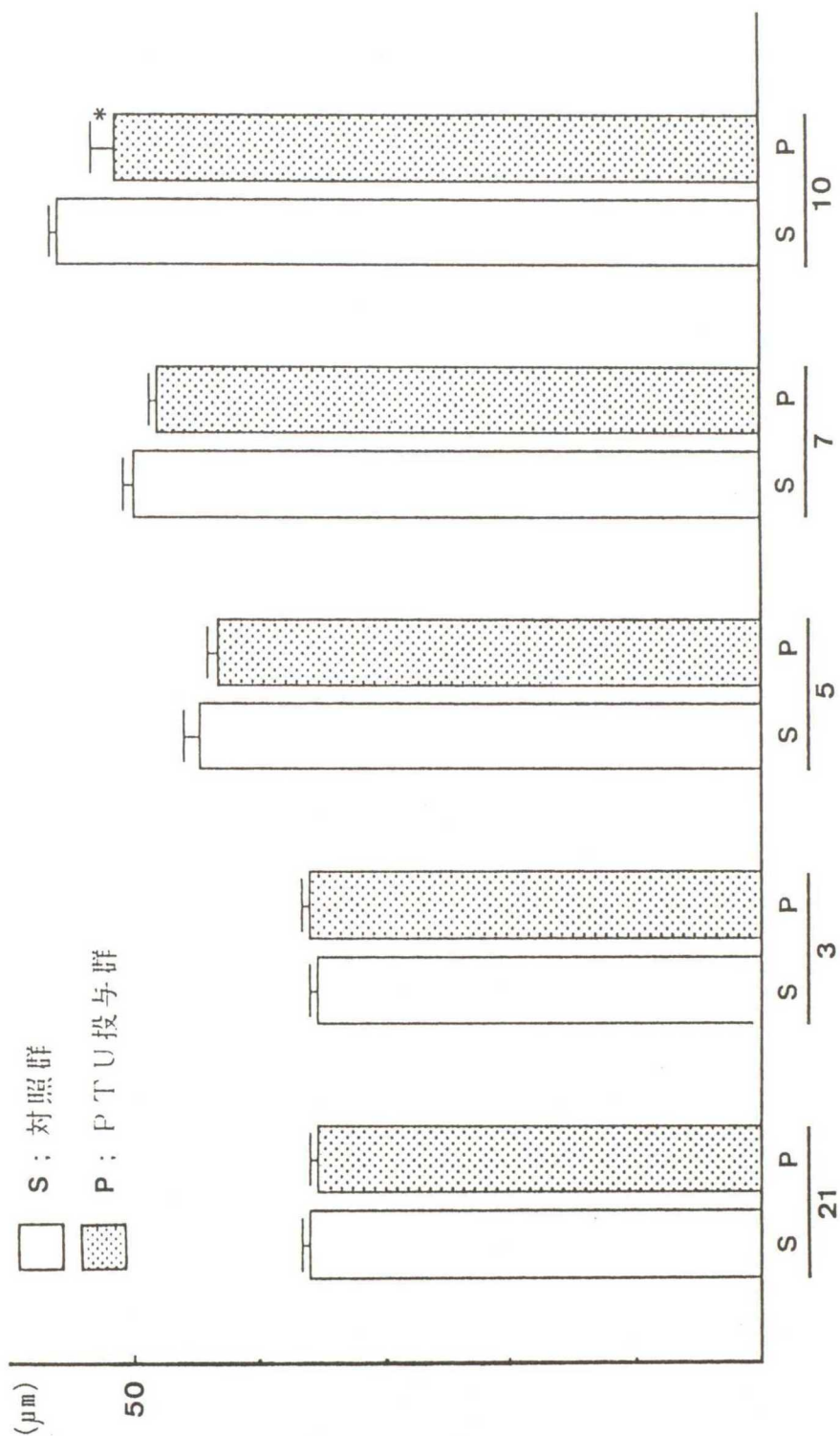


図-94 プロピルチオウラシル (PTU) 投与後の胎
仔および新生仔の甲状腺濾胞上皮細胞高の変
化

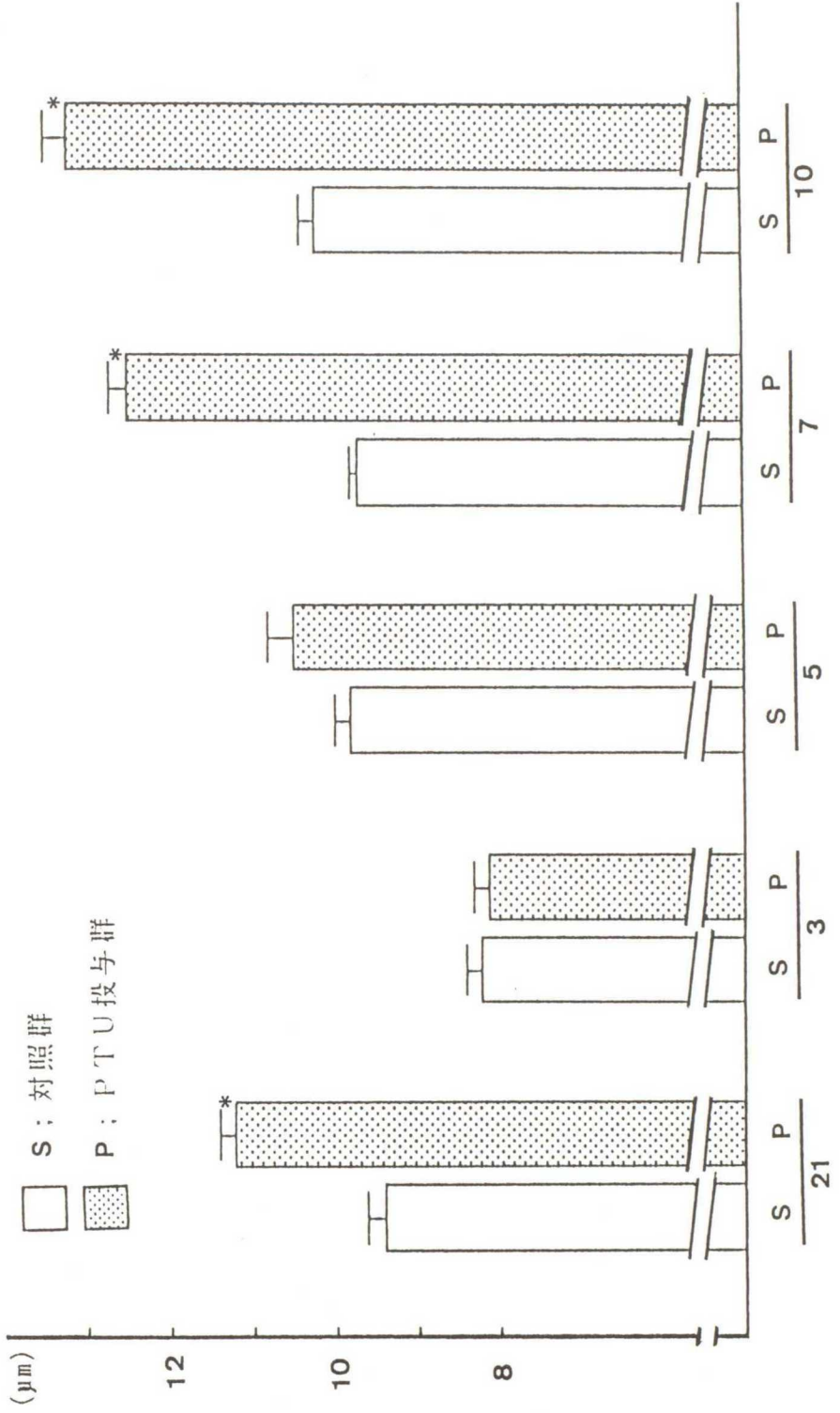


図 - 95

胎齡 21日 の 対 照 胎 仔 の
甲 状 腺

(× 620)

図 - 96

胎 齡 21日 の P T U 投 与
胎 仔 の 甲 状 腺

(× 620)

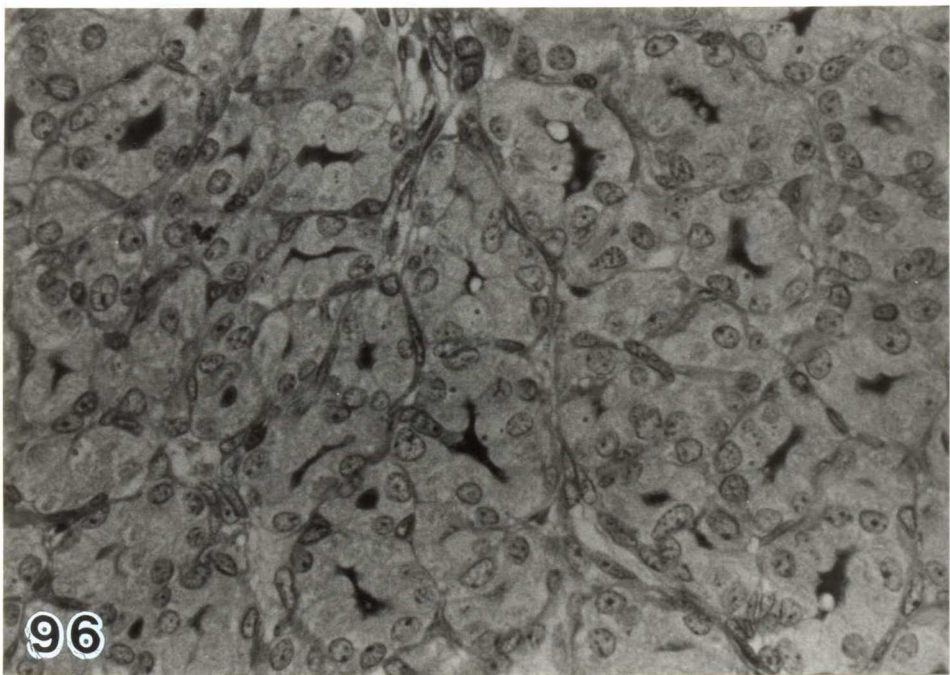
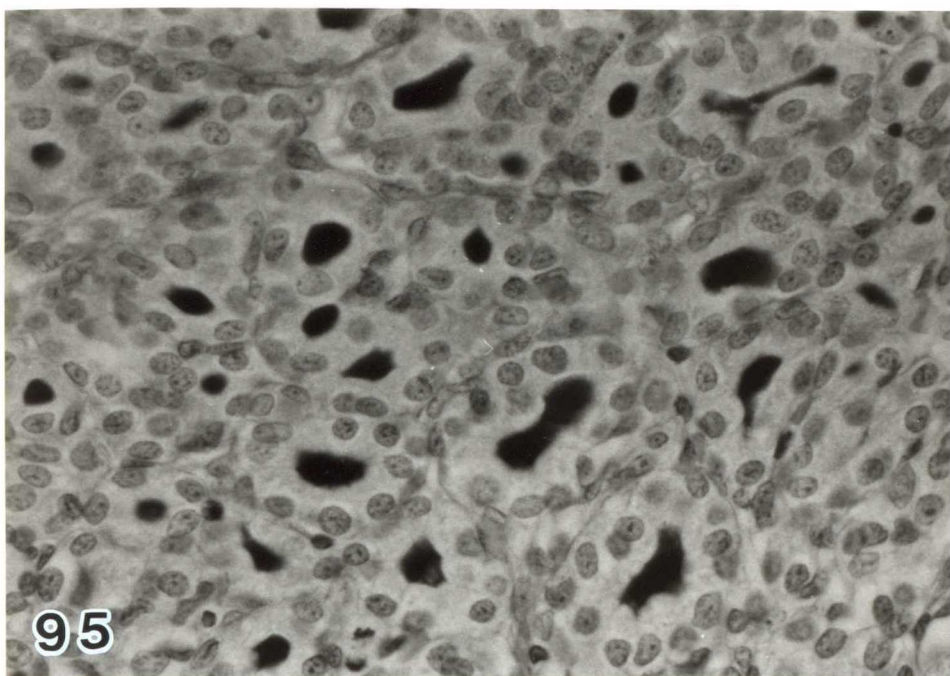


図 - 97

出生後 3 日の対照仔の
甲状腺

(× 620)

図 - 98

出生後 3 日の P T U 投
与仔の甲状腺

(× 620)

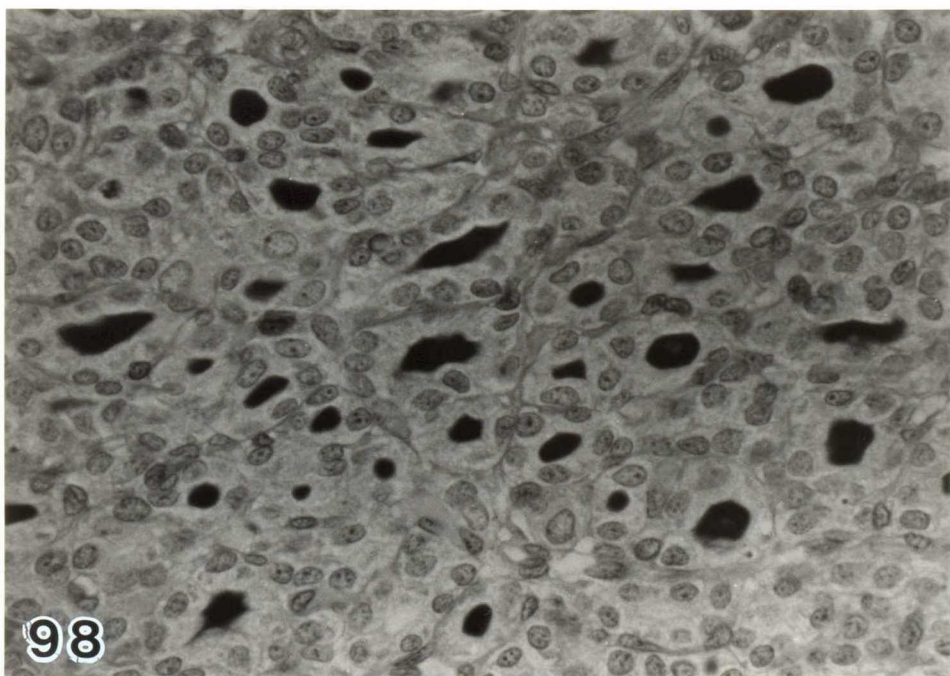
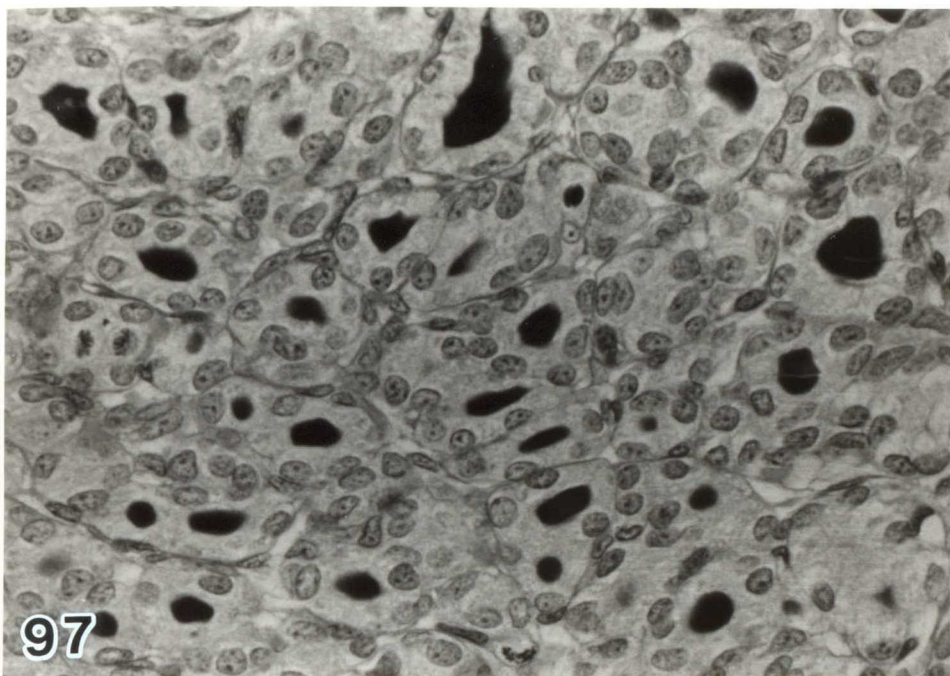


図 - 99

出生後 5 日の対照仔の
甲状腺

(× 620)

図 - 100

出生後 5 日の P T U 投
与仔の甲状腺

(× 620)

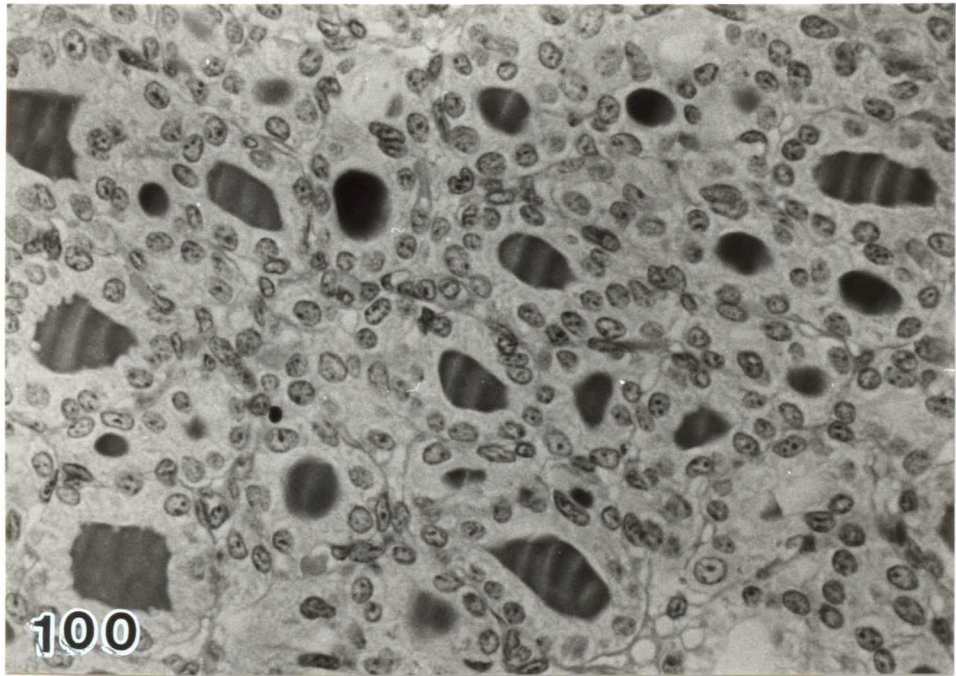
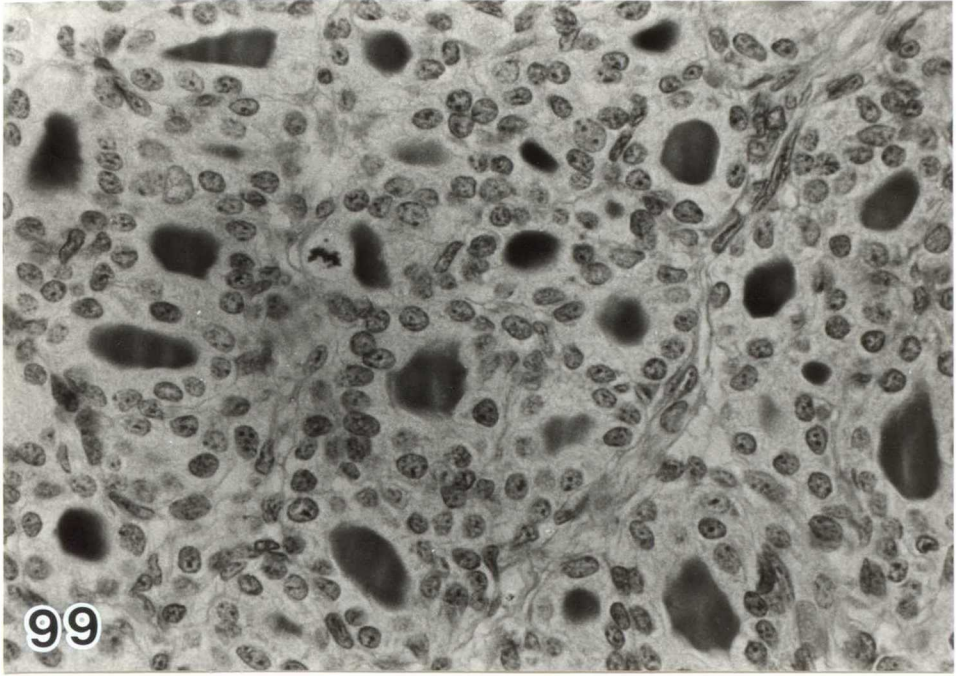


図 - 101

出生後 7 日の対照仔の
甲状腺

(× 620)

図 - 102

出生後 7 日の P T U 投
与仔の甲状腺

(× 620)

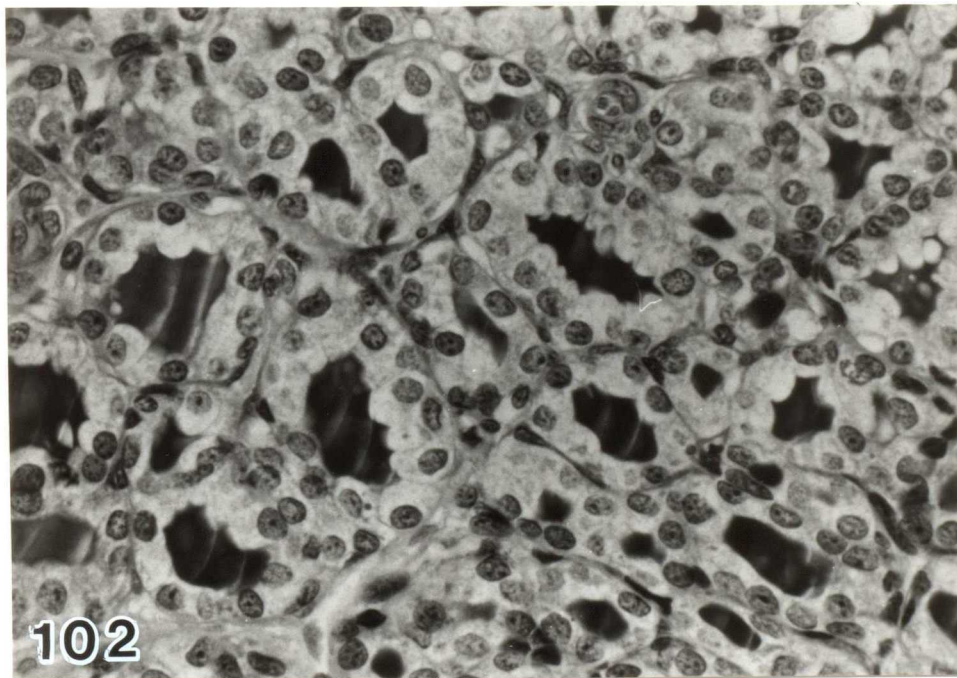
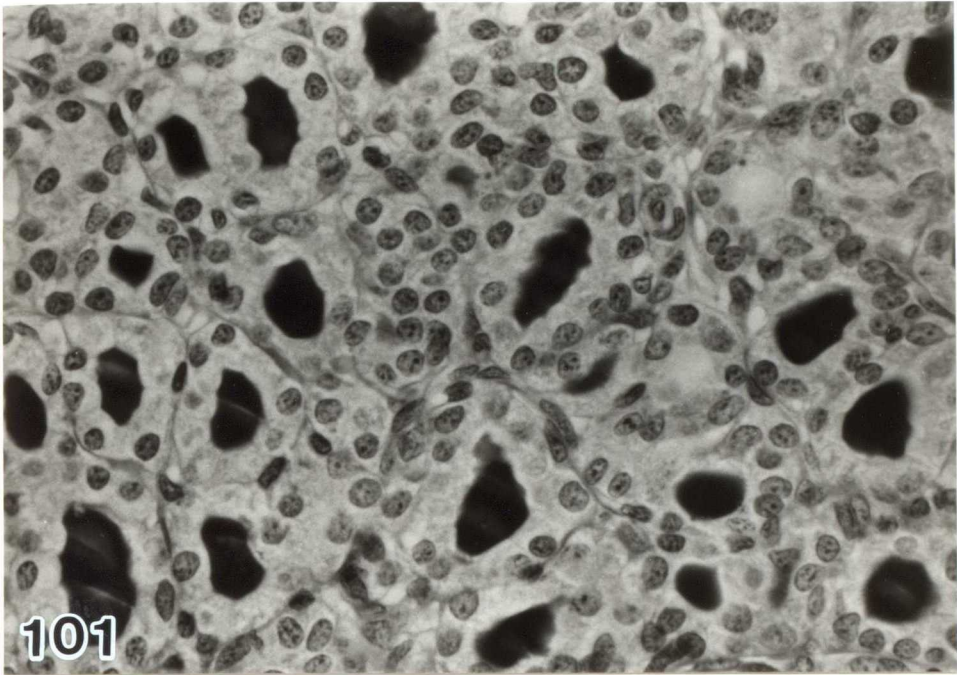


図 - 103

出生後10日の対照仔の
甲状腺

(× 620)

図 - 104

出生後10日のPTU投
与仔の甲状腺

(× 620)

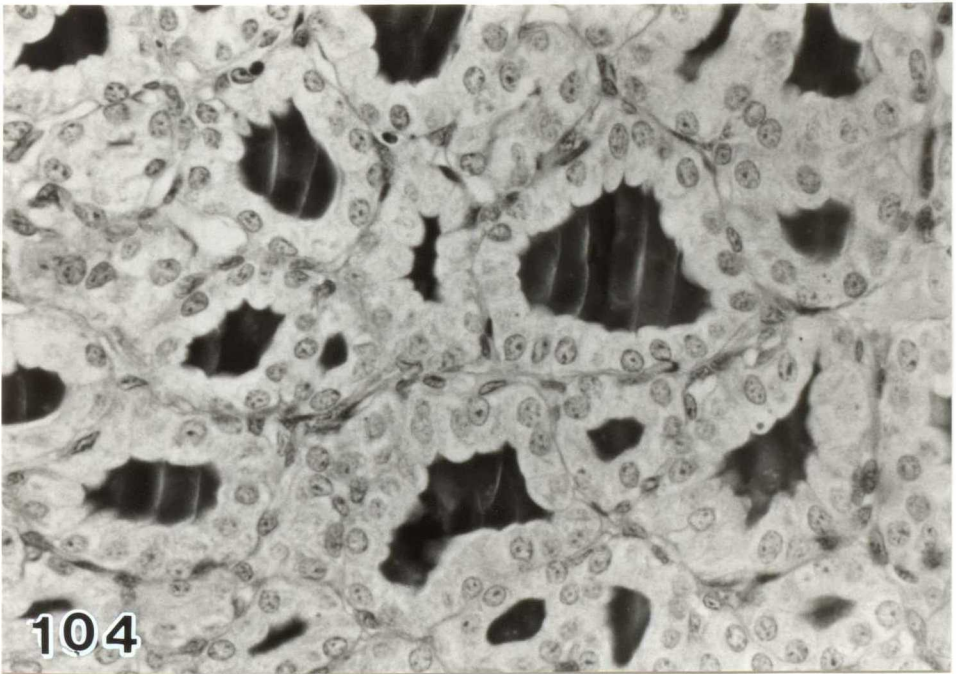
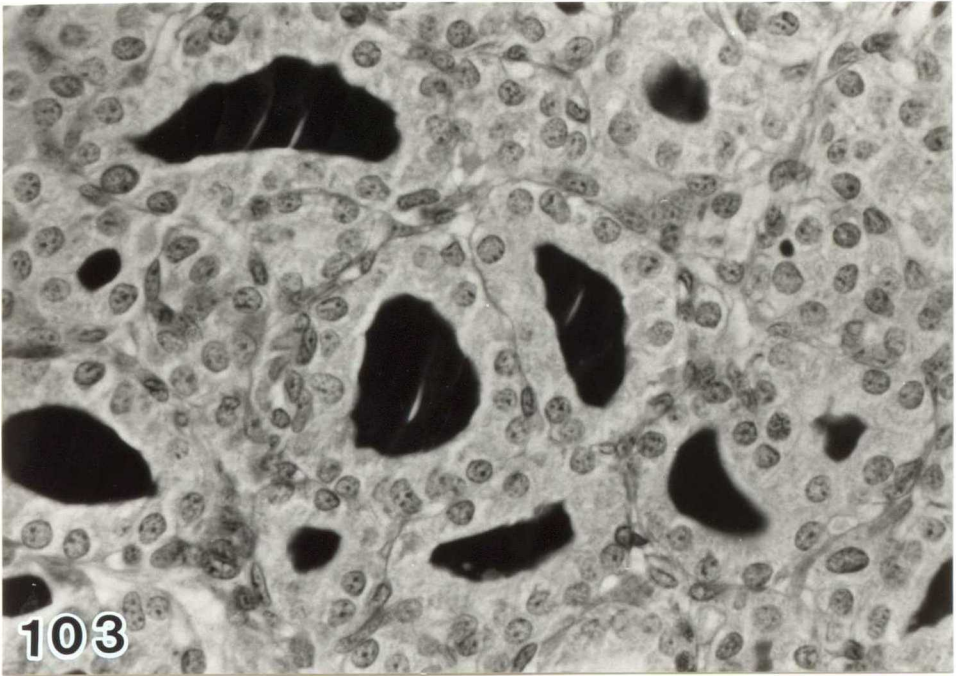


図 - 105

胎齡 21日 の 対 照 胎 仔 の
濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 106

胎 齡 21日 の 対 照 胎 仔 の
濾 胞 上 皮 細 胞

(図 105 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴ ル ジ 装 置

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体

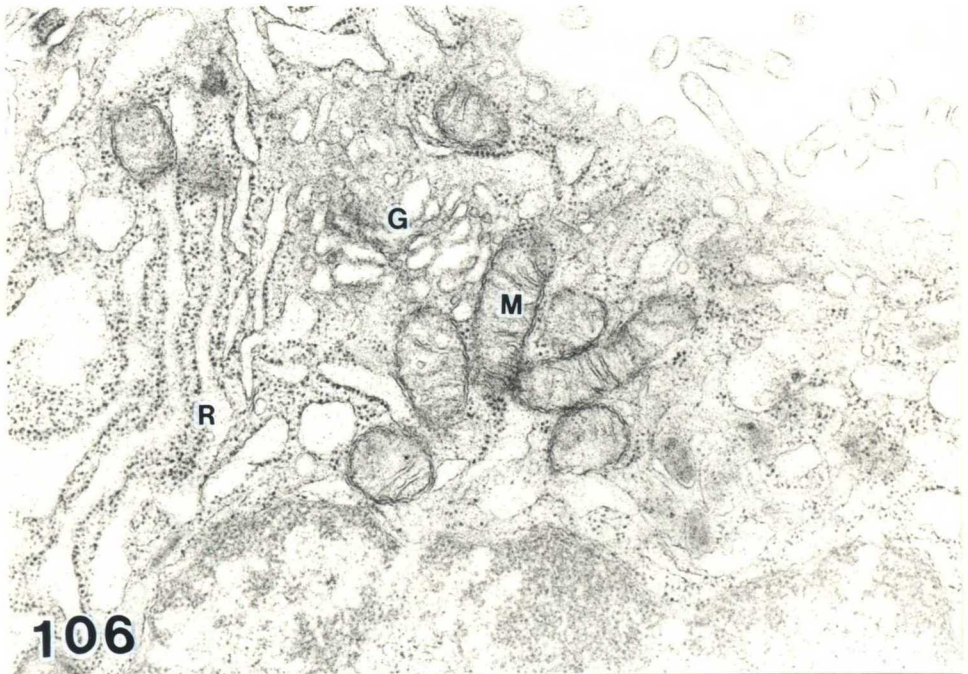
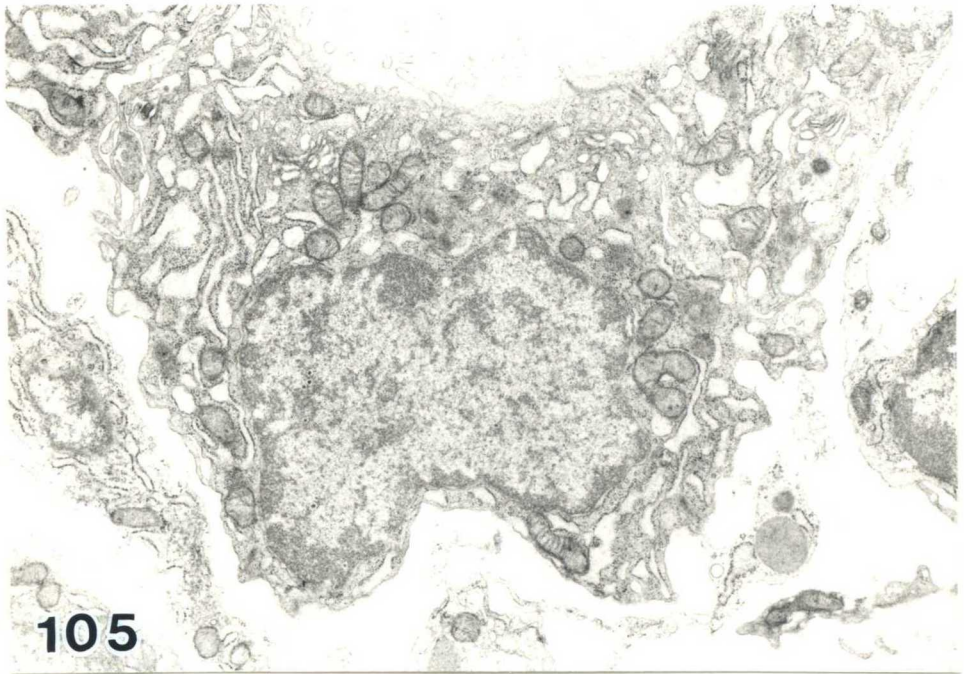


図 - 107

胎 齡 21日 の P T U 投 与

胎 仔 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

* ; 狭 く な っ た 濾 胞 腔

C ; コ ロ イ ド 滴

L ; ラ イ ソ ゾ ー ム

図 - 108

胎 齡 21日 の P T U 投 与

胎 仔 の 濾 胞 上 皮 細 胞

(図 - 107 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴ ル ジ 装 置

L ; ラ イ ソ ゾ ー ム

M ; ミ ト コ ン ド リ ア

R ; 粗 面 小 胞 体

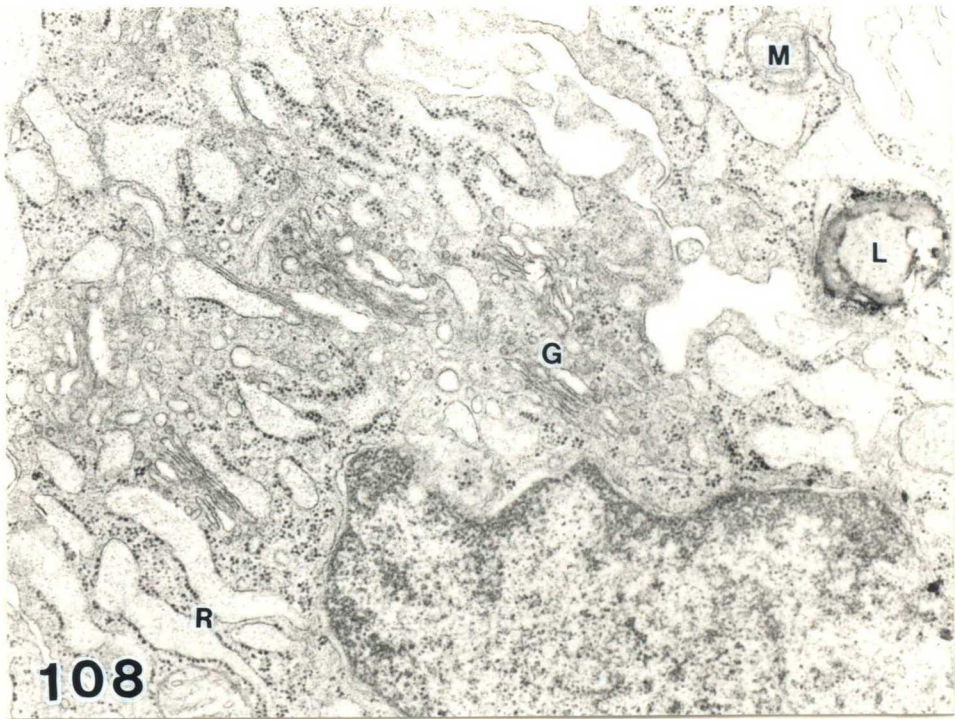
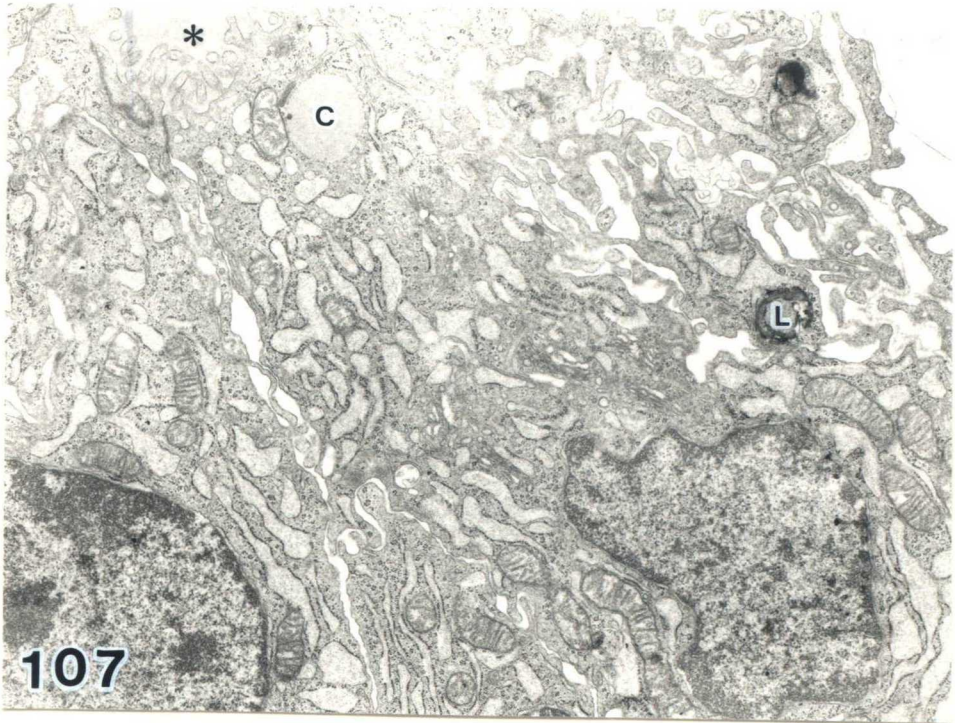


図 - 109

出生後 3 日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 110

出生後 3 日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(図 - 109 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

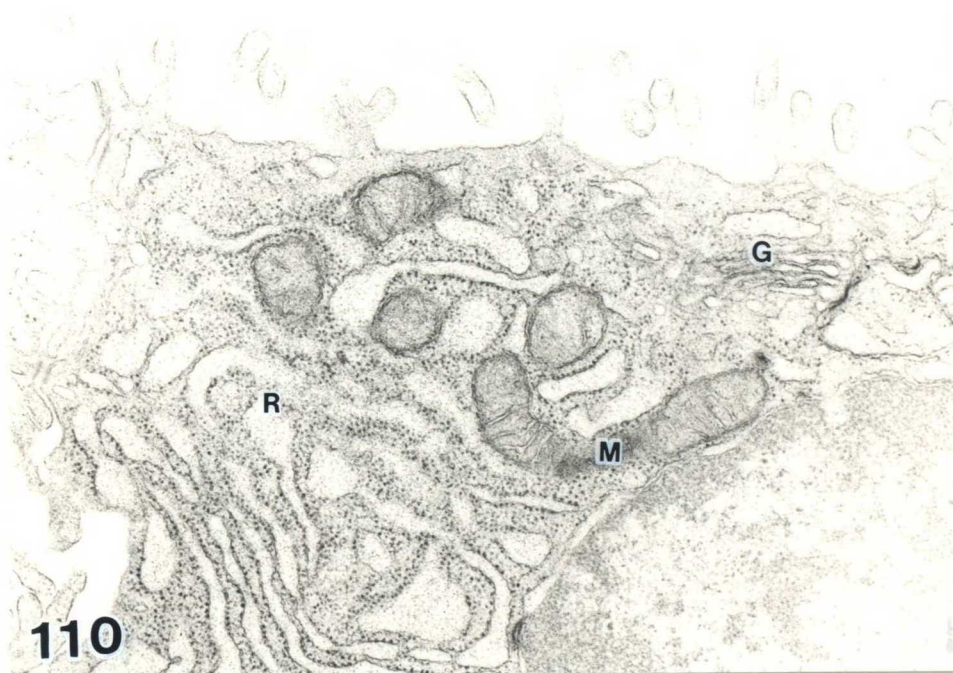
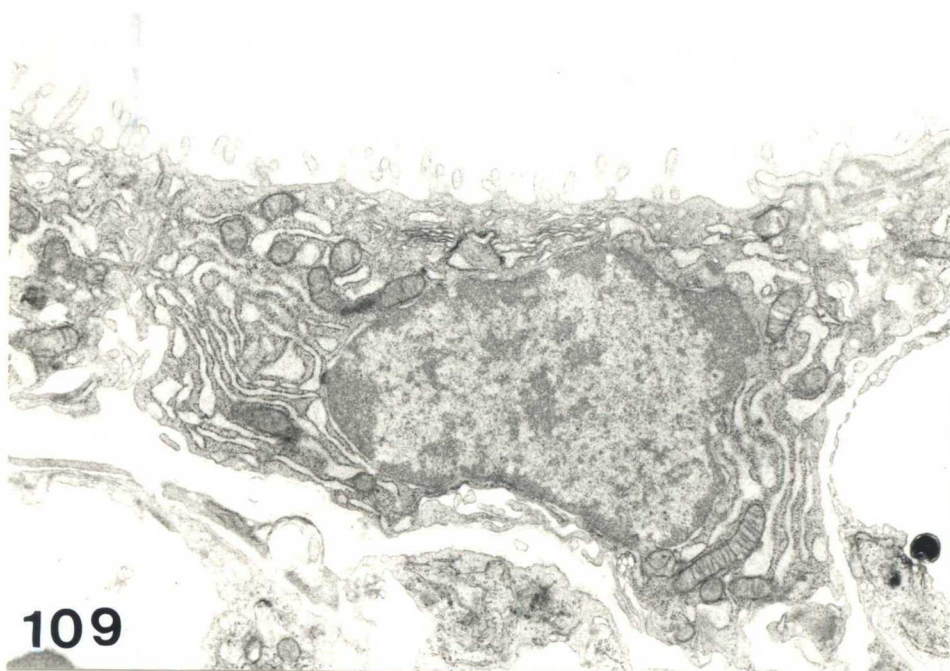


図 - 111

出生後 3 日の P T U 投
与仔の瀧胞上皮細胞
(× 7,500)

図 - 112

出生後 3 日の P T U 投
与仔の瀧胞上皮細胞
(図 - 111 の一部強拡大)
(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体



図 - 113

出生後5日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 114

出生後5日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(図 - 114 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

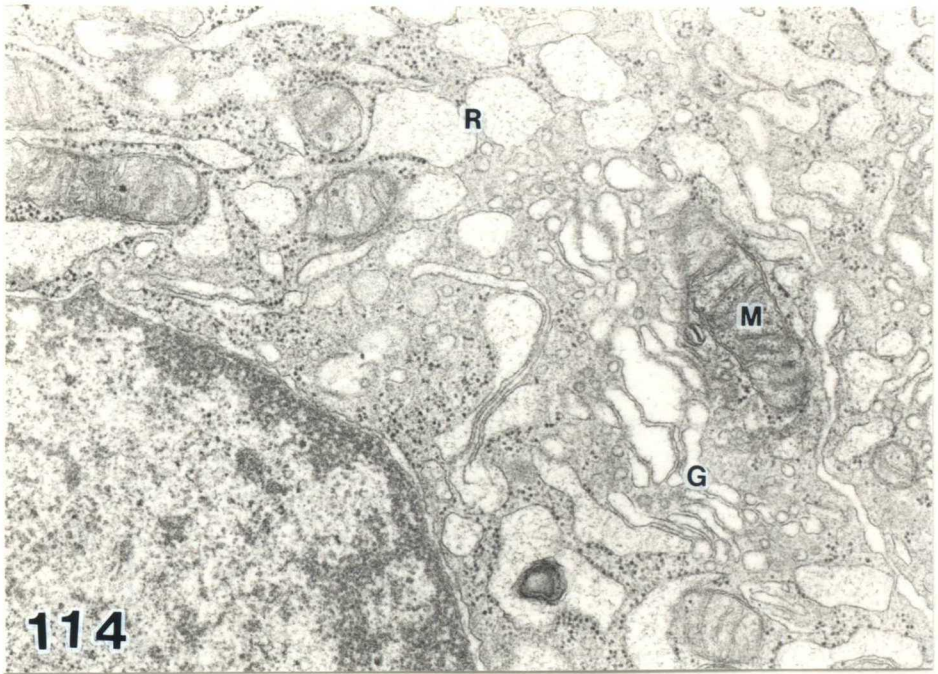


図 - 115

出生後 5 日の P T U 投
与胎仔の濾胞上皮細胞
(× 7,500)

図 - 116

出生後 5 日の P T U 投
与胎仔の濾胞上皮細胞
(図 -115 の一部強拡大)
(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

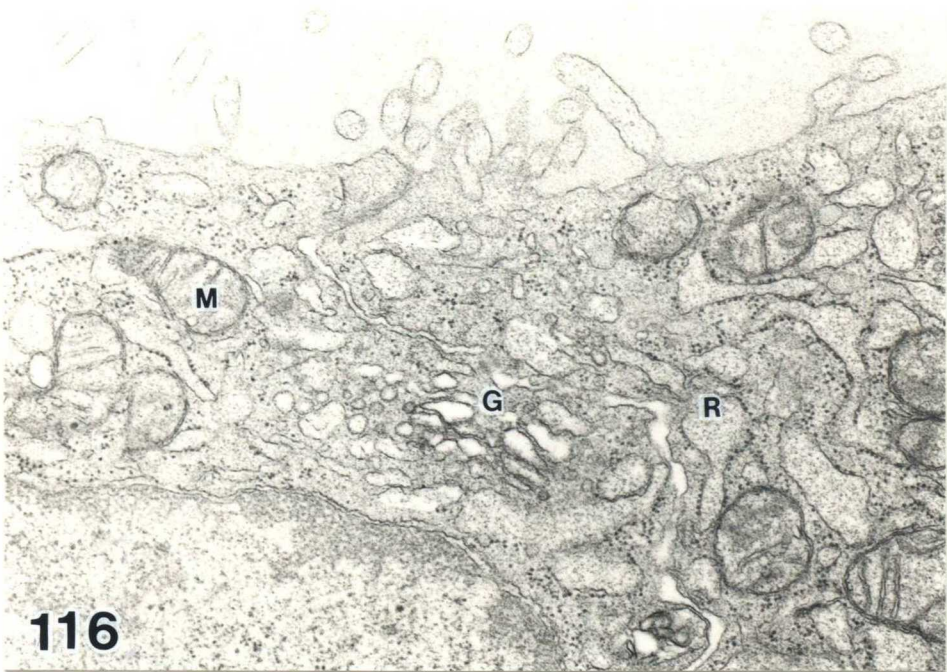
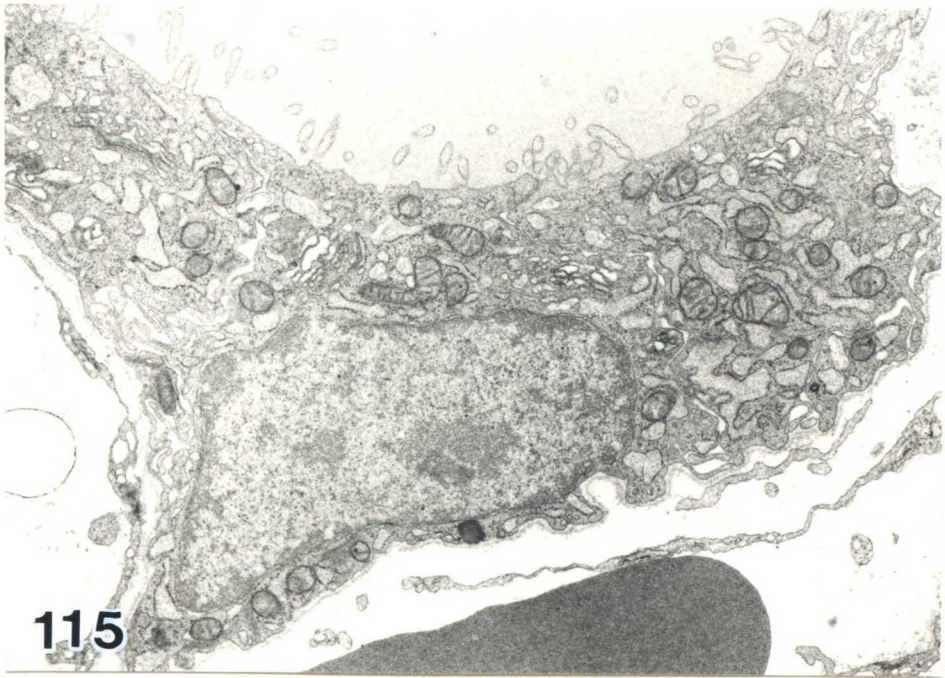


図 - 117

出生後 7 日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 118

出生後 7 日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(図 -117 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

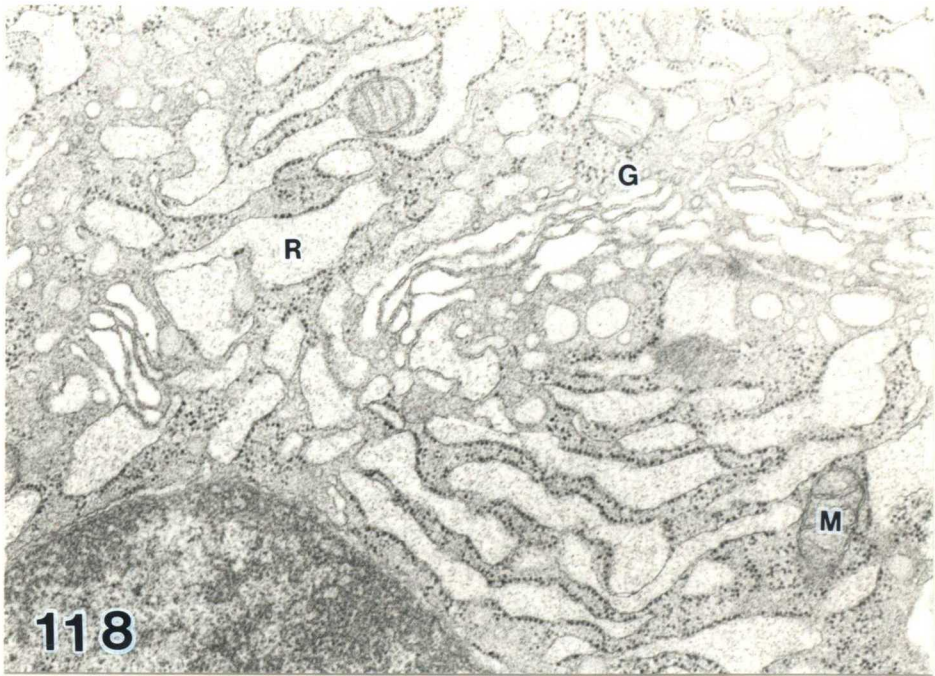


図 - 119

出生後 7 日の P T U 投
与仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

C ; コロイド滴

L ; ライソゾーム

図 - 120

出生後 7 日の P T U 投
与仔の濾胞上皮細胞

(図 -119 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

L ; ライソゾーム

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

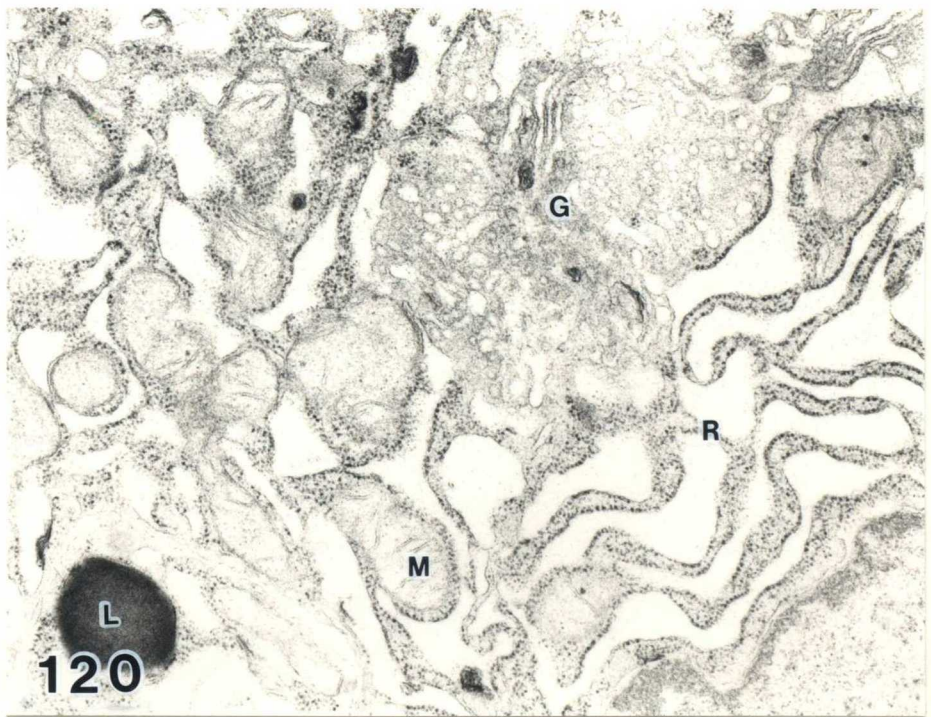
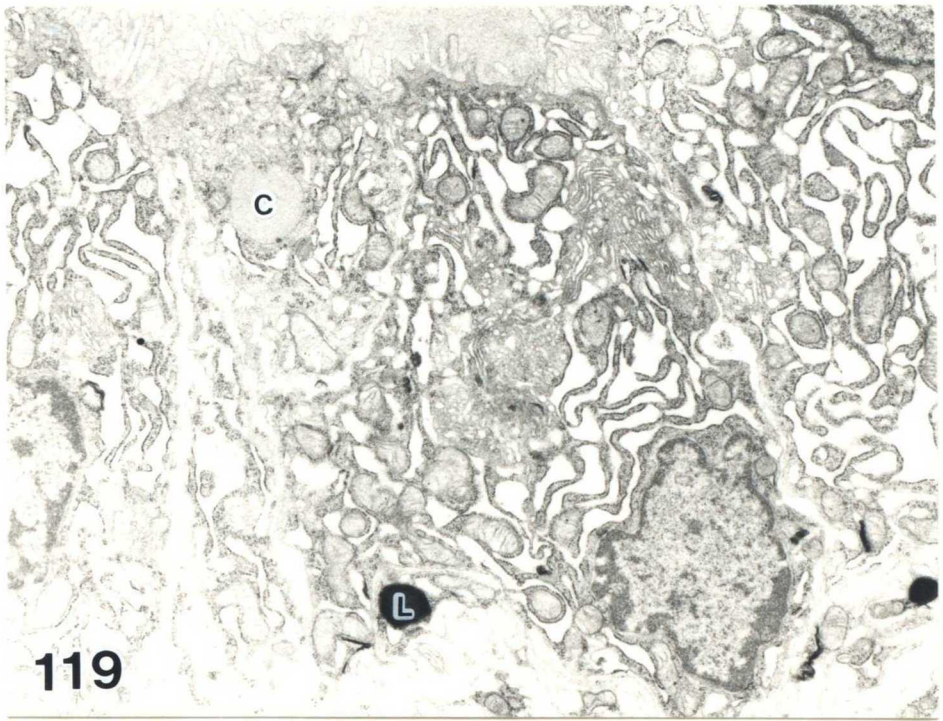


図 - 121

出生後10日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 122

出生後10日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(図 -121の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

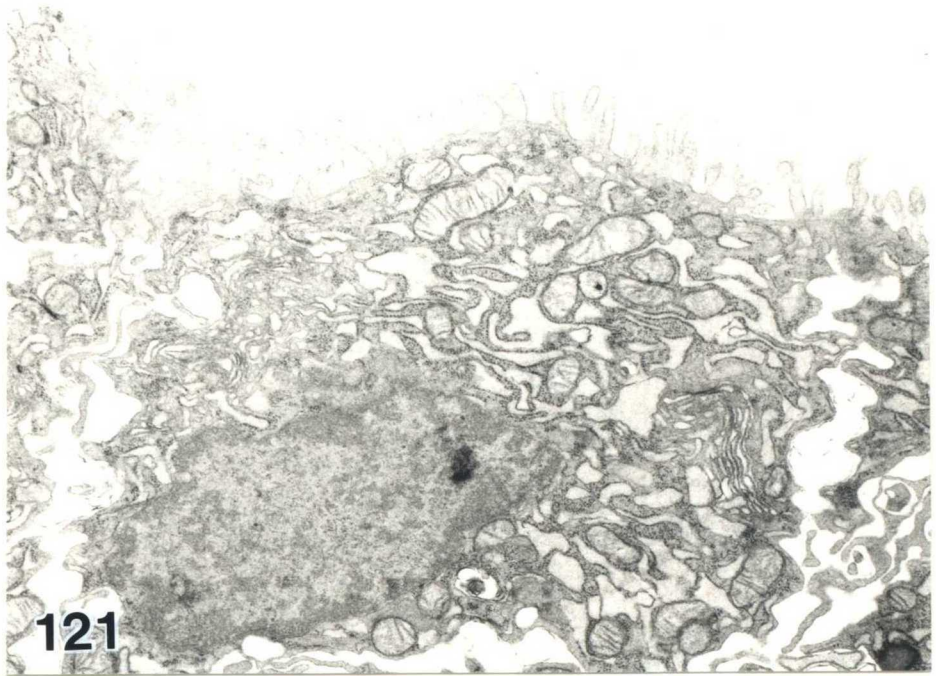


図 - 123

出生後10日のPTU投
与仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

C ; コロイド滴

L ; ライソゾーム

図 - 124

出生後10日のPTU投
与仔の濾胞上皮細胞

(図 - 123 の一部強拡大)

(× 20,000)

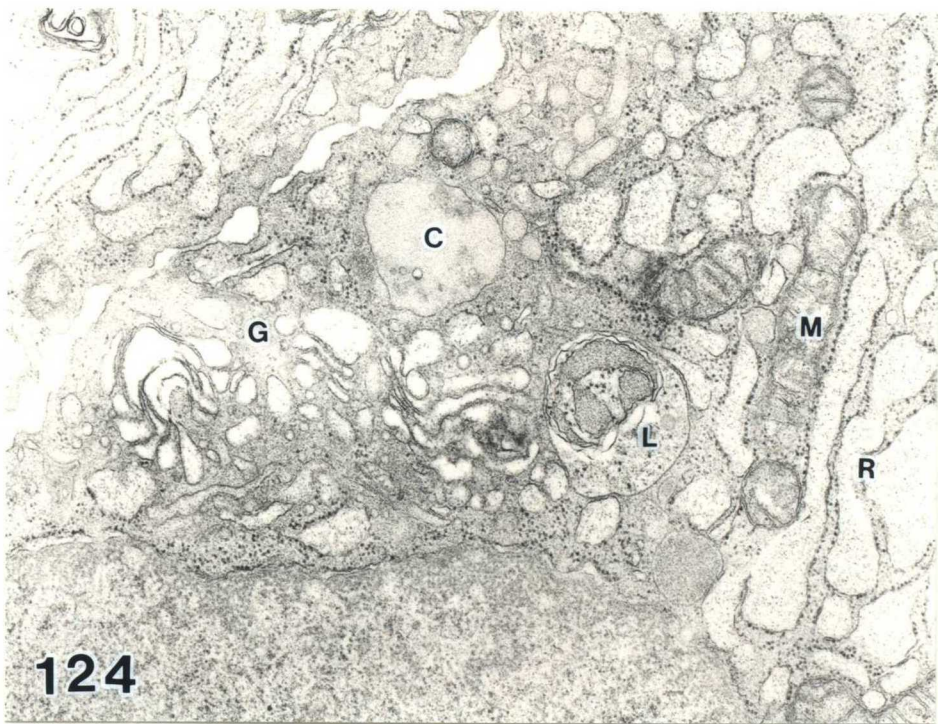
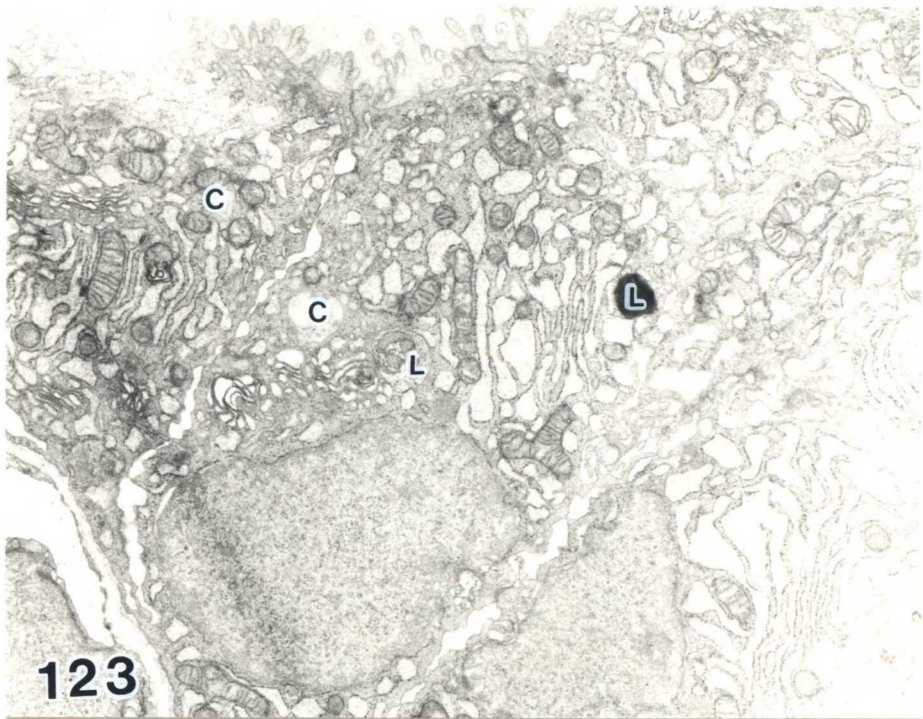
C ; コロイド滴

G ; ゴルジ装置

L ; ライソゾーム

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体



第 5 章 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (T R H) 投与後のラット胎仔および新生仔の甲状腺変化

成体において下垂体は、視床下部から放出される甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (T R H) によって刺激され、 T S H を放出する。視床下部における T R H の放出は、循環血中の甲状腺ホルモンの量によって調節されるというネガティブフィードバック機構により調節されている (Greer, 1952)。しかしながら、第 2 章および第 3 章において論じたように胎生末期のラット胎仔の下垂体 - 甲状腺系は胎仔の視床下部から独立して機能していることに関しては、すでに多くの一致した報告がある (Jost and Geloso, 1967; Fujita et al., 1970; Eguchi et al., 1971; Jost et al., 1974; Tonooka and Greer, 1978; Theodoropoulos et al., 1979)。また、緒言において述べたように、生後 1 日から 4

日の間は、視床下部を破壊しても、血清 T S H 濃度は減少しない (Štrbák and Greer, 1979) し、また、新生仔に T R H の抗血清を投与しても血清 T S H 濃度は減少しない (Oliver et al., 1981) というように生後 5 日ごろまでは、下垂体 - 甲状腺系は視床下部の支配から独立しているようである。Štrbák と Greer (1979) によると、視床下部による支配開始時期が遅いのは、視床下部の T R H 産生と放出の機構が成熟するのが遅いからであるという。

ところで、下垂体門脈系の完成は、生後 4 日あるいは 5 日ごろであるという報告 (Gydon, 1957; Florsheim and Rudko, 1968 ; Daikoku et al., 1971) および、胎仔の脳においてすでに T R H が存在するという報告 (Conklin et al., 1973; Barnea et al., 1977; Schaeffer and Brownstein, 1980) を考慮すると、この視床下部の支配開始が遅いのは、下垂体門脈系の完成が遅いことによるかもしれないという考えが浮かぶ。しかしながら、Štrbák (1983) は、生後 1 日齢の新生仔

において、腹腔内に T R H を投与した場合、血清 T S H 濃度は 2 倍にしか上昇しないのに対し、視床下部内に注入した場合は、血清 T S H 濃度は 17 倍ににも上昇するので、T R H の視床下部から下垂体への輸送は生後 1 日ですでに十分行われていると報告している。胎生期においては、同様な視床下部の支配を受ける下垂体 - 副腎系が、胎生期においてすでに視床下部の支配下にあるという多くの報告 (Jost et al., 1966 a, b; Fujita et al., 1970; Eguchi et al., 1973) があるので、下垂体門脈系が未熟であることが、下垂体 - 甲状腺系の支配が遅いことの理由とは考えにくいように思われる。

しかし、これらの報告とは裏腹に胎仔下垂体は、外来性の T R H に反応して T S H を放出することができる (D'Angelo and Wall, 1972; Kojima and Hershman, 1974)。また、出生後においても胎生期と同様下垂体は、外来性の T R H に反応して T S H を放出できる (Oliver et al., 1981) という。しかし、これらの報告は、血清 T S H 濃度の変化を観

察しただけで、詳細な形態学的な観察は行われていない。

そこで、本章では、ラット胎仔および新生仔に T R H を投与して、その後の甲状腺の変化を光学および電子顕微鏡で観察することを目的とした。

第 1 節 材 料 と 方 法

1) 使 用 動 物

本実験において用いた動物は、第 1 章で用いた物と同様である。

胎齡 19 日の胎仔と、生後 2、4、6 および 9 日齡の新生仔に体重 1 g あたり、100 ng の TRH を、胎仔の場合は 0.025 ml に、新生仔の場合は 0.1 ml の生理的食塩水に溶解して、皮下投与した。胎仔に投与する場合は、母体をエーテル麻酔下で、開腹し、子宮壁を通して胎仔頸背部皮下に投与した。新生仔の場合は、直接頸背部皮下に投与した。対照群には、生理的食塩水を同様に投与した。剖検は、投与の翌日に行った。剖検の際、甲状腺左葉の重量を測定した。右葉は、光学顕微鏡用の試料に供した。また一部の物は、電子顕微鏡用試料に供した。

2) 組織的観察方法および組織学的計測法

甲状腺右葉は、ブアン液に固定した。固定後、常法により、アルコール脱水し、パラプラスチックに包埋し、4 μm の連続切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色を施し光学顕微鏡により、組織学的観察を行った。

組織学的計測として、濾胞上皮の高さと濾胞の直径を第4章と同様の方法で計測した。

3) 電子顕微鏡的観察方法

甲状腺右葉は、2.5%グルタールアルデハイド(0.2Mカコジル酸緩衝液、pH 7.4に溶解)で2時間固定後、0.2Mカコジル酸緩衝液、pH 7.4でよく洗浄し、1%四酸化オスミウムによって、1時間後固定した。その後、同じ緩衝液でよく洗浄し、常法に従ってアルコール脱水した後、Epon 812(TAAB社)に包埋した。固定および脱水の操作は、4℃の下で行った。超薄切片を作成する前に、まず、0.5~1.0 μm の厚切切片を作成し、メチレンブルー-加温染

色を施した後、光学顕微鏡で観察場所を確認した。その部位の $500 \sim 900 \text{ \AA}$ の超薄切片を作成した。超薄切片の作成は、JUM-7型ミクロトームで行った。超薄切片は、酢酸ウラニルとクエン酸鉛によって、二重染色を施し、電子顕微鏡（JEM-100CX）で観察した。

4) 統計学的解析方法

得られたデータは、平均値と標準誤差で表し、その解析は、Studentのt-testを用いて行った。

第 2 節 実験成績

本実験で得られたデータは、すべて表 - 5、6 に示した。

1) 胎仔および新生仔体重の変化について

胎仔および新生仔の体重の変化については、別に図 - 125 にも示した。

胎仔および新生仔の体重は、対照群においては、日齢を増すごとに増加していった。

T R H 投与群は、出生後 3 日において対照群と比べて有意的に高い値を示した。胎齢 20 日、出生後 5 日、7 日および 10 日においては、対照群との間に有意的な差を示さなかった。

2) 甲状腺左葉重量の変化について

甲状腺左葉重量の変化については、別に図 - 126 にも示した。

甲状腺左葉重量は、対照群においては、日齢を増すごとに増加していった。

T R H 投与群は、胎齡 20 日、出生後 3 日、5 日および 7 日において、対照群と比べて有意的に高い値を示した。出生後 10 日においては、対照群との間に有意的な差を示さなかった。

3) ” 甲状腺左葉重量 / 体重 ” 比の変化について

” 甲状腺左葉重量 / 体重 ” 比の変化については、別に図 - 127 にも示した。

” 甲状腺左葉重量 / 体重 ” 比は、対照群においては、日齡を増すごとに小さくなっていく傾向がみられた。

T R H 投与群は、胎齡 20 日において対照群と比べて有意的に高い値を示した。しかし、出生後は、3 日、5 日、7 日および 10 日のすべての日齡において、対照群との間に有意的な差を示さなかった。

4) 組織学的計測結果

4-1) 濾胞直径の変化について

濾胞直径の変化については別に図-128にも示した。

濾胞直径は、対照群においては、日齢を増すごとに大きくなっていった。

TRH投与群は、出生後3日においては、対照群と比べて有意的に高い値を示した。胎齢20日、出生後5日、7日および10日においては、対照群と比べて有意的な差は示さなかった。

4-2) 濾胞上皮細胞高の変化について

濾胞上皮細胞高の変化については、別に図-129にも示した。

濾胞上皮細胞高は、対照群においては、胎齢20日と出生後3日は、ほぼ同様の値を示した。出生後5日、7日および10日では、胎齢20日および出生後3日より高い値を示した。

T R H 投 与 群 に お い て は 、 胎 齡 20 日 、 出 生 後 3 日 、 5 日 、 7 日 お よ び 10 日 の す べ て の 日 齡 で 対 照 群 と 比 べ て 有 意 的 に 高 い 値 を 示 し た 。

5) 組 織 学 的 観 察 結 果

胎 齡 20 日 の 対 照 群 の 甲 状 腺 は 、 コ ロ イ ド の 蓄 積 量 は さ ま ざ ま で あ る が 、 コ ロ イ ド を 蓄 積 し た 濾 胞 が 認 め ら れ た (図 - 130) 。 T R H 投 与 群 の 甲 状 腺 は 、 対 照 群 と 比 べ て 濾 胞 の 大 き さ は ほ ぼ 同 等 で あ っ た が 、 コ ロ イ ド の 蓄 積 量 が 減 少 し て い た 。 ま た 、 濾 胞 上 皮 細 胞 は 対 照 群 と 比 べ て 大 き く 、 そ の 高 さ も 高 く な っ て い る の が 認 め ら れ た (図 - 131) 。

出 生 後 3 日 の 対 照 群 の 甲 状 腺 は 、 胎 齡 20 日 と くら べ る と コ ロ イ ド の 蓄 積 量 が 増 加 し 、 濾 胞 が 大 き く な っ て い た が 、 濾 胞 上 皮 細 胞 の 高 さ は 、 ほ ぼ 同 等 で あ っ た (図 - 132) 。 T R H 投 与 群 の 甲 状 腺 は 、 対 照 群 と 比 べ て 、 コ ロ イ ド の 蓄 積 量 は 減 少 し て い た が 、 濾 胞 は や や 大 き く な っ て い た 。 濾 胞 上 皮 細 胞 は 細 胞 高 を 増 加 さ せ 濾 胞 腔 に 突 出 す る よ う に な っ て い る

のが認められた（図 - 133）。

出生後5日の対照群の甲状腺は、3日と比べて、濾胞が大きくなるとともに濾胞上皮細胞の高さが高くなっていた（図 - 134）。T R H 投与群の甲状腺は、対照群と比べて、濾胞の大きさは、ほぼ同等であったが、濾胞上皮細胞の高さが高くなっているのが認められた（図 - 135）。

出生後7日の対照群の甲状腺は、5日と比べて、濾胞が大きくなっていたが、濾胞上皮細胞の高さはほぼ同等であった（図 - 136）。T R H 投与群の甲状腺は、対照群と比べて、濾胞の大きさは、ほぼ同等であったが、濾胞上皮細胞は、核が基底側に位置する豊富な細胞質をもったものでその高さが高くなっているのが認められた（図 - 137）。

出生後10日の対照群の甲状腺は、7日と比べて、濾胞が大きくなっていたが、濾胞上皮細胞の高さはほぼ同等であった（図 - 138）。T R H 投与群の甲状腺は、対照群と比べて、濾胞の大きさは、ほぼ同等であったが、濾胞上皮細胞の高さが高くなっているのが認めら

れた（図 - 139）。

6) 電子顕微鏡的観察結果

胎齡 20 日の対照群の甲状腺は、コロイドを蓄積した濾胞をもち、濾胞上皮細胞は、濾胞腔に微絨毛を伸ばし、その細胞質にはミトコンドリアやゴルジ装置を取り囲むように粗面小胞体が存在していた（図 - 140、141）。TRH 投与群の濾胞上皮細胞は、対照群と比べて細胞高を増し、その細胞質にはコロイド滴およびライソゾームが認められた。また、対照群と比べてゴルジ装置と粗面小胞体は、拡張していた（図 - 142、143）。

出生後 3 日の対照群の濾胞上皮細胞は、胎齡 20 日のものと基本的な形態はほぼ同様であった。（図 - 144、145）。TRH 投与群の濾胞上皮細胞は、対照群と比べて高さを増し、微絨毛は発達し、その細胞質にはコロイド滴およびライソゾームが認められた。また、ゴルジ装置も対照群のものとは比べて拡張し発達のよいものであった（図 - 146、147）。

出生後5日の対照群の濾胞上皮細胞は、3日と比べて基本的な構造はほぼ同様であったが、その細胞高を増加させていた(図-148、149)。T R H投与群の濾胞上皮細胞は対照群のものとは比べて、細胞高を増加させ、その細胞質にはライソゾームが多数認められた。また、ゴルジ装置が著しく発達しているものも認められた。(図-150、151)。

出生後7日の対照群の濾胞上皮細胞は、5日とほぼ同様な形態を示していた(図-152、153)。T R H投与群の濾胞上皮細胞は、対照群のものとは比べて細胞高が高く、ライソゾームが多く観察された。ライソゾームの中には、コロイド滴と一次ライソゾームが融合したばかりのものや二次ライソゾームとなって電子密度を増加させているものも認められた(図-154、155)。

出生後10日の対照群の濾胞上皮細胞は、7日とほぼ同様な形態を示していた(図-156、157)。T R H投与群の濾胞上皮細胞は、対照と比べて細胞高を増加させ、微絨毛がよく発達していた。その細胞質にはライソゾーム

が、観察された（図 - 158、159）。

第 4 節 考 察

すでに述べてきた観察結果は、胎生末期の胎仔および出生後の新生仔の下垂体は、外来的な T R H に反応して T S H を放出できるといふこれまでの報告 (D ' A n g e l o a n d W a l l , 1972; K o j i m a a n d H e r s h m a n , 1974; O l i v e r e t a l . , 1981) とよく一致しているものであった。

本研究においては、胎齡 19 日に T R H を投与すると、翌日の胎仔甲状腺は、対照胎仔と比べて重量を増加させまた、重量を体重比に換算した値も増加した。組織学的計測においても濾胞上皮細胞の高さは高くなった。また、電子顕微鏡を用いての濾胞上皮細胞の微細構造の観察では、T R H を投与した胎仔においては再吸収コロイド滴やライソゾームが多く観察された。甲状腺は、T S H の刺激によってホルモン合成の活性が高まり、濾胞腔からのコロイド摂取を促進され、再吸収コロイド滴やライソゾームを細胞内に増加させることはよく知られている (F u j i t a a n d S u e m a s a ,

1968)。従って、本研究において胎仔甲状腺が T R H 投与後、機能的亢進像を見せたことは、胎仔下垂体が投与した T R H に反応して T S H を放出したことを意味するものにほかならない。

出生後においても、T R H 投与後新生仔甲状腺は、対照仔と比べて濾胞上皮細胞の高さを増加させ、微絨毛は発達し、ゴルジ装置や粗面小胞体は拡張した。その細胞質には、コロイド滴やライソゾームが出現し、胎生期と同様に新生仔の下垂体は、投与した T R H に反応して T S H を放出していることが示された。T R H を投与した3日齢新生仔は、対照仔と比べて甲状腺重量は増加し、濾胞は大きくなり濾胞上皮細胞の高さは著しく増加した。濾胞上皮細胞の高さの増加率は、実験期間中を通して最も大きく、T R H に対する反応が、最も強く観察された。これは、この時期において第1章で述べたように甲状腺がその発達を停滞しているため、下垂体から放出された T S H に対して強く反応したためであると考えられる。甲状腺重量を体重比に換算した値

は対照仔と比べて増加しなかったが、これは T R H 投与群の体重が対照群と比べて重かったためであると考えられる。5日、7日および10日においても T R H を投与した新生仔は、対照仔と比べて濾胞上皮細胞の高さを増加し、投与した T R H に反応して下垂体から T S H が放出されていることを示した。しかしながら、5日および7日では甲状腺重量は対照仔と比べて有意的に増加していたが、10日齢では対照仔と比べて高い値であるが有意的な差異を示さなかった。このことから、5日以降の新生仔においては、外来的な T R H に反応して下垂体は、T S H を放出しているのであるが、この時期の甲状腺が、発達しているために、甲状腺における変化としては、胎仔や3日新生仔と比べて徐々に減弱していくようにも思われた。

Kojima と Hershman (1974) は、出生後3日から7日の新生仔に T R H を腹腔内に投与した時に著しい数のコロイド滴の形成を報告しているが、本研究においては、対照仔と比べてやや多いものの著しい増加は、見られな

かった。これは、本研究との投与経路の違い、また、投与量が、体重 1 gあたり 100 ngと少ない（Kojima と Hershman では 10 μ g）ということもあるが、投与後 1 日の甲状腺を観察したため（Kojima と Hershman では 30 分後）であろうと考えられる。なぜなら、TSH によってホルモン合成の活性が高まっているために再吸収されたコロイド滴は、一次ライソゾームと融合し二次ライソゾームとなり、加水分解を受け甲状腺ホルモンとして細胞外へ放出されていくからである。事実、本研究においては、ライソゾームは、TRH を投与した新生仔において対照仔に比べて多く観察されている。

すでに述べたように新生仔においても出生後 5 日齢ころまでは新生仔の下垂体の TSH 放出は、新生仔自身の視床下部の TRH には依存していない（Štrbák and Greer, 1979; Theodoropoulos et al., 1979; Oliver et al., 1981）。また、視床下部の下垂体刺激能が成体のレベルに達するのは、生後 12 日齢ころであるという（Štrbák and Greer, 1979

; Oliver et al. 1981)。この時期において下垂体が外来的な T R H に強く反応することは非常に興味深く思われる。新生仔においては、下垂体の T R H に対する感受性は、高いといわれ (Fisher et al., 1977; Macho and Štrbák, 1979; Walker et al., 1980 a)、また、下垂体における T R H レセプターの結合能力も高いといわれている (Banerji and Prasad, 1981; Dussault and Coulombe, 1983)。本研究の結果は、これらの報告を支持するもので胎仔のみならず新生仔においても外来的な T R H に対して下垂体は、T S H を放出できることを甲状腺の形態学的な観察から示唆するものである。

第 4 節 小 括

胎 齡 19 日 の 胎 仔 と 出 生 後 2 日 、 4 日 、 6 日 お よ び 9 日 の 新 生 仔 に T R H を 投 与 し て 、 そ の 翌 日 の 甲 状 腺 の 変 化 を 調 べ た 。

胎 齡 20 日 に お い て 、 T R H を 投 与 し た 胎 仔 は 、 対 照 胎 仔 と 比 べ て 甲 状 腺 重 量 は 増 加 し 、 濾 胞 上 皮 細 胞 の 高 さ は 高 く な っ た 。 濾 胞 上 皮 細 胞 に は ラ イ ソ ゾ ー ム や 再 吸 収 コ ロ イ ド 滴 が 出 現 し た 。

出 生 後 3 日 、 5 日 お よ び 7 日 に お い て 、 T R H を 投 与 し た 新 生 仔 は 、 胎 齡 20 日 の 胎 仔 と 同 様 、 甲 状 腺 重 量 は 増 加 し 、 濾 胞 上 皮 細 胞 の 高 さ は 高 く な り 、 濾 胞 上 皮 細 胞 に は ラ イ ソ ゾ ー ム や 再 吸 収 コ ロ イ ド 滴 が 出 現 し た 。

出 生 後 10 日 に お い て は 、 T R H を 投 与 し た 新 生 仔 の 甲 状 腺 重 量 は 、 対 照 仔 と 比 べ て 有 意 差 を 示 さ な か っ た 。 し か し 、 濾 胞 上 皮 細 胞 の 高 さ は 高 く な り 、 濾 胞 上 皮 細 胞 に は ラ イ ソ ゾ ー ム や コ ロ イ ド 滴 が 出 現 し た 。

以 上 の 所 見 か ら 、 胎 生 末 期 か ら 出 生 後 の 新 生 仔 期 の 間 を 通 し て 、 外 来 的 に T R H を 投 与

した場合、下垂体は T S H を放出し、この T S H によって甲状腺に機能的亢進像をもたらすことが示唆された。

表-5 TRH投与後の胎仔および新生仔の体重、甲状腺左葉重量、“甲状腺左葉重量/体重”比の変化

	Group	No. of fetuses	Body weight (g)	Weight of left thyroid lobe (mg)	Weight of left thyroid lobe / Body weight
Fetus	20S	12(3) ^{a)}	2.81±0.09	0.35±0.02	12.83±0.69
	20T	12(3)	2.57±0.12	0.52±0.02*	21.07±1.09*
Neonate	3S	16(4)	5.59±0.17	0.58±0.03	10.40±0.52
	3T	16(4)	6.56±0.19*	0.68±0.03*	10.33±0.49
	5S	16(4)	8.13±0.35	0.77±0.03	9.56±0.34
	5T	16(4)	8.43±0.28	0.85±0.04*	10.22±0.45
	7S	16(4)	11.15±0.34	1.04±0.02	9.39±0.29
	7T	16(4)	12.19±0.48	1.19±0.03*	9.90±0.36
	10S	16(4)	16.40±0.53	1.45±0.05	8.91±0.26
	10T	16(4)	17.25±0.61	1.61±0.07	9.46±0.50

a) ; 母体数

S ; 生理的食塩水投与群、T ; TRH投与群

* ; 同日齢生理的食塩水投与群と P < 0.05 で有意差あり

表-6 TRH投与後の胎仔および新生仔甲状腺の濾胞直径および濾胞上皮細胞高の変化

	Group	No. of fetuses	Diameter (μm)	Cell height (μm)
Fetus	20S	6(3) ^{a)}	25.0 \pm 0.5	8.2 \pm 0.2
	20T	6(3)	25.6 \pm 0.6	9.1 \pm 0.2*

Neonate	3S	8(4)	35.6 \pm 0.6	8.2 \pm 0.2
	3T	8(4)	43.1 \pm 1.7*	11.8 \pm 0.2*
	5S	8(4)	44.6 \pm 1.3	9.8 \pm 0.2
	5T	8(4)	47.2 \pm 2.2	11.5 \pm 0.4*
	7S	8(4)	49.9 \pm 1.0	9.7 \pm 0.1
	7T	8(4)	51.2 \pm 3.0	12.1 \pm 0.1*
	10S	8(4)	56.1 \pm 0.9	10.2 \pm 0.2
	10T	8(4)	51.3 \pm 1.9*	12.4 \pm 0.3*

a) ; 母体数

S ; 生理的食塩水投与群、T ; TRH投与群

* ; 同日齢生理的食塩水投与群と $P < 0.05$ で有意差あり

図-125 TRH投与後の胎仔および新生仔の体重の変化

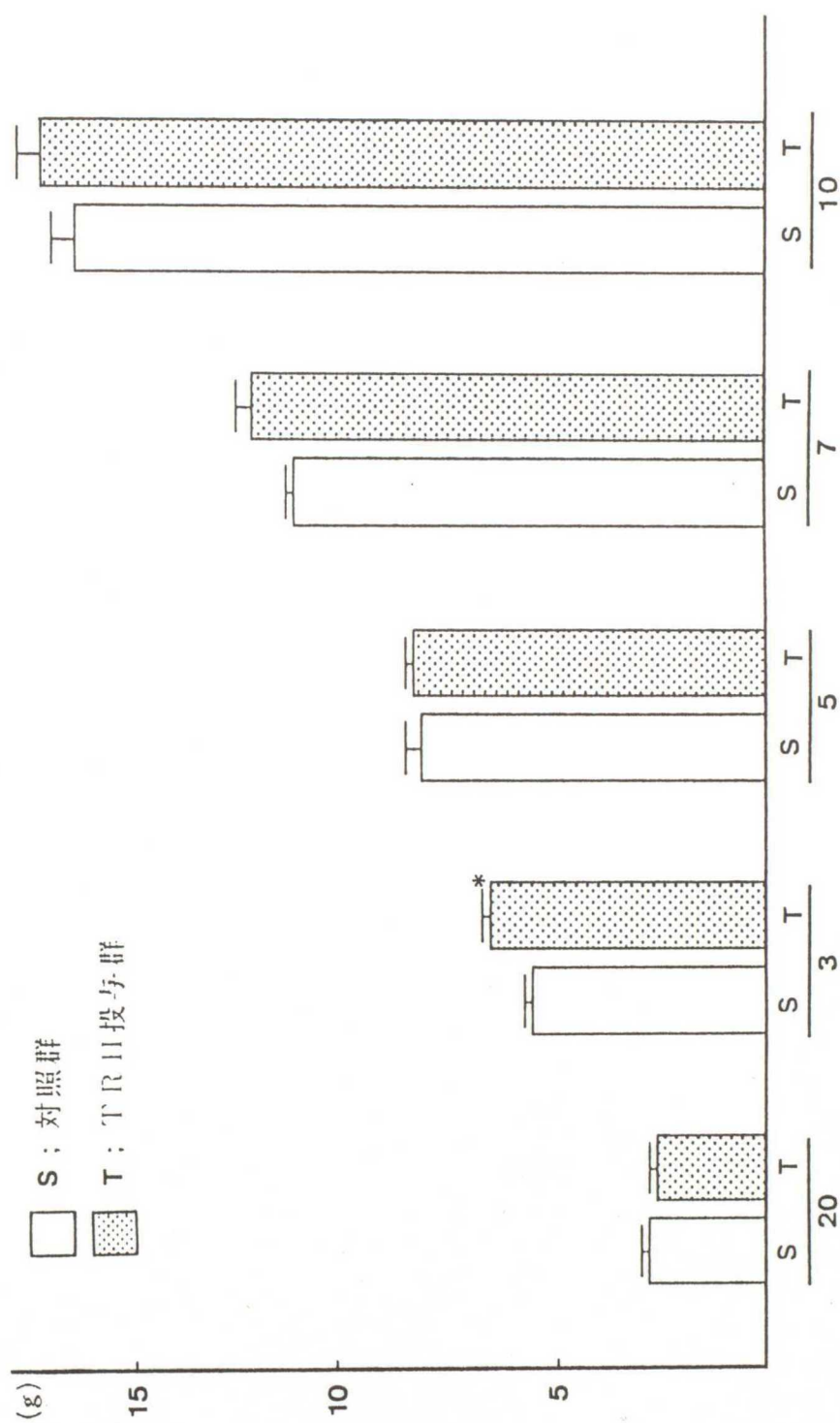


図-126 TRH投与後の胎仔および新生仔の甲状腺左葉重量の変化

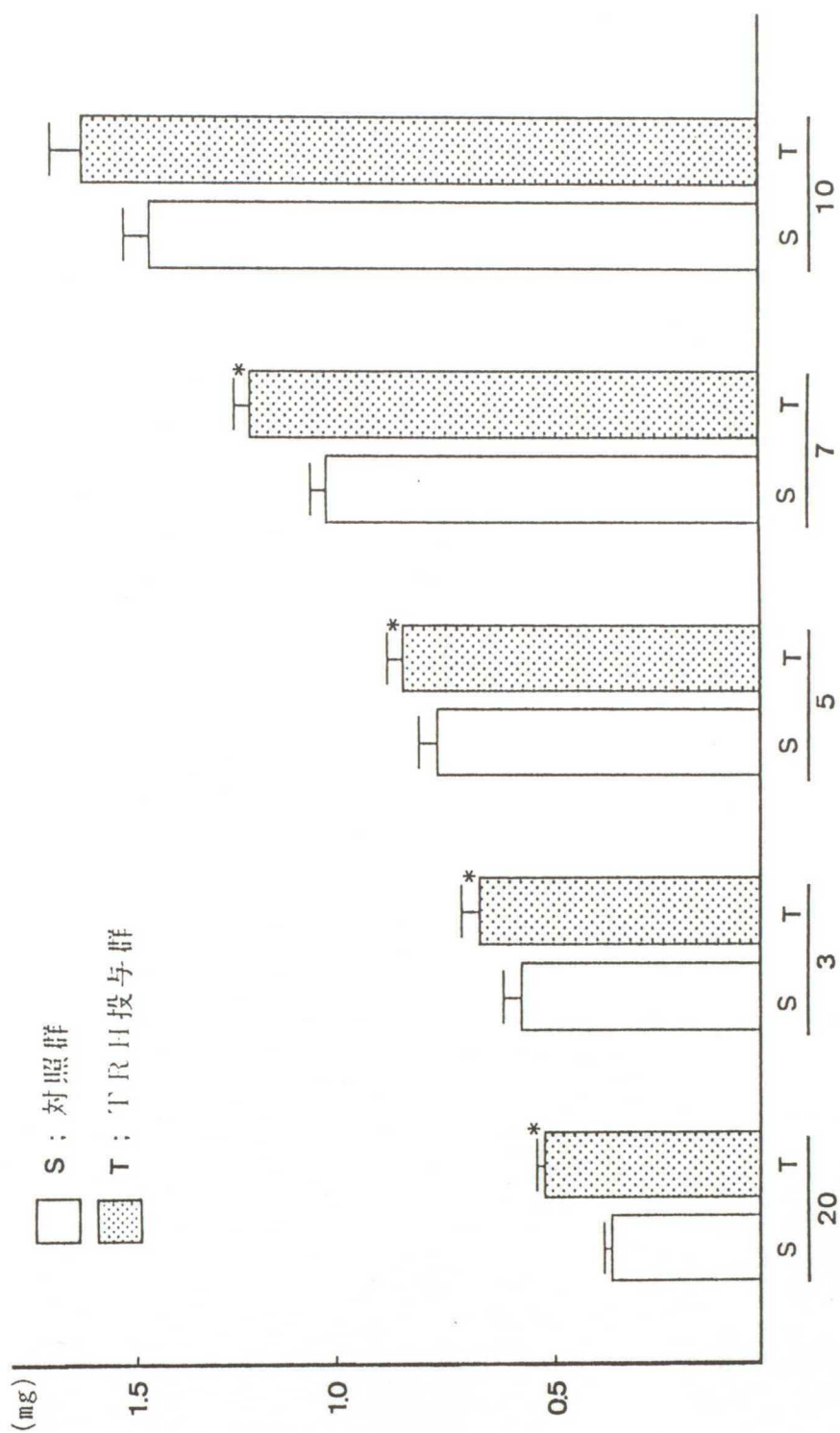


図-127 TRH投与後の胎仔および新生仔の”甲状腺左葉重量/体重”比の変化

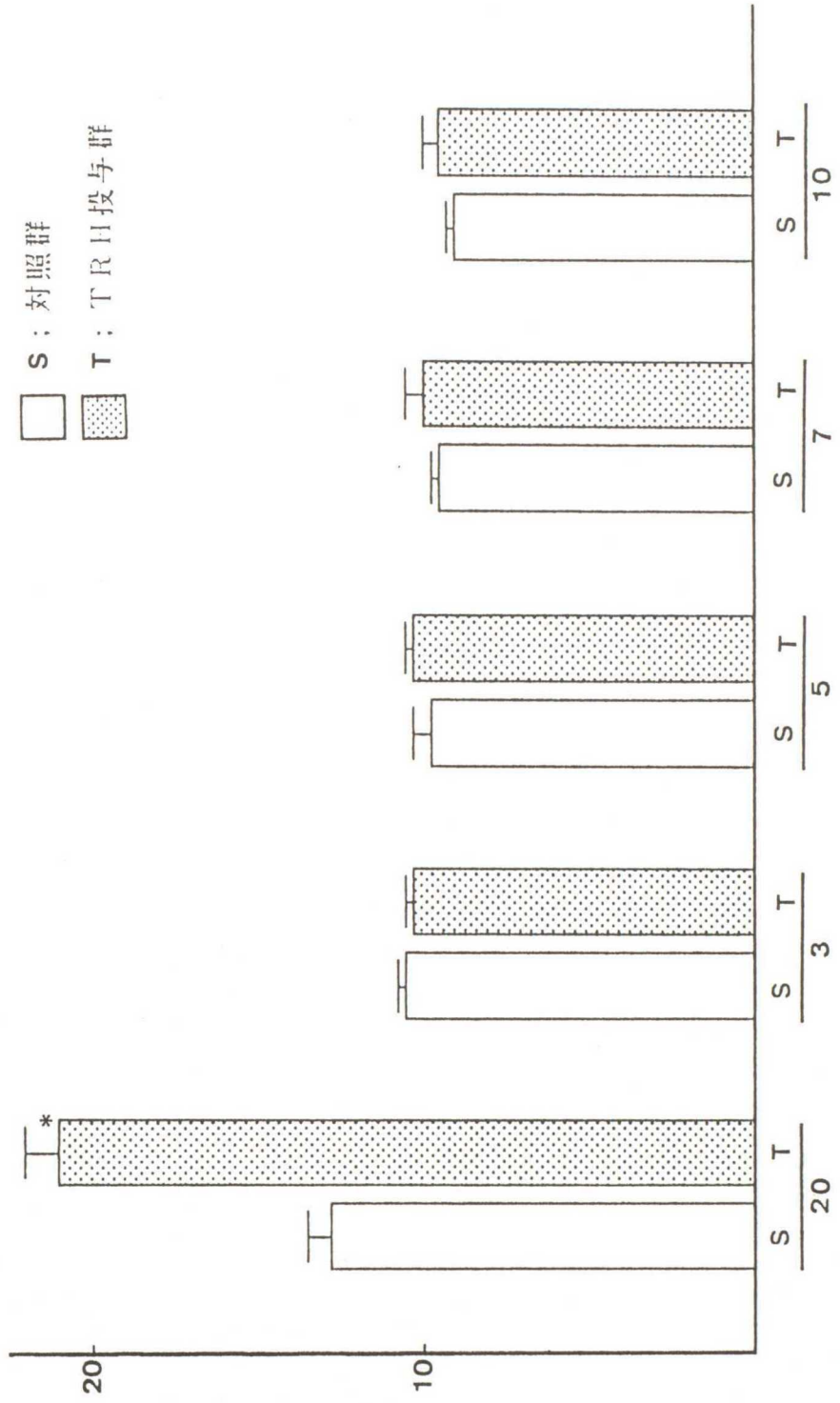


図-128 TRH投与後の胎仔および新生仔の甲状腺濾胞直径の変化

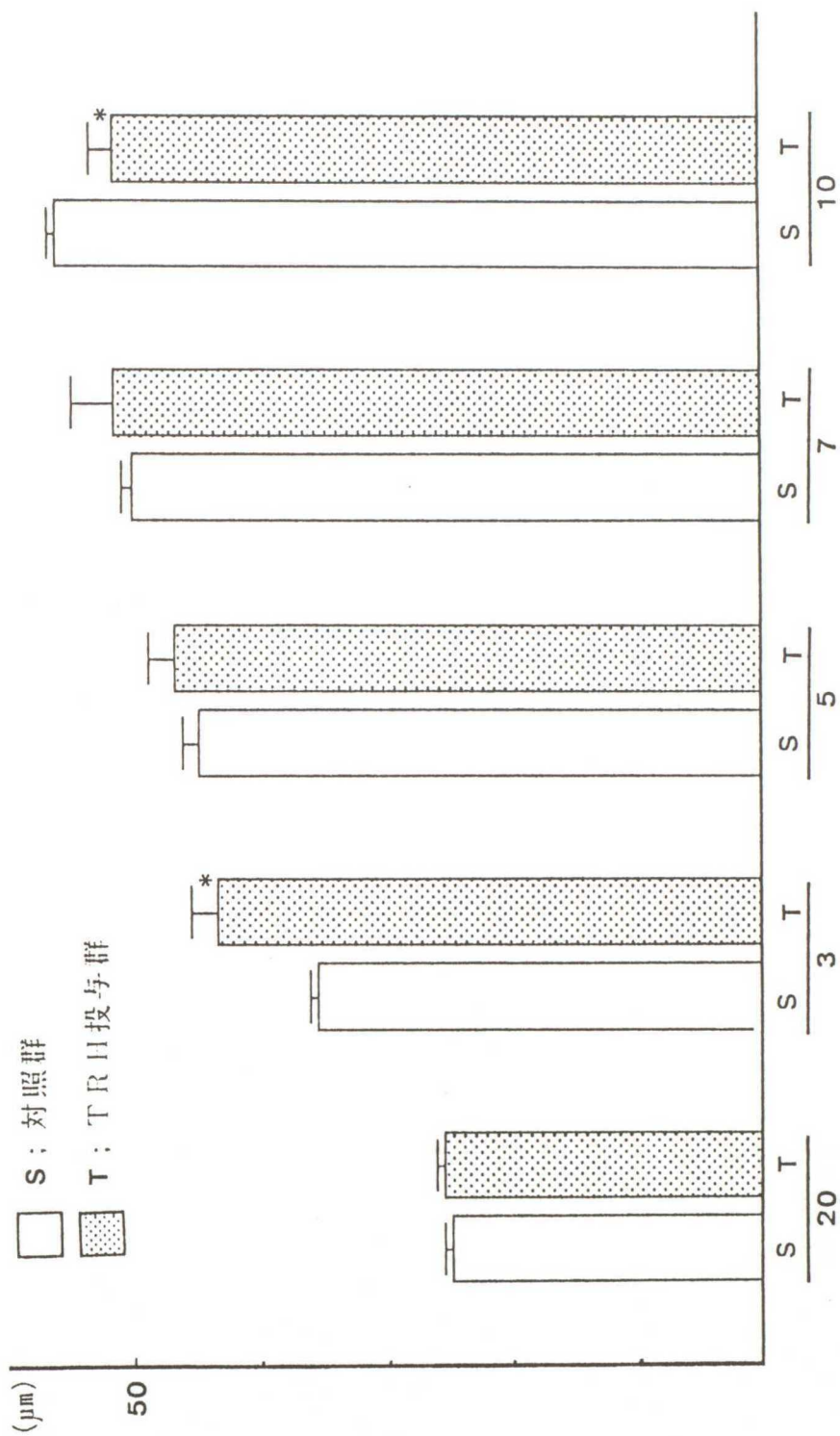


図-129 TRH投与後の胎仔および新生仔の甲状腺濾胞
上皮細胞高の変化

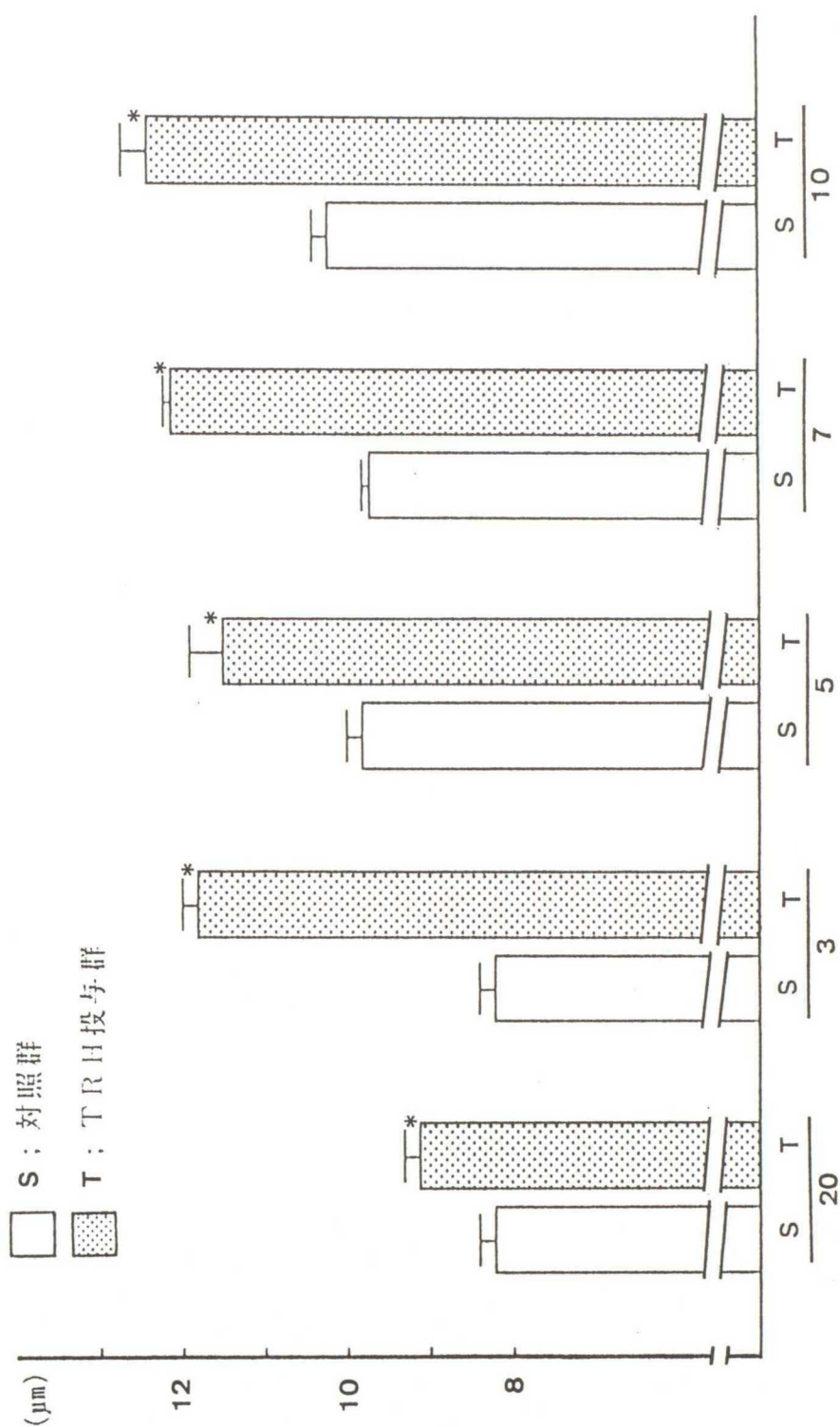


図 - 130

胎齡 20 日の対照胎仔の
甲状腺

(× 620)

図 - 131

胎齡 20 日の T R H 投与
胎仔の甲状腺

(× 620)

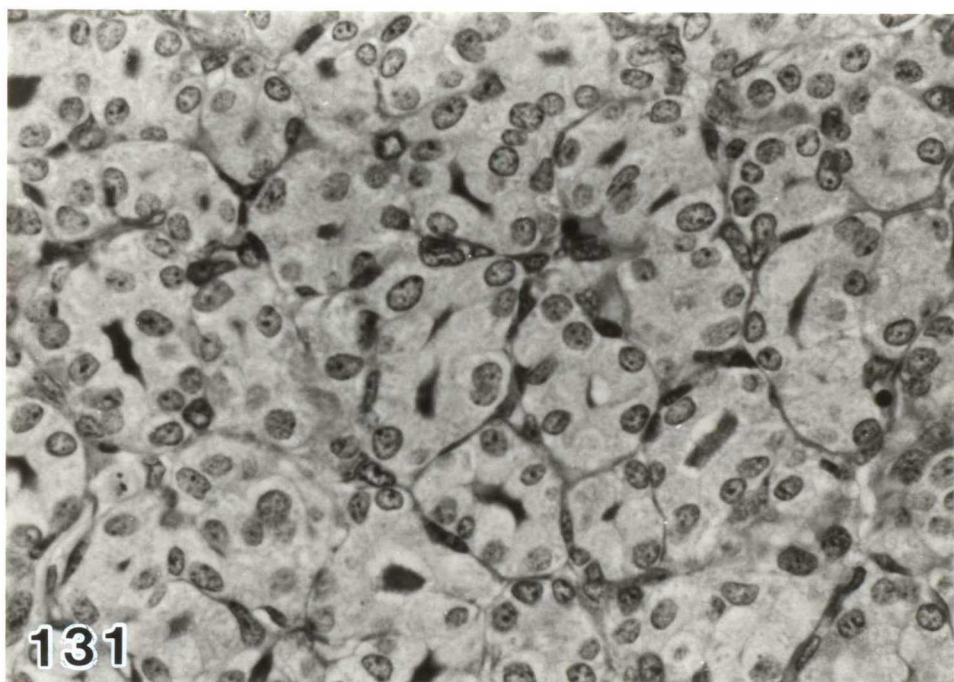
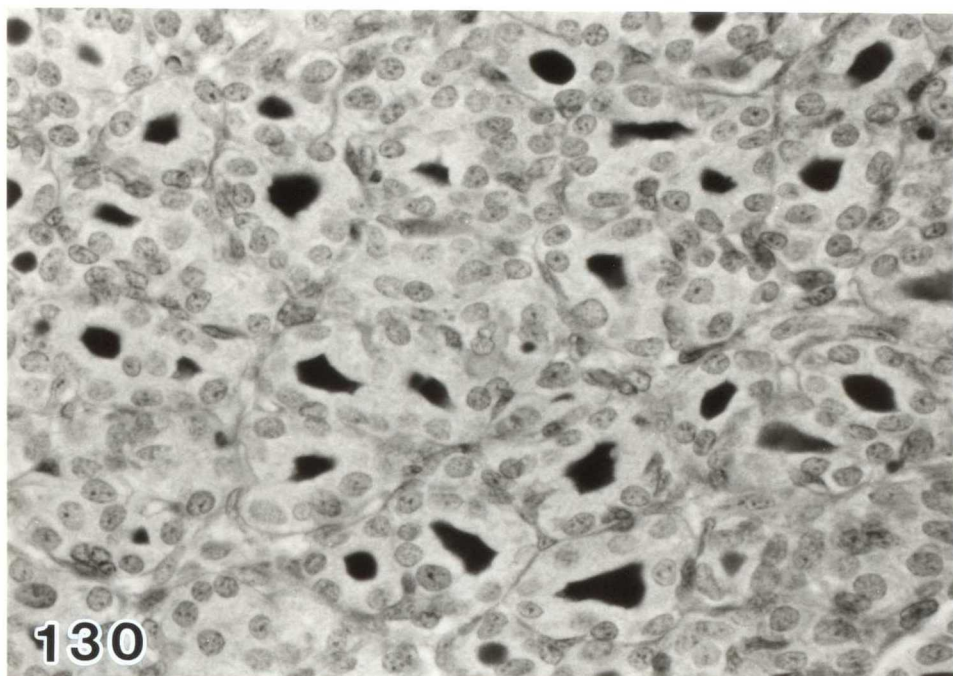


図 - 132

出生後 3 日の対照仔の
甲状腺

(× 620)

図 - 133

出生後 3 日の T R H 投
与仔の甲状腺

(× 620)

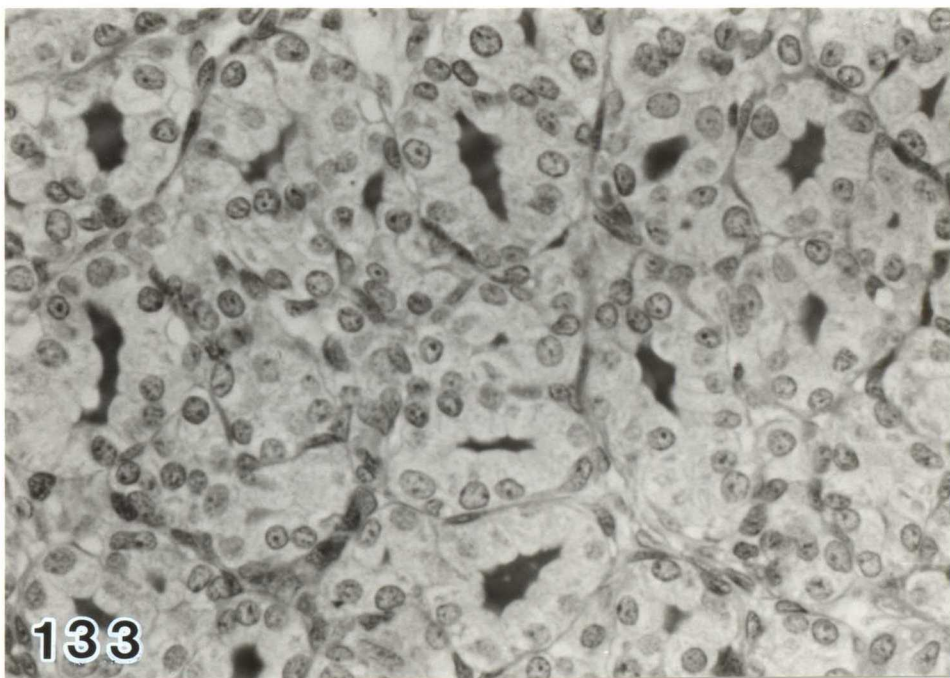
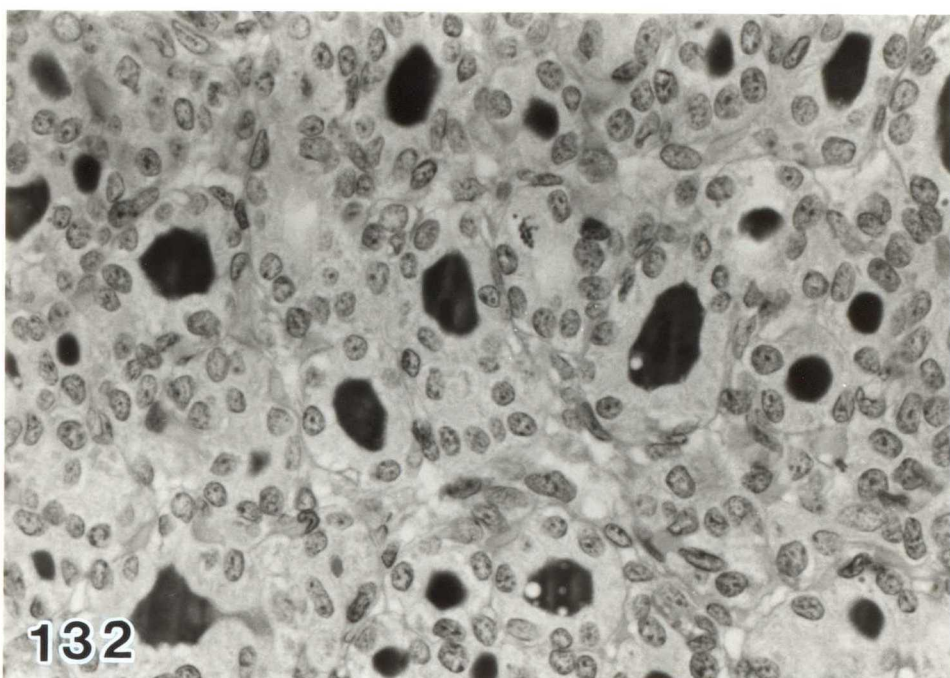


図 - 134

出生後 5 日の対照仔の
甲状腺

(× 620)

図 - 135

出生後 5 日の T R H 投
与仔の甲状腺

(× 620)

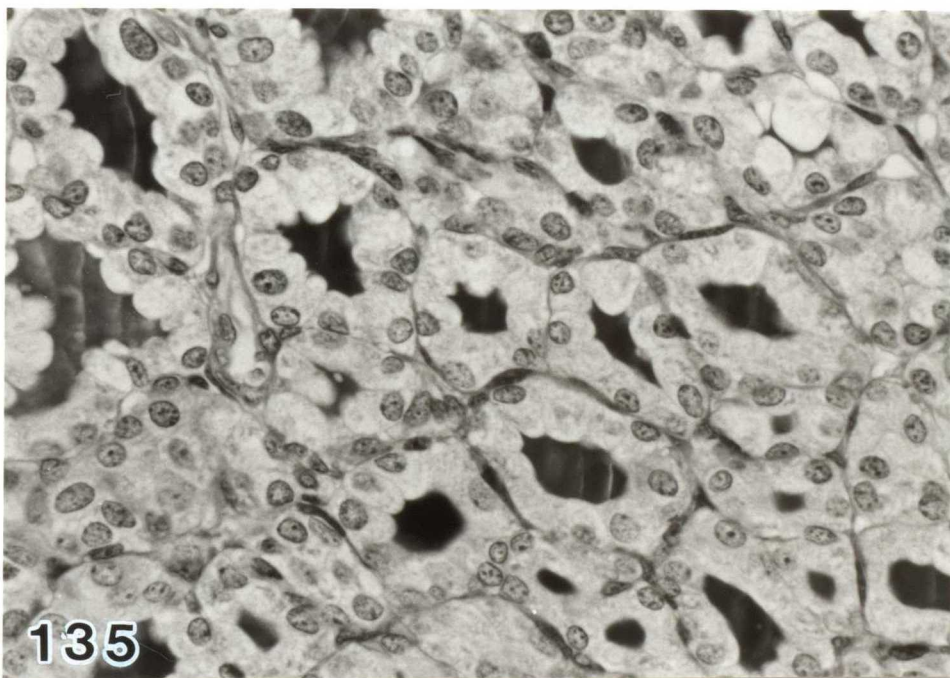
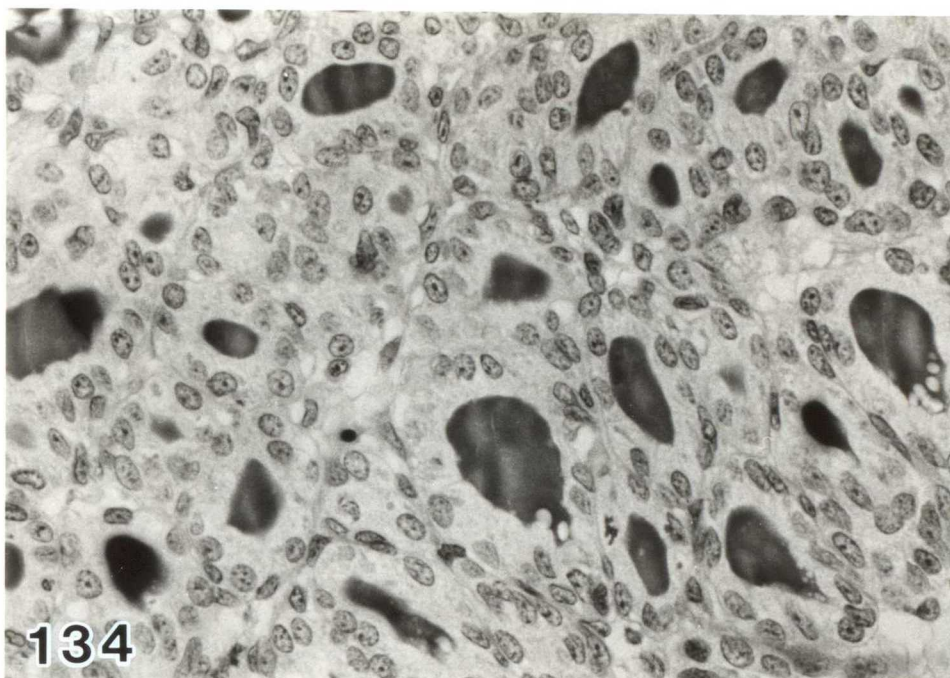


図 - 136

出生後7日の対照仔の
甲状腺

(× 620)

図 - 137

出生後7日のTRH投
与仔の甲状腺

(× 620)

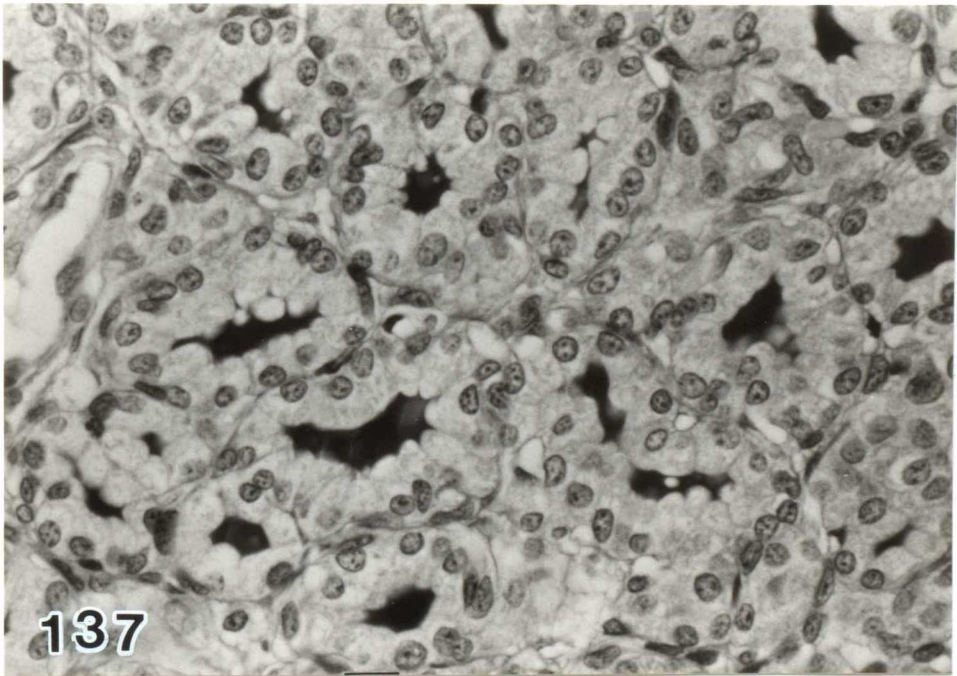
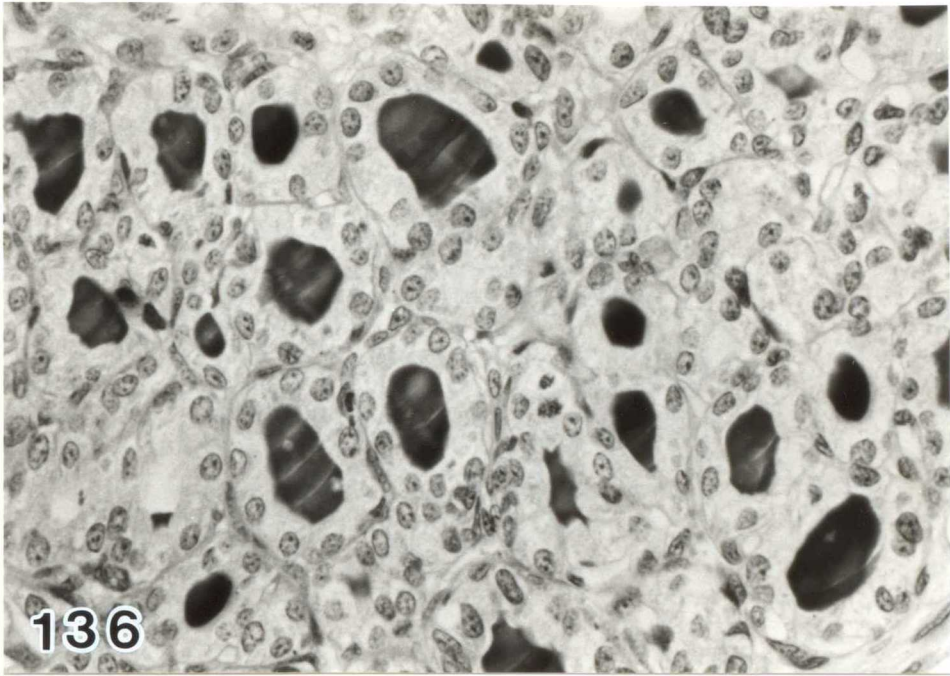


図 - 138

出生後10日の対照仔の
甲状腺

(× 620)

図 - 139

出生後10日のTRH投
与仔の甲状腺

(× 620)

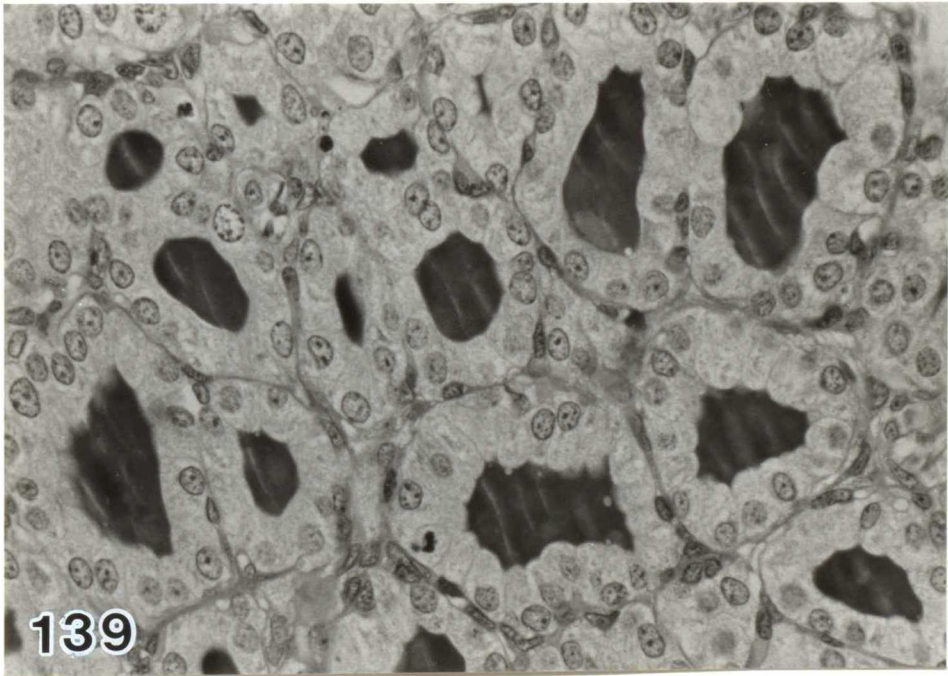
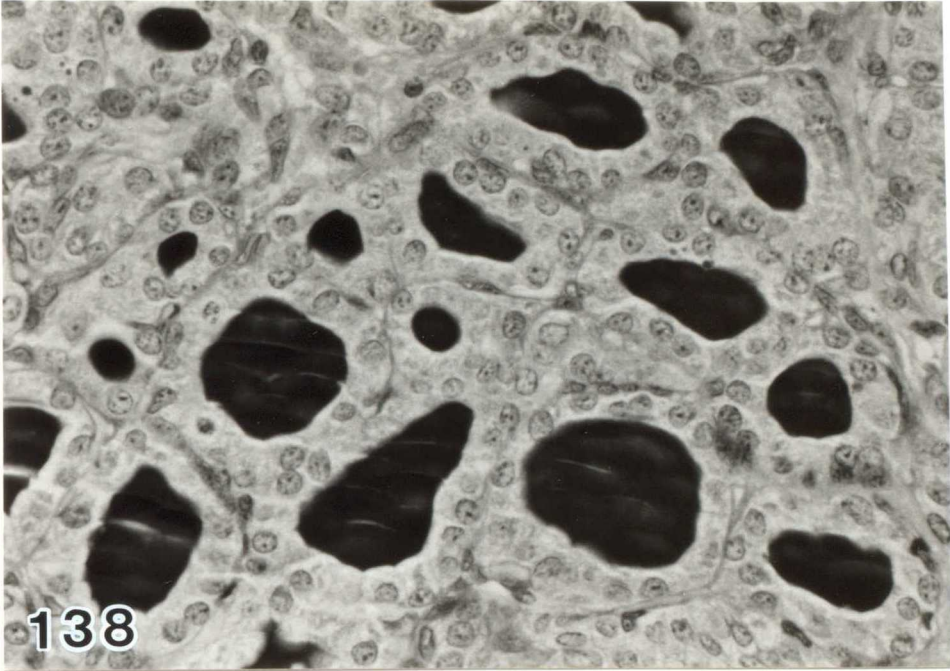


図 - 140

胎 齡 20日 の 対 照 胎 仔 の
濾 胞 上 皮 細 胞

(× 7,500)

図 - 141

胎 齡 20日 の 対 照 胎 仔 の
濾 胞 上 皮 細 胞

(図 -140 の 一 部 強 拡 大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

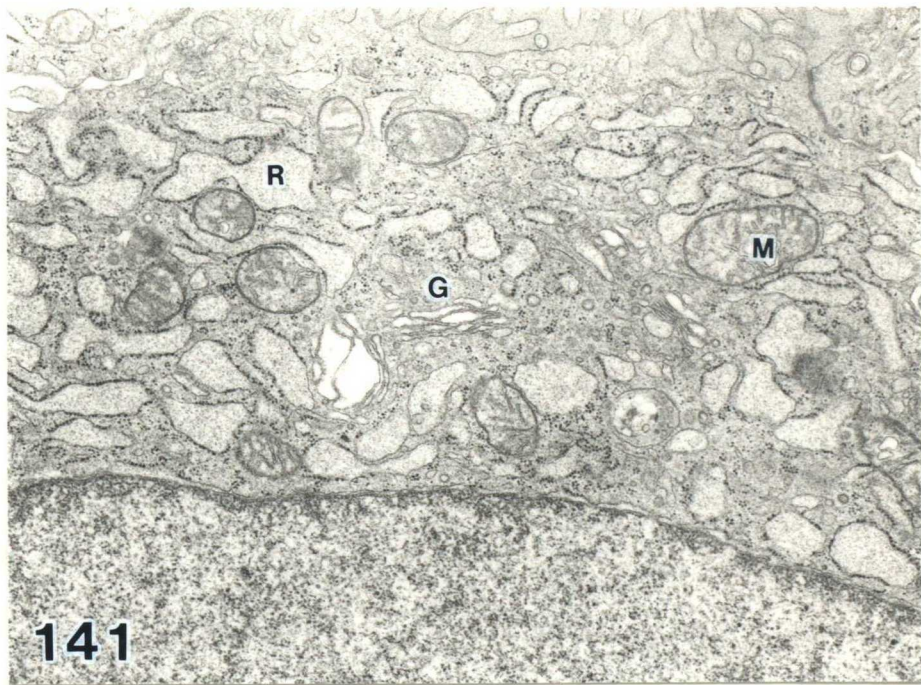
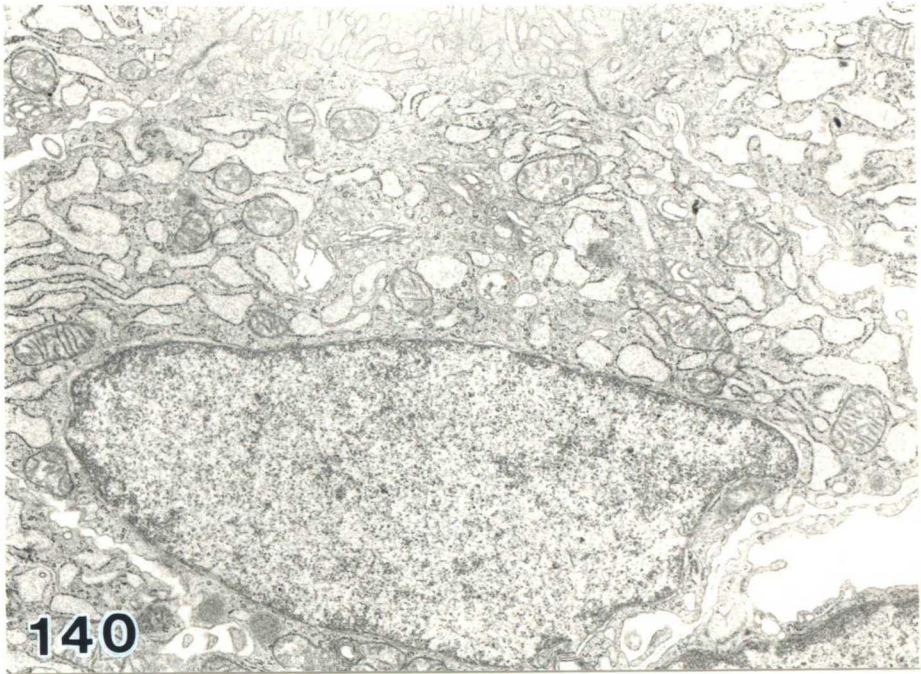


図 - 142

胎齡 20 日の T R H 投与
胎仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

C ; コロイド滴

L ; ライソゾーム

図 - 143

胎齡 20 日の T R H 投与
胎仔の濾胞上皮細胞

(図 -142 の一部強拡大)

(× 20,000)

C ; コロイド滴

G ; ゴルジ装置

L ; ライソゾーム

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

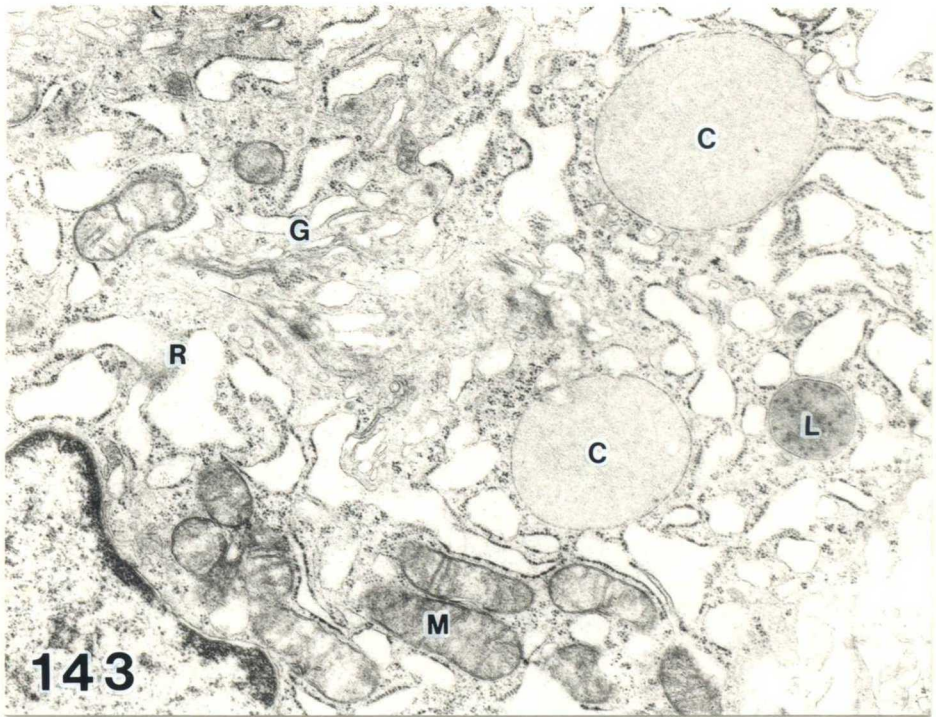
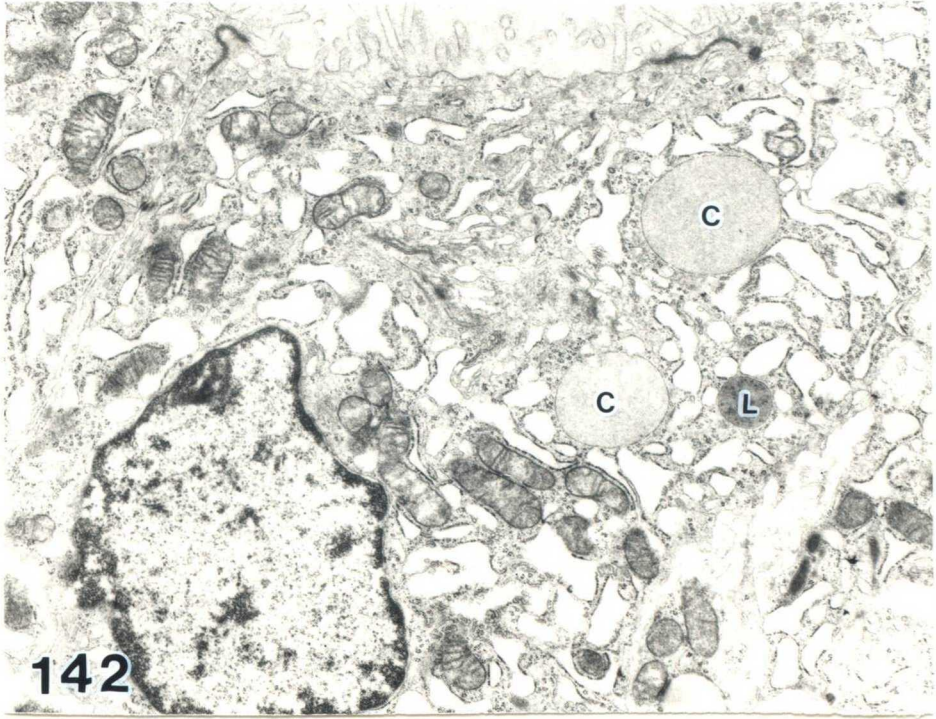


図 - 144

出生後 3 日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 145

出生後 3 日の対照仔の
濾胞上皮細胞

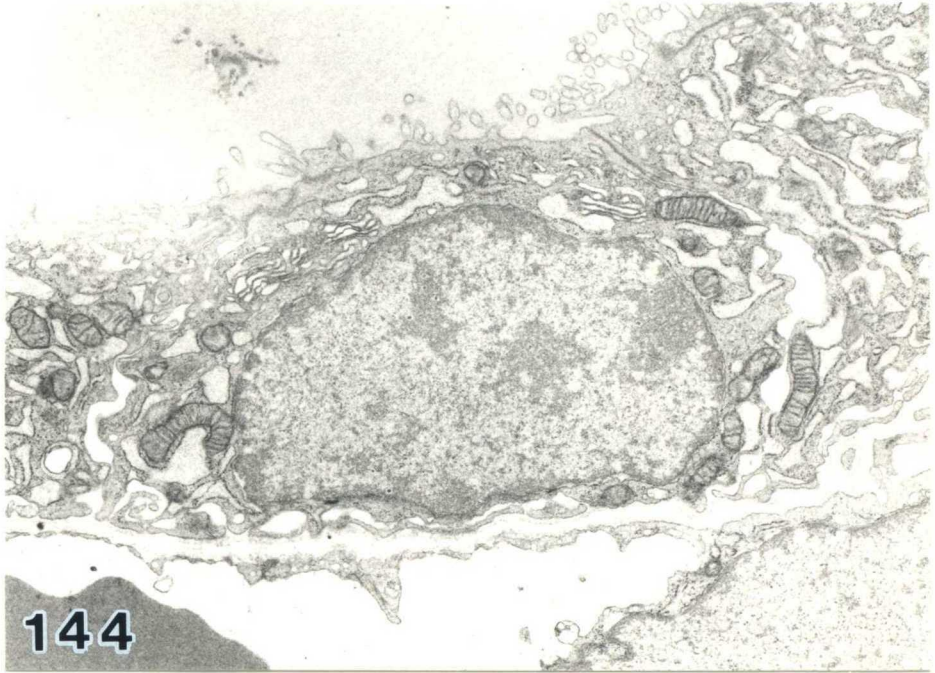
(図 - 144 の一部強拡大)

(× 20,000)

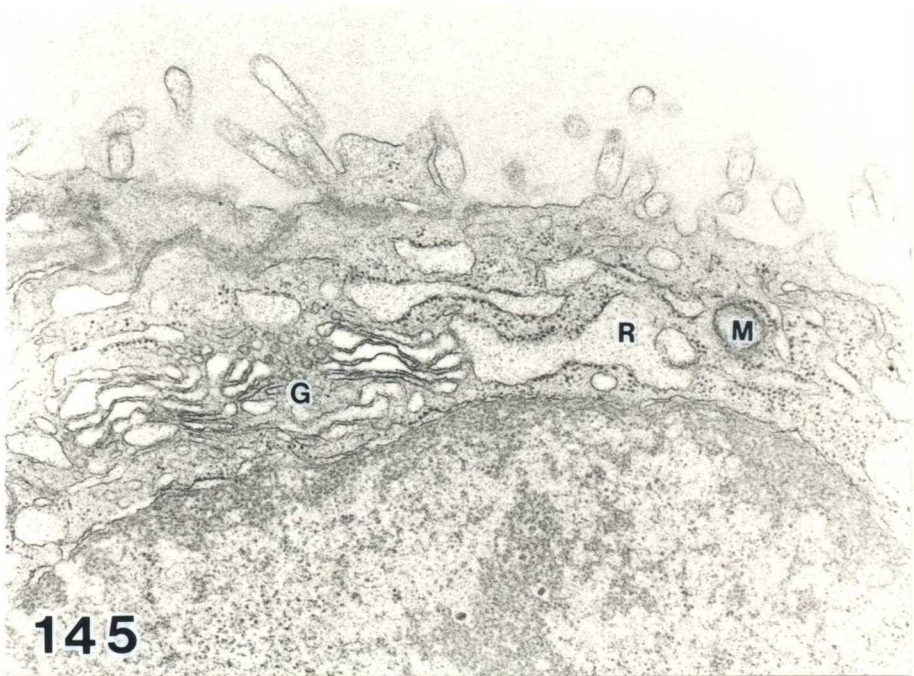
G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体



144



145

図 - 146

出生後3日のTRH投

与仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

矢印 ; 発達した微絨毛

C ; コロイド滴

L ; ライソゾーム

図 - 147

出生後3日のTRH投

与仔の濾胞上皮細胞

(図 - 146 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

L ; ライソゾーム

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

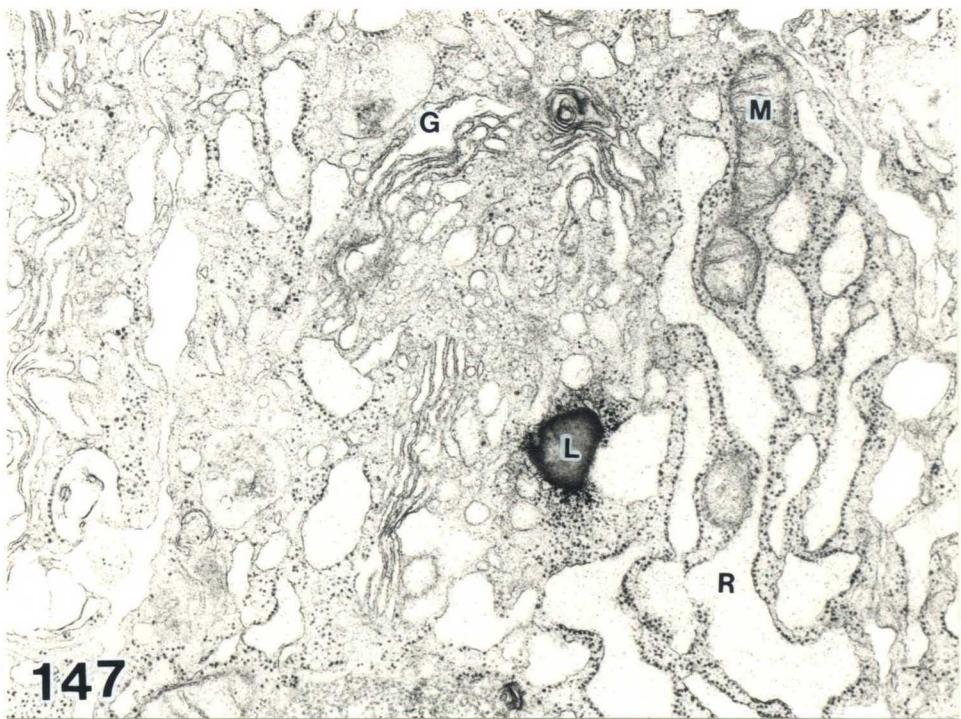
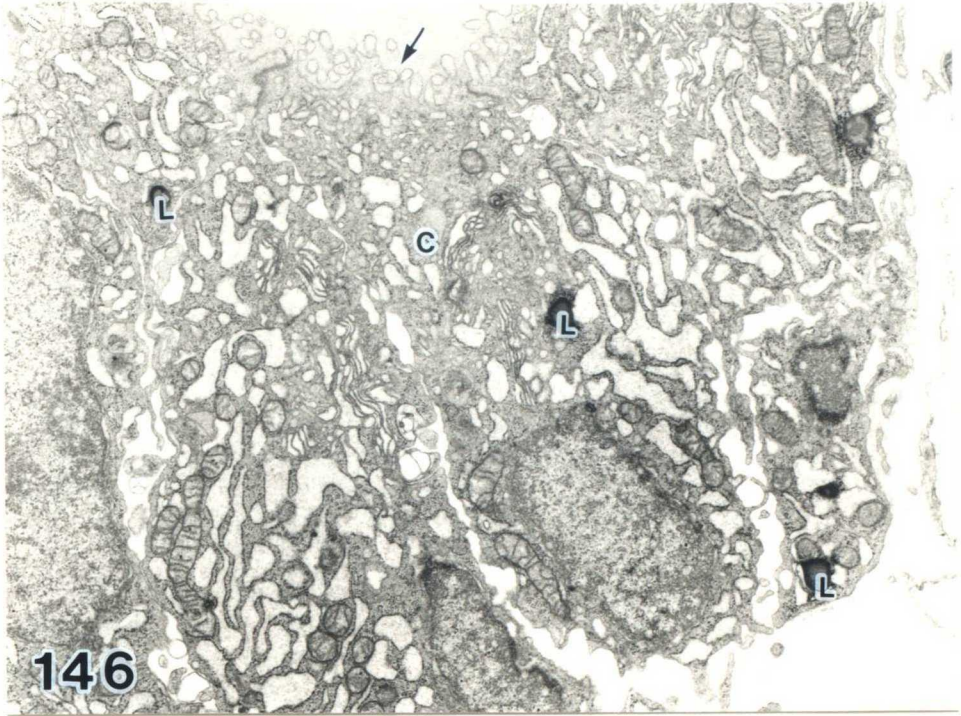


図 - 148

出生後5日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 149

出生後5日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(図 -148の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

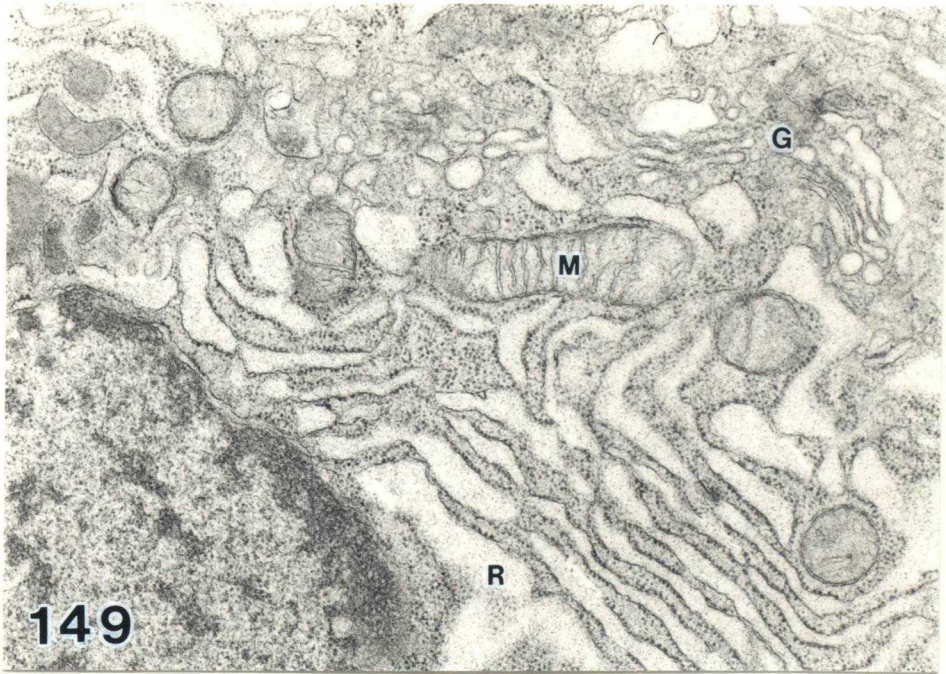


図 - 150

出生後5日のTRH投
与仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

L ; ライソゾーム

図 - 151

出生後5日のTRH投
与仔の濾胞上皮細胞

(図 - 150 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

L ; ライソゾーム

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

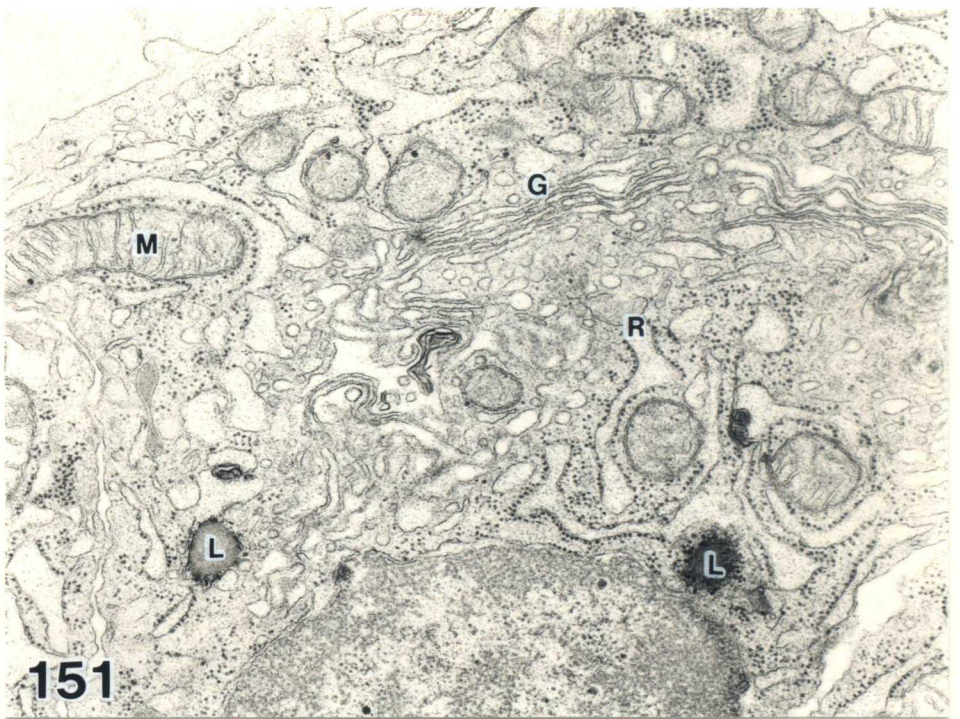
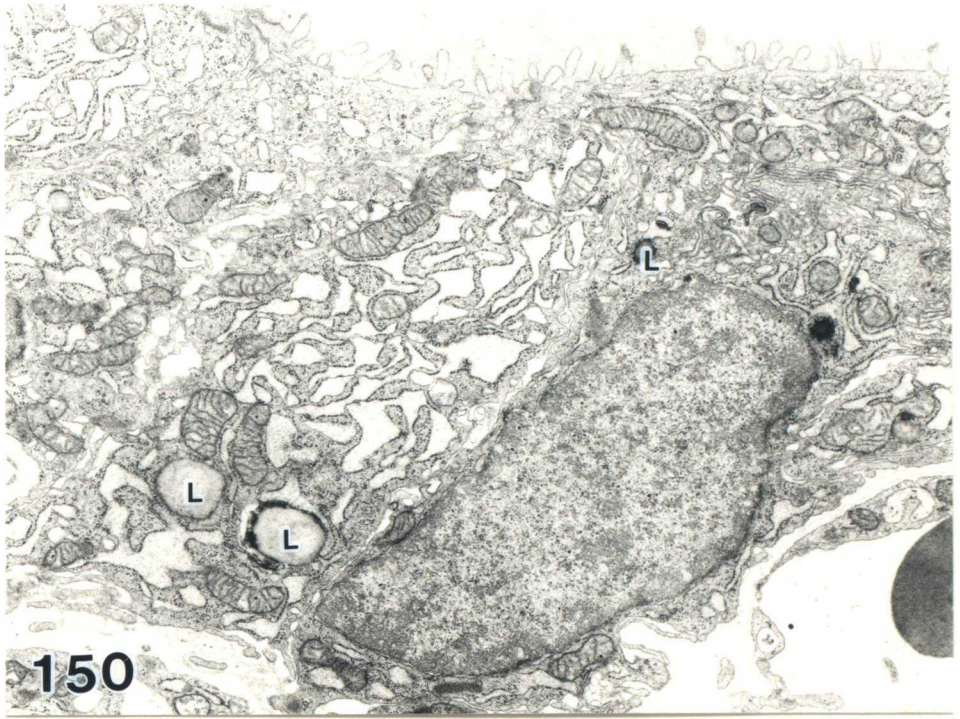


図 - 152

出生後7日の対照仔の
瀧胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 153

出生後7日の対照仔の
瀧胞上皮細胞

(図 - 152 の一部強拡大)

(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

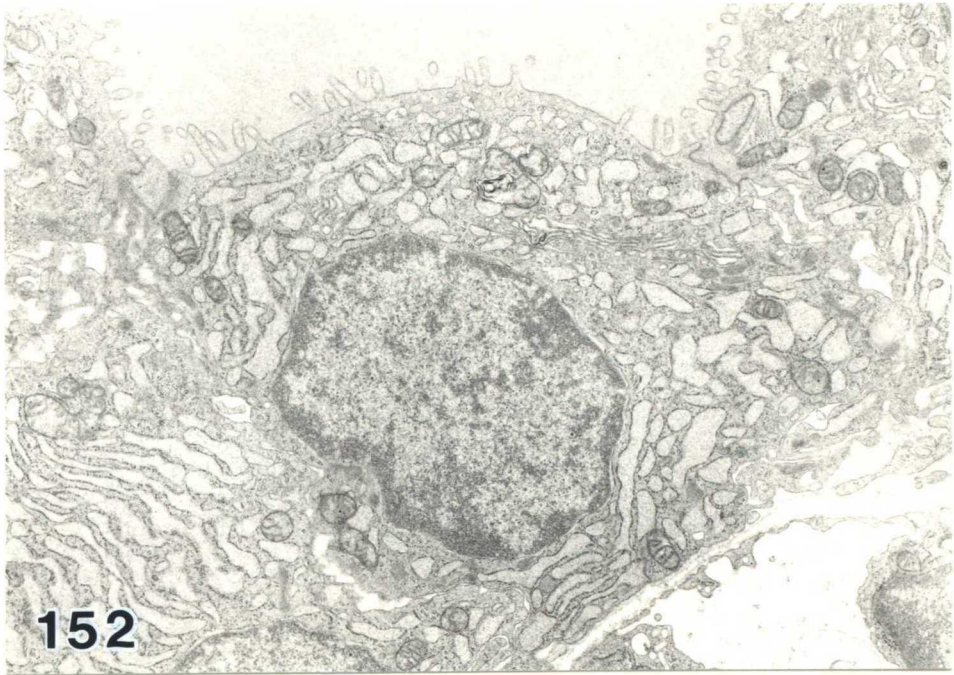


図 - 154

出生後 7 日の T R H 投
与仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

* ; コロイド滴と一次
ライソゾームの融
合像

L ; ライソゾーム

図 - 155

出生後 7 日の T R H 投
与仔の濾胞上皮細胞

(図 -154 の一部強拡大)

(× 20,000)

* ; 図 -154 の * の拡大

G ; ゴルジ装置

L ; ライソゾーム

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体

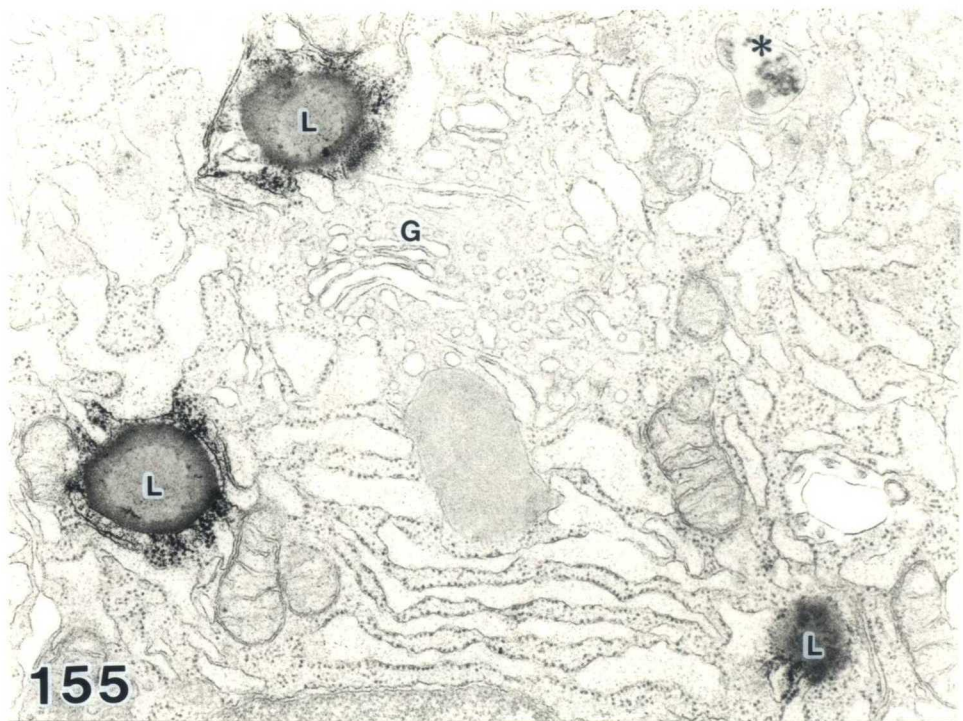
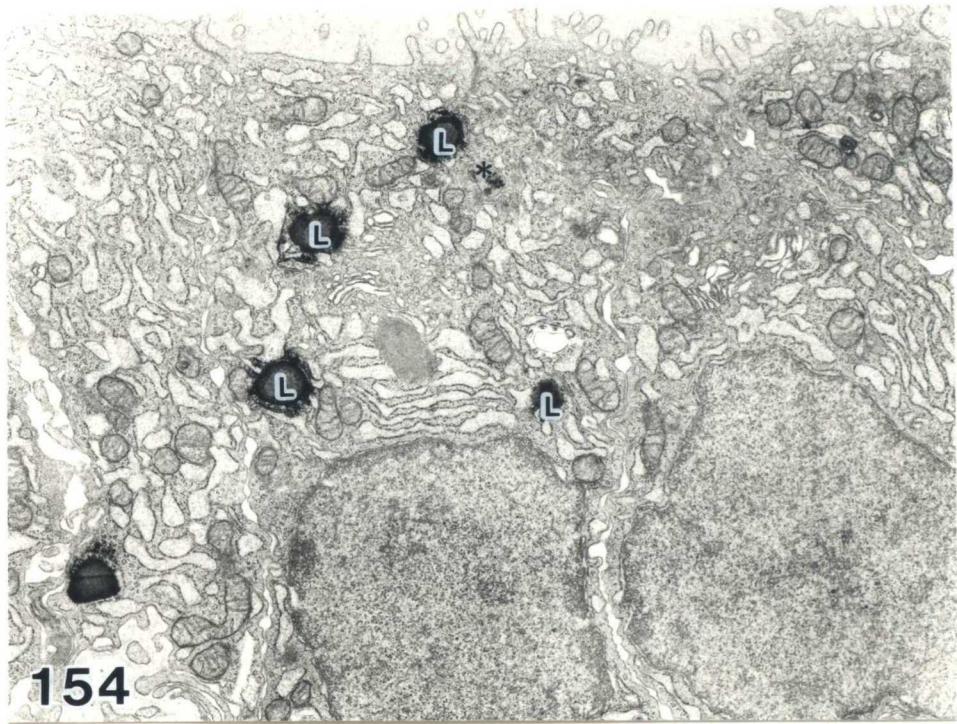


図 - 156

出生後10日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(× 7,500)

図 - 157

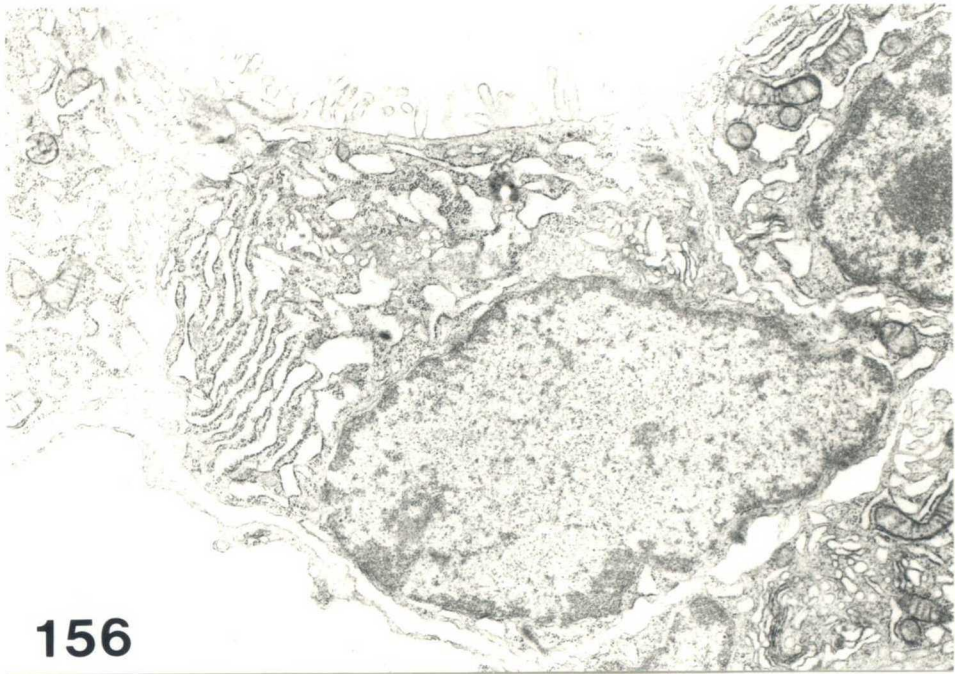
出生後10日の対照仔の
濾胞上皮細胞

(図 - 156 の一部強拡大)

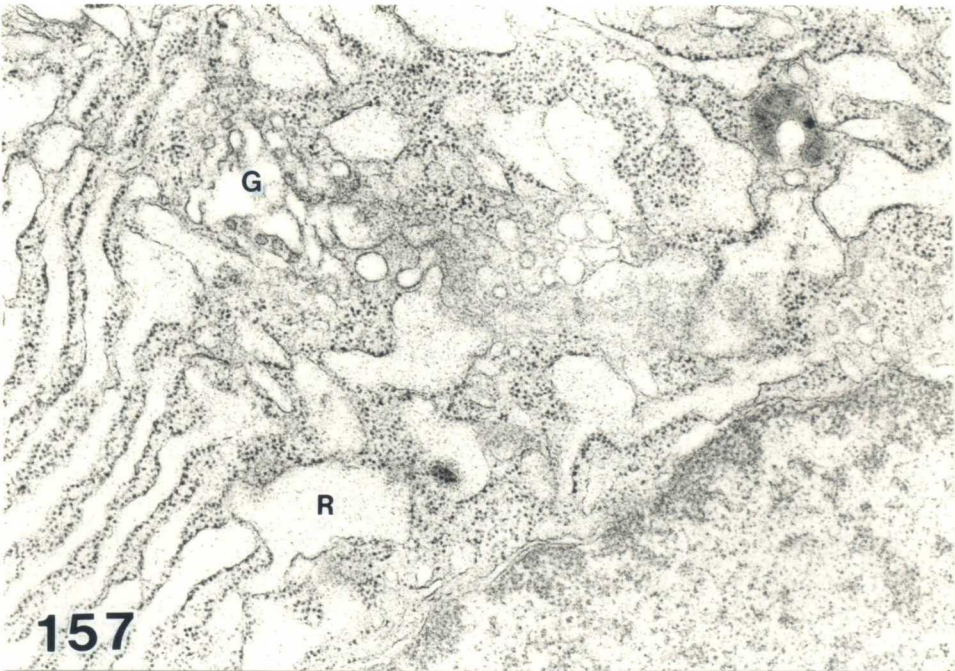
(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

R ; 粗面小胞体



156



157

図 - 158

出生後10日のTRH投
与仔の濾胞上皮細胞

(× 7,500)

L ; ライソゾーム

図 - 159

出生後10日のTRH投
与仔の濾胞上皮細胞

(図 - 158 の一部強拡大)

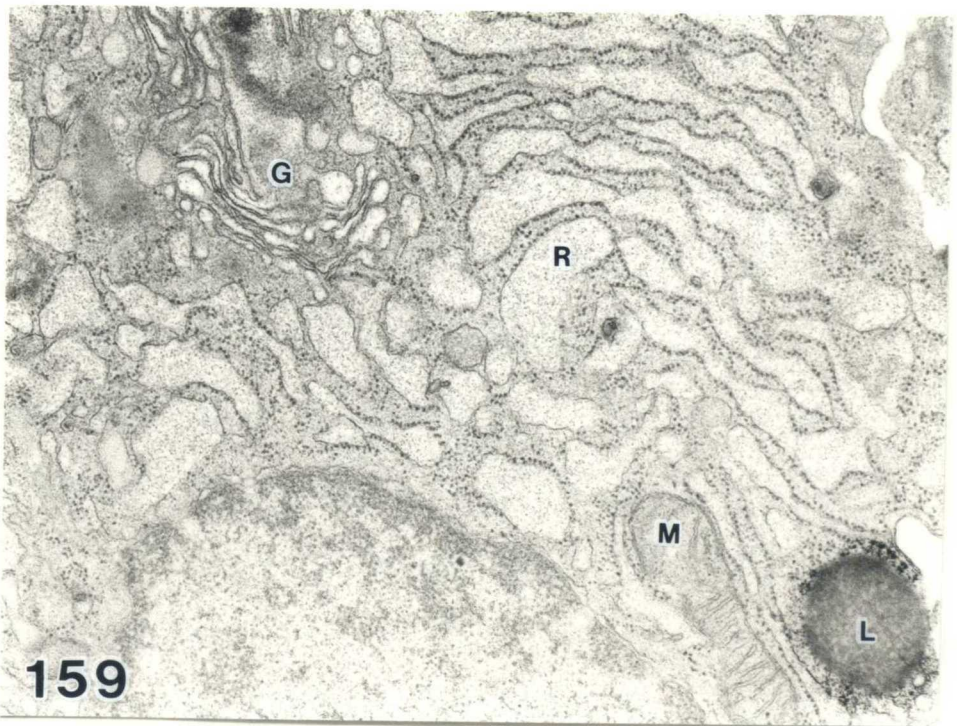
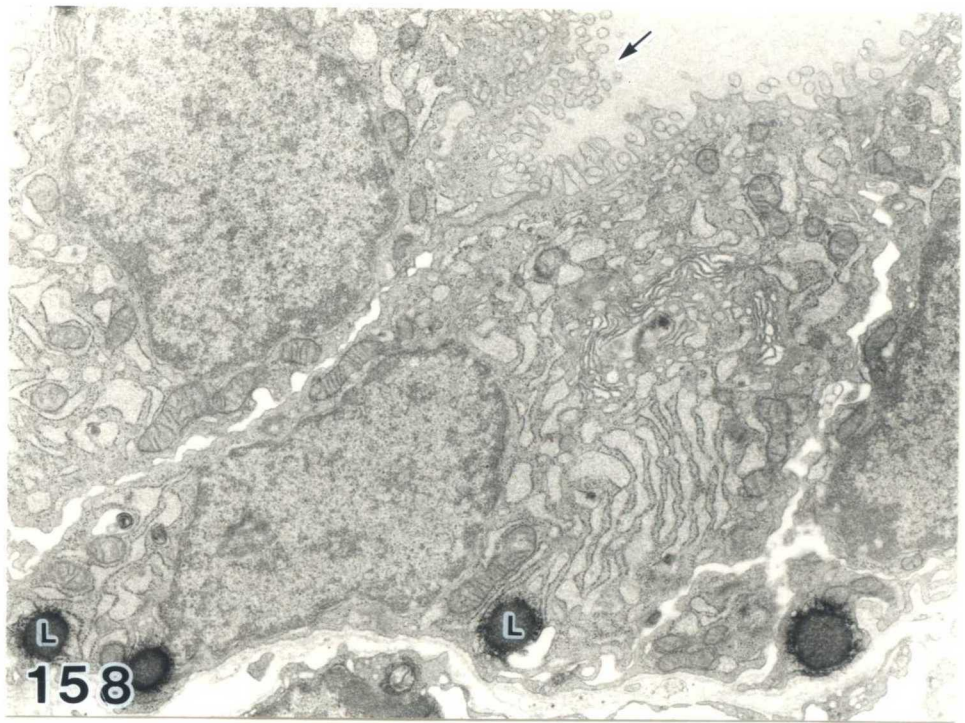
(× 20,000)

G ; ゴルジ装置

L ; ライソゾーム

M ; ミトコンドリア

R ; 粗面小胞体



総 括

1) 実験形態学的に周生期ラットの視床下部—下垂体—甲状腺系について検討するにあたり、周生期の甲状腺の正常発生について観察した。

周生期のラットの甲状腺は、胎齡16日から17日にかけて濾胞の形成とコロイドの蓄積が進行し、その後胎生期においては発達を続けた。出生後、1日から3日までその発達を停滞させたが、5日以降再び発達した。また、濾胞上皮細胞の粗面小胞体は、甲状腺の発達・分化の程度および機能的状態をよく反映していた。

2) 胎仔の下垂体除去あるいは視床下部除去を行った場合、胎仔甲状腺はどのような微細構造の変化を示すのかについて検討した。

妊娠16日～19日に胎仔の下垂体除去を行うと、2日後の胎仔甲状腺濾胞上皮細胞において、“核／細胞”面積比の増加、“粗面小胞体／細胞質”面積比の減少などの濾胞上皮細

胞の発達・分化の遅延が見られた。除脳胎仔においては、対照胎仔と形態学的な差異を示さず、胎生期の下垂体－甲状腺系に対して、視床下部は支配関係にないと考えられた。

3) 2) の状態で抗甲状腺剤を作用させた場合、胎仔甲状腺はどのような微細構造の変化を示すのかについて検討した。

妊娠19日と20日の2日間、抗甲状腺作用のあるプロピルチオウラシル (PTU) を母体に飲ませると、21日の胎仔の甲状腺において、濾胞腔は、狭くなり、微絨毛は発達し、濾胞上皮細胞の細胞質中には再吸収コロイド滴やライソゾームが観察された。これらの変化は、胎仔の視床下部を除去しても起こったが、下垂体を除去した胎仔においては、濾胞上皮細胞の発達・分化の遅延が見られ、胎仔の下垂体－甲状腺系のネガティブフィードバック機構に対して、胎仔の視床下部は支配関係にはないと考えられた。

4) 新生仔において、甲状腺ホルモン分泌調節のネガティブフィードバック機構は作動しているのかについて検討した。

周生期のいろいろな時期のラット胎仔および新生仔に抗甲状腺作用のあるプロピルチオウラシル（PTU）を投与して2日後の甲状腺の変化を調べてみた。PTUを投与した胎齢21日の胎仔、出生後7日および10日の新生仔の甲状腺では、濾胞上皮細胞高が高くなり、濾胞上皮細胞には、再吸収コロイド滴やライソゾームが出現した。出生後3日および5日においては、これらの変化はみられなかった。以上の結果から、周生期の甲状腺ホルモン分泌調節のネガティブフィードバック機構は、胎生期には確立しているが、出生後5日までは機能的に停滞し、5日以降7日までには再作動すると考えられた。

5) 外来的にTRHを投与した場合、下垂体はTSHを放出するのか、また、その時甲状腺はどのような変化を示すのかについて検討した。

周生期のいろいろな時期の胎仔および新生仔に、TRHを投与すると、その翌日の甲状腺は、濾胞上皮細胞の高さは高くなり、濾胞上皮細胞にはライソゾームや再吸収コロイド

滴が出現した。これらの変化は、どの時期においても観察され、周生期において、外来的に T R H を投与した場合、下垂体は T S H を放出し、この T S H によって甲状腺に機能的亢進像をもたらすものと考えられた。

謝 辞

本研究は麻布大学獣医学部解剖学第二講座教授江口保暢博士の御鞭達と御指導ならびに御校閲の賜物であり、ここに深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行ならびに論文の作成にあたり、絶えざる御指導を賜りました解剖学第二講座助教授有嶋和義博士、講師山本雅子博士に衷心から感謝致します。

また、論文のとりまとめに関して、御校閲と貴重な御助言を賜りました麻布大学解剖学第一講座教授鹿野胖博士、生理学第二講座教授渡植貞一郎博士に対して衷心より深謝致します。

最後に本研究の遂行に当たって、多大の御協力と御支援をいただいた麻布大学解剖学第二講座の教室員の諸氏に心から謝意を表します。

REFERENCES

1. Banerji, A., and Prasad, C. (1982)
The postnatal development of the pituitary thyrotropin-releasing hormone receptor in male and female rats.
Endocrinology 110:663-664.
2. Barnea, A., Neaves, W.B., and Porter, J.C. (1977)
Ontogeny of the subcellular compartmentalization of thyrotropin releasing hormone and luteinizing hormone in the rat hypothalamus.
Endocrinology 100:1068-1079.
3. Begeon, M., Dupouy, J.P., Dubois, M.P., and Dobis, P.M. (1981)
Immunocytochemical determination of gonadotropic and thyrotropic cells in fetal rat anterior pituitary during normal development and under experimental conditions.
Neuroendocrinology 32:285-294.
4. Calvert, R. (1973)
Ultrastructural localization of alkaline phosphatase activity in the developing thyroid in the rat.
Anat.Rec. 177:359-376.
5. Carpenter, E., and Rondon-Tarchetti, T. (1957)

- Differentiation of embryonic thyroid in vivo and in vitro.
J.Exp.Zool. 136:393-417.
6. Cheron,R.G., Kaplan,M.M., and Larsen,P.R. (1980)
Divergent changes of thyroxine-5'-monodeiodination in rat
pituitary and liver during maturation.
Endocrinology 106:1405-1409.
 7. Conklin,P.M., Schindler,W.J., and Hull,S.F. (1973)
Hypothalamic thyrotropin releasing factor. Activity and
pituitary responsiveness during development in the rat.
Neuroendocrinology 11:197-211.
 8. Cons,J.M., Umezu,M., and Timiras,P.S. (1975)
Developmental patterns of pituitary and plasma TSH in the
normal and hypothyroid female rat.
Endocrinology 97:237-240.
 9. D'Angelo,S.A. (1967)
Pituitary-thyroid interrelationship in maternal, fetal and
neonatal guinea pigs.
Endocrinology 81:132-138.
 10. D'Angelo,S.A., and Wall,N.R. (1972)
Maternal-fetal endocrine interrelations : Effects of

- synthetic thyrotropin releasing hormone (TSH) on the fetal pituitary-thyroid system of the rat.
Neuroendocrinology 9:197-203.
11. Daikoku,S., Komatsu,T., and Hashimoto,M. (1971)
Electron microscopic observations of the median eminence in perinatal rats.
Z.Anat.Entwicklungsgesch. 134:311-327.
12. Dussault,J.H., and Labrie,F. (1975)
Development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the neonatal rat.
Endocrinology 97:1321-1325.
13. Dussault,J.M., and Coulombe,P. (1983)
Pituitary response during development in the rat. I.TRH binding capacity.
Pediet.Res. 17:270-273.
14. Eguchi,Y., and Morikawa,Y. (1966)
A study of the rat thyroid during perinatal days with observation of compensatory changes following unilateral thyroidectomy.
Anat.Rec. 156:415-422.

15. Eguchi, Y., Suzuki, S., Morikawa, Y., and Hashimoto, Y. (1971)
Experimental formation of goiter in exencephalic fetal rats
subjected to maternal hypervitaminosis A.
Endocrinology 88:261-263.

16. Eguchi, Y., Hirai, O., Morikawa, Y., and Hashimoto, Y. (1973)
Critical time in the hypothalamic control of the pituitary-
adrenal system in fetal rats : Observations in fetuses
subjected to hypervitaminosis A and hypothalamic
destruction.
Endocrinology 93:1-11.

17. Eguchi, Y., Fukiishi, Y., and Hasegawa, Y. (1980)
Ontogeny of the pituitary-thyroid system in fetal rats :
Observations on the fetal thyroid after maternal treatment
with goitrogen.
Anat.Rec. 198:637-642.

18. Eguchi, Y., Shirai, M., Arishima, K., Yamamoto, Y., and Ueda, Y.
(1987)
Ultrastructural changes in the thyroid follicular cells
following encephalectomy or hypophysectomy in fetal rats.
Jpn.J.Vet.Sci. 49:419-426.

19. El-Zaheri, M.M., Braverman, L.E., and Vagenakis, A.G. (1980)

Enhanced conversion of thyroxine to triiodothyronine by the neonatal rat pituitary.

In: Thyroid Reseach VIII. Proceedings from the Eighth Thyroid Congress (Edits. Stockingt, J.R., Nagataki, S.), pp.449-452, Australia Acad.Sci., Canberra City.

20. Fisher, D.A., Dussault, J.H., Sack, J., and Chopra, I. (1977)
Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid funtion and metabolism in man, sheep and rat.
Rec.Prog.Horm.Res. 33:59-116

21. Florsheim, W.H., and Rudko, P. (1968)
The development of portal system function in the rat.
Neuroendocrinology 3:89-98.

22. Fujita, H., and Suemasa, H. (1968)
Cytological effects of TSH on the thyroid of hypophysecomized rats with and without previous administration of actinomycin D. An electron microscopic study.
Arch.Histol.Jpn. 30:45-59.

23. Fujita, T., Eguchi, Y., Morikawa, Y., and Hashimoto, Y. (1970)
Hypothalamic-hypophysial adrenal and thyroid system :
Observation in fetal rats subjected to hypothalamic destruction., brain compression and hypervitaminosis A.

Anat.Rec. 166:659-672.

24. Fujita,H. (1975)

Fine structure of the thyroid gland.

Int.Rev.Cytol. 40:197-280.

25. Fukiishi,Y., Haraushi,T., Yoshizaki,T., Hasegawa,Y., and
Eguchi,Y. (1982)

Ontogeny of thyroid peroxidase activity in perinatal rats.

Acta Endocrinologica 101:397-402.

26. Fukiishi,Y., and Hasegawa,Y. (1985)

Ontogeny of thyrotropin concentration in perinatal rat.

Acta Endocrinologica 110:95-100.

27. Geloso,J.P. (1961)

Date de l'entrée en fonction de la thyroïde chez le fœtus
de rat.

C.R.Soc.Biol.(Paris) 155:1239-1244.

28. Glyndon,R.S.J. (1957)

The development of the blood supply of the anterior
pituitary in the albino rat, with special reference to the
portal vessels.

J.Anat. 91:237-244.

29. Greer, M.A. (1952)
The role of the hypothalamus in the control of thyroid function.
J. Endocrinol. Metab. 12:1259-1268.
30. Greer, M.A., Panton, P., and Greer, S.E. (1975)
The effect of iodine deficiency in thyroid function in the infant rat.
Metabolism 24:1391-1402.
31. Hwang, U.K., and Wells, L.J. (1959)
Hypophysis-thyroid system in the rat : Thyroid after hypophysoprivia, thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin and growth hormone.
Anat. Rec. 134:125-141.
32. Ishikawa, K. (1965)
Electron microscopic studies of the thyroid gland of the rat in embryonic life.
Okajima Fol. anat. jap. 41:295-311.
33. Jost, A. (1953)
Sur le développement de la thyroïde chez le fœtus de Lapin décâpité.
Arch. Anat. microsc. Morphol. exp. 42:168-183.

34. Jost, A. (1957)
Action du propylthiouracile sur la thyroïde de foetus de rat intacts ou décépités.
C.R.Seances Soc.Biol.Ses Fil. 153:1903-1904.
35. Jost, A., and Cohen, A. (1966a)
Signification de l'atropin des surrénales foetales du rat provoquée par l'hypophysectomie (decapitation).
Develp.Biol. 14:154-168.
36. Jost, A., Dupouy, J-P., and Monchamp, A. (1966b)
Fonction corticotrope de l'hypophyse et de l'hypothalamus chez le foetus de rat.
C.R.Acad.Biol. 262:147-150.
37. Jost, A., and Geloso, A. (1967)
Réponse de la thyroïde foetale du rat au propylthiouracile en l'absence d'hypothalamus. Remarques sur les glandes endocrines du foetus anencéphale humain.
C.R.Acd.Sci.(Paris) 265:625-627.
38. Jost, A., Dupouy, J-P., and Geloso-Meyer, A. (1970)
Hypothalamo-hypophyseal relationships in the fetus.
In: The Hypothalamus. (eds. Martin, L., Motta, M., and Frachini, F) pp.605-615.

Academic Press, New York.

39. Jost,A., Dupouy,J-P., and Rieutort,M. (1974)
The ontogenetic development of hypothalamo-hypophyseal relations.
Progress in Brain Research 41:209-219.
40. Kaplan,M.M., and Yaskoski,K.A. (1974)
Maturation patterns of iodothyronine phenolic and thyrosol ring deiodinate activities in rat cerebrum, cerebellum, and hypothalamus.
J.Clin.Invest. 67:1208-1214.
41. Kawaoi,K., and Tsuneda,M. (1986)
Effects of thyroidectomy and administration of propyl-thiouracil(PTU) of thyrotropin(TSH) to pregnant rats on the functional development of fetal thyroid gland.
Endocrinol.Japon. 33:835-841.
42. Kieffer,D.J., Mover,H., Federico,P., and Maloof,F. (1976)
Pituitary-thyroid axis in neonatal and adult rats: comparison of the sexes.
Endocrinology 98:295-304.
43. Kojima,A., and Hershman,J.M. (1974)

Effects of thyrotropin-releasing hormone (TRH) in maternal, fetal and newborn rats.

Endocrinology 94:1133-1139.

44. Larsen, P.R., Dick, T.E., Markowitz, B.P., Kaplan, M.M., and Gard, T.G. (1979)

Inhibition of intrapituitary thyroxine to 3,5,3'-triiodo-thyronine conversion prevents the acute suppression of thyrotropin release by thyroxine in hypothyroid rats.

J.Clin.Invest. 64:117-128.

45. Lupulescou, A. (1970)

Experimental goiter : Ultrastructure and autoradiography. Experientia 26:76-78.

46. Macho, L. (1979)

Development of thyroid and adrenal function during ontogenesis.

Veda, Bratislava.

47. Macho, L., and Štrbák, V. (1979)

Comparison of effect of TRH on plasma TSH level in young and adult rats.

Endocr.Exper. 13:139-144.

48. Nataf, B., and Sfez, M. (1961)
Début du fonctionnement de la thyroïde foetale du rat.
C.R.Soc.Biol.(Paris) 55:1235-1238.
49. Nemerskeri, A., and Kurcz, M. (1981)
Ontogeny of pituitary TSH activity in fetal and early
postnatal rat and capability of fetal pituitaries to
synthesize and release TSH in vitro.
Neuroendocrinolo.Lett. 3:225-233.
50. Oliver, C., Giraud, P., Lissitzky, J.C., Conte-Devolx, B., and
Gillioz, P. (1981)
Influence of thyrotropin-releasing hormone on the secretion
in thyrotropin in neonatal rats.
Endocrinology 108:179-182.
51. Ooka-Souda, S., Draves, D.J., and Timiras, P.S. (1977)
Developmental patterns of plasma TSH, T4 and T3 in rats
deprived of light from birth.
Mechanisms of Ageing and Development 6:287-291.
52. Palade, G. (1975)
Intracellular aspects of the process of protein synthesis.
Science 189:347-358.

53. Phillips, J., and Schmidt, B. (1959)
A comparative study of the developing pituitary and thyroid glands of the fetal rat.
J. Exp. Zool. 141:499-518.
54. Rémy, L., Michel-Bechet, M., Athouel-Haon, A.M., and Magre, S. Cataldo, C., and Jost, A. (1980)
Development of the thyroid gland in the rat fetus in vivo. An ultrastructural and radioautographic study.
Arch. Anat. Microsc. 69:91-108.
55. Sámel, M. (1968)
Thyroid function during postnatal development in the rat.
Gene. Comp. Endocrinol. 10:229-234.
56. Schaeffer, J.M., and Brownstein, M.J. (1980)
Ontogeny of TRH-like material in several regions of the rat brain.
Brain Res. 182:207-210.
57. Sétáló, G., and Nakane, P.K. (1976)
Functional differentiation of the fetal anterior pituitary cells in the rat.
Endocrinologica Experimentalis 10:155-166.

58. Sethre, A.E., and Wells, L.J. (1951)
Accelerated growth of the thyroid in normal and
"hypophysectomized" fetal rats given thyrotropin.
Endocrinology 49:369-373.
59. Štrbák, V., and Greer, M.A. (1979)
Acute effects of hypothalamic ablation on plasma thyrotropin
and prolactin concentrations in the suckling rat : Evidence
that early postnatal pituitary-thyroid regulation is
independent of hypothalamic control.
Endocrinology 105:488-492.
60. Štrbák, V. (1983)
Thyrotropin secretory response to thyroliberin (TRH) infused
into mediobasal hypothalamus in 1-day old rats.
In: Neuropeptides Neurotransmitters and Regulation of
Endocrine Processes (eds. Endroczi, E., Angelucci, L.,
Scapagnini, U., and de Wied, D.) pp.551-555.
Akademiai Kiado, Budapest.
61. Štrbák, V., and Michaličková, J. (1984)
Hypothalamo-pituitary-thyroid system during suckling period
in rat and man.
Endocrinologica Experimentalis 18:183-196.

62. Theodoropoulos, T., Braverman, L.E., and Vagenakis, A.G. (1979)
Thyrotropin-releasing hormone is not required for thyrotropin
secretion in the perinatal rat.
J.Clin.Invest. 63:588-594.
63. Tonooka, N., and Greer, M.A. (1978)
Evidence that control of fetal thyrotropin secretion is
independent of both the fetal and maternal hypothalamus.
Endocrinology 102:852-858.
64. Walker, P., Coulombe, P., and Dussault, J.H. (1980a)
Effects of triiodothyronine on thyrotropin-releasing hormone-
induced thyrotropin release in the neonatal rat.
Endocrinology 107:1731-1737.
65. Walker, P., Dubois, J.D., and Dussault, J.H. (1980b)
Free thyroid hormone concentrations during postnatal
development in the rat.
Pediatr.Res. 14:247-249.
66. Zarr, J.H. (1974)
Biostatistical analysis
Prentice-hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J.
67. 江口保暢 (1985)
家畜発生学、文永堂、東京.