

甲状腺腫瘍におけるプロスタグランジン E₂ および F_{2α} の産生に関する研究

菊 地 宙 恵

信州大学医学部第2外科学教室

(主任: 飯田 太教授)

Study on the Production of Prostaglandin E₂ and F_{2α} in Thyroid Tumors

Chuhei KIKUCHI

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Futoshi IIDA)

To study production and release of prostaglandin (PG) from thyroid neoplasms, PGE₂ and PGF_{2α} concentrations in blood plasma and tissue were measured by radioimmunoassay in 28 patients with thyroid tumors. The patients were divided into 3 groups according to histological findings in the tumors; group A consisted of 12 cases of degenerating adenomatous goiter and colloid adenoma, and degenerated cyst, group B of 7 cases of tubular and trabecular adenomas, and group C of 9 cases of papillary and follicular carcinomas.

The PGE₂ and PGF_{2α} concentrations in plasma from the drainage vein of tumor-bearing thyroid lobe were found to be significantly higher than those from the afferent artery. The concentrations in the drainage vein and their venous-arterial differences demonstrated higher values in the order C>B>A. The concentrations in tumor tissues of groups B and C were much higher than those in apparently normal thyroid tissues obtained at the time of enucleation of thyroid tumors in group A. The tissue PG concentrations were higher in group C than in group B. The plasma PGE₂ and PGF_{2α} concentrations in the drainage vein of contralateral thyroid gland after lobectomy were measured in groups B and C. The values of venous PGE₂ and PGF_{2α} and their venous-arterial differences were not significantly different between groups B and C, and were at the same levels as those of group A.

It can be concluded from these data that the production of PGE₂ and PGF_{2α} is increased more in thyroid tumors than in apparently normal thyroid tissues, and that the prostaglandin production in the tumors seems to immediately disappear after removal. Among the thyroid tumors, the production of PGE₂ and PGF_{2α} is increased more in thyroid carcinoma than in adenoma. *Shinshu Med. J.*, 33: 377-388, 1985

(Received for publication May 7, 1985)

Key words: prostaglandin E₂, prostaglandin F_{2α}, radioimmunoassay, thyroid cancer, thyroid adenoma

プロスタグランジン E₂, プロスタグランジン F_{2α}, ラジオイムノアッセイ, 甲状腺癌, 甲状腺腺腫

I 緒 言

Prostaglandin (PG) の研究は、1930年 Kurzrok と Lieb¹⁾ が精液による子宮収縮作用を発見したことに端を発し、その後、Goldblatt²⁾ と von Euler³⁾ は精液のアルコール抽出物質の中に血圧降下作用と平滑筋収縮作用を有する酸性、不飽和の脂性物質が存在することを確認し、von Euler⁴⁾ により prostaglandin と命名された。さらに Bergström ら⁵⁾⁷⁾ や Samuelsson⁸⁾⁹⁾ により 6 種類の primary PG の化学構造が明らかにされ、これを契機として PG の研究は急速に進歩した。現在では生理的役割が明らかにされている PG およびその関連物質の種類は 20 を越えている。そしておのおのの生理、薬理作用が明らかにされ、臨床応用も盛んとなりつつある。これら PG のうち、腫瘍増殖と関係あるものとして PGE₂ および PGF_{2α} がある。PGE₂ に関しては腫瘍細胞の培養液中に多量に検出されたという報告¹⁰⁾⁻¹⁷⁾ がみられ、ヒト腫瘍においても、腎癌¹⁸⁾¹⁹⁾、乳癌²⁰⁾⁻²³⁾ 等で PGE 様物質ないし PGE₂ の産生亢進が認められている。しかし、ヒト腫瘍における PG の研究は、1 例ないし数例について静脈血の測定結果を報告したものが多く、また腫瘍組織については乳癌組織について Bennett ら²⁰⁾²¹⁾、Powles ら²²⁾、Rolland ら²⁴⁾ により多数例の測定結果が報告されているが、同一症例について血中および組織中の PGE₂ の同時測定は行われておらず、PG の産生と血中への流出との関係は明らかにされていない。ヒト腫瘍における PGF_{2α} に関する研究はさらに少なく、その意義の解明は PGE₂ に比較すると遅れている。

また外科領域の腫瘍の中でも、甲状腺腫瘍には腺腫と癌があり、良性、悪性の対比が可能であり、さらに甲状腺自身は解剖学的に drainage vein が明らかで、甲状腺における産生物質を測定する上に便利である。このような理由から著者は甲状腺腫瘍を用いて PGE₂、PGF_{2α} の産生および血中への流出状況を明らかにする目的で本研究を行った。

II 研究対象ならびに研究方法

A 研究対象

信州大学第 2 外科で手術を行った甲状腺腫瘍のうち、腫瘍が 1 側甲状腺の下極に限局し、大きさが 1.0~2.0 cm の 28 例を対象とした。28 例の内訳は腺腫ならびに腺腫様甲状腺腫などの良性腫瘍 19 例、他臓器転移のない甲状腺癌 9 例である。これら甲状腺腫瘍症例を組織

学的所見ならびに手術術式にもとづいて、次の 3 群に分けて検討した。A 群は嚢胞変性に陥ったコロイド腺腫および腺腫様甲状腺腫の 12 例 (男 3 例, 女 9 例) で、全例核出術を行った。B 群は管状腺腫および索状腺腫 7 例 (男 2 例, 女 5 例) で、全例 1 側腺葉切除を行った。C 群は乳頭癌および濾胞癌 9 例 (男 2 例, 女 7 例) で、全例 1 側腺葉切除および同側の modified neck dissection を行った。以上の手術はすべて笑気、酸素、フローセンによる (GOF) 全身麻酔下で行い、手術時の麻酔ガス中の酸素濃度は 33~50% とした。

B 研究方法

1 試料の採取および保存

対象とした 28 例の全例において、手術時、甲状腺を露出し、可及的速やかに患側の動静脈血をほぼ同時に採血した。甲状腺へ流入する動脈血は総頸動脈から、甲状腺から流出する静脈血は腫瘍側の下甲状腺静脈から、それぞれ約 6~10ml をヘパリン採血した。さらに B 群、C 群に関しては、腫瘍側腺葉切除後、約 30 分経過したのち反対側 (健側) の総頸動脈および下甲状腺静脈から同様の方法で採血した。採血後 EDTA-2Na を 1.0mg/ml の割合ですみやかに添加した後、冷却し、15~20 分以内に 4°C, 1,600rpm で遠沈を終了した。分離した血漿を液体窒素中で凍結し、-80°C 以下で保存した。

甲状腺組織に関しては、A 群では病変部がほとんど嚢胞変性に陥っており組織採取が不可能であったため、腫瘍から離れた正常と思われる甲状腺組織を採取し、これを A' 群とした。B 群、C 群では、腫瘍部から腫瘍組織を一部採取した。組織は採取後、可及的すみやかにアルミホイルで厳重に密封し、液体窒素中で凍結後、血漿と同様 -80°C 以下で保存した。血漿および甲状腺組織はいずれも凍結後 3~7 週以内に PGE₂ および PGF_{2α} の抽出分離を行った。

2 PG の抽出法

平田ら²⁵⁾⁻²⁷⁾ の方法に準じて施行し、脂質の抽出液としてクロロホルム-メタノール (容量比、2:1) を用いた。抽出分離操作による PG の回収率を同時に測定するため、³H 標識 PGE₂ {[5, 6, 8, 11, 12, 14, 15-³H(N)]-PGE₂, 比放射能 165Ci/m mol, New England Nuclear Co.} および ³H 標識 PGF_{2α} {[5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15-³H(N)]-PGF_{2α}, 比放射能 150Ci/m mol, New England Nuclear Co.} のそれぞれ 0.001~0.002μCi を含有するエタノール溶液 100 μl を測定用血漿 1.0ml に添加し、さらに血漿の 20 倍

容量のクロロホルム-メタノール (2:1) を加え振盪混和した。

甲状腺組織は、平均538 (366~826)mg を用い、組織 100mg 当たり 1.0ml のメタノールでホモジナイズ後、メタノールの2倍容量のクロロホルムを加えて、さらに繰り返してホモジナイズし、血漿と同様に ³H 標識 PG をそのホモジネートに加えて振盪混和した。室温にて約30分間放置後、吸引濾過し、その残渣をクロロホルム-メタノール (2:1) 5~8ml で洗滌濾過した。その抽出濾液を40°Cで減圧、濃縮、乾固した。この残渣をクロロホルム-メタノール-希塩酸 (pH 3.0) (200:100:75) 混合液の下層液 5ml で溶解し、不溶部を除くためこの溶液を濾過した。

前述の混合液の上層液で膨潤させた Sephadex G-25をつめた内径1.0cm、長さ10cm のカラムに抽出濾液を加え、25~30mlの下層液で溶出して、その溶出液を遠心沈澱管に集めた。その溶出液の上層液を吸引除去後、下層を40°Cで減圧、濃縮、乾固した。その残渣を5mlの四塩化炭素に溶解し、10%メタノール含有リン酸緩衝液 (1/15M, pH7.2) 15mlを加えて振盪混和し、3,000rpm、10分間で遠沈すると2層に分離する。

下層 (四塩化炭素層) を吸引除去したのち、上層に 1N-HCl を加えて pH3.0 とし、これに酢酸エチルを等量加え、振盪混和後、3,000rpm、10分間遠心分離し、下層を吸引除去した。その上層にメタノール 2ml と 0.2N-NH₄OH を200μl 加え、振盪、混和後、40°C で減圧、濃縮、乾固して得た残渣をエタノール約 500 μl に溶かして、10mlの試験管へ移した。以上により抽出された総 PG は -20°C で約 2 日間保存した。

3 PGの分離法

抽出した総 PG から測定すべき PG をさらに分別するために、平田ら²⁵⁾⁻²⁷⁾ の方法に準じて薄層クロマトグラフィー法を施行した。薄層板には HP-TLC (silica gel 60HR, 10×20cm, 厚さ0.25mm, Merck Co.) を用いた。

薄層板下端から 2 cm の線上で、左右両端からそれぞれ 0.5cm, 1.0cm 離れた 4 点と中央およびこれから左右に 0.5cm 離れた 3 点の合計 7 カ所に刻印した。両外側の 4 つの刻印部には、標品 PGE₂ および PGF_{2α} をそれぞれ 100 μg/ml 含む酢酸エチル溶液を 20 μl ずつ計 80 μl を載せ、中央部の 3 つの刻印部には、抽出検体を載せた。クロロホルム-酢酸エチル-エタノール-酢酸 (200:200:40:10) の展開液を用い、密閉し

た槽内で展開した。

つぎに薄層板を冷風にてすみやかに乾燥後、標品 PG 部を切離した。標品 PG 部の薄層板に 15% リンモリブデン酸メタノール液を噴霧し、加熱発色させ、検体の薄層板のマーカーとした。標品 PG の発色スポットに対応する検体部のシリカゲルをかき取り、このシリカゲルをアーリン氏管に移し、0.5% 酢酸含有メタノール液 5 ml で洗い出しながら検体を遠心沈澱管へ移行させた。これを減圧乾固し、500 μl のエタノール液で再度溶解させ、測定まで -20°C で密封保存した。

今回用いた HP-TLC による R_f 値は、PGE₂ が 0.57, PGF_{2α} が 0.33 であった。

4 PGの測定法

抽出分離した検体は減圧乾固によりエタノールを除去した後、測定用緩衝液 (1M NaCl および 0.1% gelatin 含有の 0.1M リン酸緩衝液, pH7.3) 1.0ml に溶解した。その 0.5ml は PGE₂ および PGF_{2α} の測定用に、また残りは PGE₂ および PGF_{2α} の回収率の測定に用いた。回収率は各検体の PG の抽出、分離操作前に加えた一定の ³H 標識 PG のカウント数で、抽出、分離操作後に回収された ³H 標識 PG のカウント数を割って算出したものである。PGE₂ の回収率は 40.7 ± 10.2% (mean ± SD), PGF_{2α} のそれは 46.3 ± 9.7% であった。

PGE₂ および PGF_{2α} の測定は、charcoal dextran 法の B・F 分離による radioimmunoassay (RIA) 法によった。測定用の標準曲線作製には、先ず ³H-PGE₂ および ³H-PGF_{2α} のそれぞれ 1 μCi を測定用緩衝液 10ml に溶解し、その 0.1ml (0.01 μCi) を用いた。また抗体として用いた抗 PGE₂ ウサギ抗血清、抗 PGF_{2α} ウサギ抗血清は至適希釈濃度まで測定用緩衝液で希釈し、その 0.1ml を用いた。なお使用した抗 PGE₂ ウサギ抗血清 (小野薬品工業株式会社, Lot No: G 95204-2) の抗体価は 1,000 倍で、その至適希釈濃度は 700 倍希釈であり、50% 結合阻害量よりみた交叉反応率は PGB₁ 4.7%; PGB₂ 8.4%; PGE₁ 53.3%; PGE₂ 100% であった。また抗 PGF_{2α} ウサギ抗血清 (小野薬品工業株式会社, Lot No: G 16201-2) の抗体価は 10,000 倍で、その至適希釈濃度は 300 倍希釈であり、50% 結合阻害量よりみた交叉反応率は PGE₁ 1.4%; PGE₂ 2.7%; PGF_{1α} 41.7%; PGF_{2α} 100% であった。Dextran coated charcoal (DCC) 液は、Dextran T70 の 0.5g を懸濁させた測定用緩衝液 100ml と活性炭末 (Norit A) 5g を懸濁させた測定用緩衝液 100ml とを

攪拌混合して作製した。標品 PGE₂ および PGF_{2α} (小野薬品工業株式会社) は倍数希釈により測定用緩衝液0.1ml当たり36pg~10ng までの希釈系列を作り、そのおのにおに ³H-PGE₂ および³H-PGF_{2α} 溶液0.1 ml, 各 PG の希釈抗血清0.1mlを加え混合し, 37°C, 60分間インキュベートした。反応終了後, 反応混液をアイスバス中に浸し冷却, DCC 0.1ml を加え, 4°C 2,500rpm で5分間遠心分離し, 上清の0.3mlをシンチレーション液 (Triton X-100 の500ml と Toluene の 1,000ml の混合液に PPO16.5g, POPOP300mg を溶解し作製) 10ml に入れ, 液体シンチレーションカウンター (Packard 3255 model TRI/CARB, Packard Co.) を用いて測定した。このようにして DCC の B・F 分離による RIA 法での PGE₂ と PGF_{2α} の標準曲線が得られた。次に同様な手順で検体の 0.1 mlずつを用いて3回測定し, 標準曲線より PGE₂ 値と PGF_{2α} 値を求めた。RIA 法により得た測定値は先に求めた PGE₂ および PGF_{2α} の回収率40.7±10.2%と46.3±9.7%をもって補正した。また今回の RIA 法における intraassay variance および inter-assay variance は, PGE₂ ではそれぞれ8.9%, 10.3%であり, PGF_{2α} ではそれぞれ6.8%, 9.5%であり, はほぼ良好な成績が得られた。

5 甲状腺, 下垂体ホルモン, 血清カルシウムおよび血清燐の測定

T₃ は T-3・リアキット II²⁸⁾ (ダイナボット RI 研究所), T₄ は スパック T₄ リアキット²⁹⁾ (第一ラジオアイソトープ研究所), TSH は TSH キット「第一」³⁰⁾ (第一ラジオアイソトープ研究所)を用いた。血清カルシウムおよび血清燐は SMAC (sequential multiple autoanalyzer with computer) による測定値を用いた。

6 統計学的処理

測定値は平均値±標準偏差 (mean±SD) で表現し, 統計学的処理は Student's *t* test により P<0.05 を有意と判定した。

III 成 績

A 甲状腺露出時の患側動静脈血中の PGE₂ 値

3群の甲状腺腫瘍患者について, 甲状腺露出時の患側の動脈血, 静脈血中の PGE₂ 値および PGE₂ の動静脈濃度差を Table 1 に示した。A群では動脈血 PGE₂ 値は2,483±1,329pg/ml, 静脈血のそれは3,116±1,430pg/ml, 動静脈濃度差は633±324pg/ml であ

Table 1 Plasma PGE₂ concentrations in patients with thyroid tumors

Group n	Plasma PGE ₂ (pg/ml)		
	Artery	Vein	V-A difference
A 10	2,483±1,329	3,116±1,430	633±324
B 7	2,273±632	3,989±613	1,716±294
C 8	3,124±1,580	6,636±3,198	3,512±1,757

The results shown are the mean±SD.

Group A : degenerating adenomatous goiter and colloid adenoma, and degenerated cyst.

Group B : tubular and trabecular adenomas.

Group C : papillary and follicular carcinomas.

Statistical differences among plasma PGE₂ from vein

A vs C p<0.01

B vs C p<0.01

Statistical differences among V-A differences of PGE₂

A vs B p<0.001

A vs C p<0.001

B vs C p<0.02

った。B群では動脈血2,273±632pg/ml, 静脈血は3,989±613pg/ml, 動静脈濃度差は1,716±294pg/ml であった。C群では動脈血3,124±1,580pg/ml, 静脈血6,636±3,198pg/ml, 動静脈濃度差は3,512±1,757pg/ml であった。以上の成績から明らかなくとく, 3群のいずれにおいても静脈血 PGE₂ 値は動脈血 PGE₂ 値より高値を示し, 推計学的にはいずれも p<0.001 で有意であった。動脈血の PGE₂ 値を各群間で比較すると3群間に有意差は認められなかった。また静脈血 PGE₂ 値について3群間で比較すると, A群とB群の間に有意差はみられなかったが, A群とC群, B群とC群の間にはいずれも p<0.01 で有意差が認められた。PGE₂ の動静脈濃度差では, A群とB群およびA群とC群の間には p<0.001 で, B群とC群の間には p<0.02 で有意差が認められた。

B 甲状腺組織中の PGE₂ 値

甲状腺組織中の PGE₂ 値は Table 2 のごとく, A'群では14,786±5,610pg/g・wet tissue, B群は25,524±9,514pg/g・wet tissue, C群は47,071±19,793pg/g・wet tissue であった。甲状腺組織中の PGE₂ 値を3群間で比較すると, A'群とB群の間には p<0.01, A'群とC群の間には p<0.001 で有意差が認められ, またB群とC群の間にも p<0.02 で有意

Table 2 Tissue PGE₂ concentrations in patients with thyroid tumors

Group	n	Tissue PGE ₂ (pg/g·wet tissue)
A'	11	14,786± 5,610
B	8	25,524± 9,514
C	9	47,071±19,793

The results shown are the mean±SD.

Group A' : normal thyroid tissue surrounding the degenerating adenomatous goiter and colloid adenoma, and degenerated cyst.

Group B : tubular and trabecular adenomas.

Group C : papillary and follicular carcinomas.

Statistical differences among tissue PGE₂

A' vs B	p<0.01
A' vs C	p<0.001
B vs C	p<0.02

差が認められた。

C 腺葉切除後の反対側動静脈血中の PGE₂ 値

B群およびC群について腺葉切除後の反対側(健側)の動脈血, 静脈血中の PGE₂ 値および PGE₂ 値の動静脈濃度差を Table 3 に示した。その成績は, B群では動脈血 2,075±488pg/ml, 静脈血 2,665±380 pg/ml, 動静脈濃度差593±341pg/ml であった。C群では動脈血2,594±802pg/ml, 静脈血3,412±1,016 pg/ml, 動静脈濃度差817±259pg/ml であった。これらを推計学的に処理するとB群, C群のいずれにおいても静脈血の PGE₂ 値は動脈血のそれよりも高値を示し, B群では p<0.02 で, C群では p<0.01で有意であった。しかし, 動脈血および静脈血をそれぞれB群, C群間で比較しても有意差はみられず, また前項で述べたA群(核出例)の甲状腺露出時の成績との間にも有意差は認められなかった。一方, 動静脈濃度差についてもB群, C群間に有意差は認められず,

Table 3 Plasma PGE₂ concentrations after lobectomy

Group n	Plasma PGE ₂ (pg/ml)		
	Artery	Vein	V-A difference
B	2,075±488	2,665± 380	593±341
C	2,594±802	3,412±1,016	817±259

The results shown are the mean±SD.

Group B : tubular and trabecular adenomas.

Group C : papillary and follicular carcinomas.

またA群の甲状腺露出時のそれとの間にも有意差は認められなかった。

D 甲状腺露出時の患側動静脈血中の PGF₂α 値

甲状腺露出時の患側の動脈血, 静脈血中の PGF₂α 値および PGF₂α の動静脈濃度差を Table 4 に示した。A群では動脈血 PGF₂α 値は1,286±317pg/ml, 静脈血のそれは2,312±926pg/ml, 動静脈濃度差は1,026±733pg/ml であった。B群では動脈血 1,526±541 pg/ml, 静脈血は3,881±889pg/ml, 動静脈濃度差は 2,356±714pg/ml であった。C群では動脈血1,494±488pg/ml, 静脈血7,398±2,891pg/ml, 動静脈濃度差は5,904±2,669pg/ml であった。以上の成績から明らかごとく3群のいずれにおいても静脈血 PGF₂α 値は動脈血 PGF₂α 値より高値を示し, A群およびC群ではそれぞれ p<0.01 で, B群では p<0.001 で推計学的に有意であった。動脈血の PGF₂α 値を各群間で比較すると3群間に有意差は認められなかった。また静脈血 PGF₂α 値について3群間で比較すると, A群とB群およびB群とC群の間には p<0.01 で, またA群とC群の間には p<0.001 で有意差が認められた。PGF₂α の動静脈濃度差は, A群とB群およびB群とC群の間には p<0.01 で有意差が

Table 4 Plasma PGF₂α concentrations in patients with thyroid tumors

Group n	Plasma PGF ₂ α (pg/ml)		
	Artery	Vein	V-A difference
A	1,286±317	2,312±926	1,026±733
B	1,526±541	3,881±889	2,356±714
C	1,494±488	7,398±2,891	5,904±2,669

The results shown are the mean±SD.

Group A : degenerating adenomatous goiter and colloid adenoma, and degenerated cyst.

Group B : tubular and trabecular adenomas.

Group C : papillary and follicular carcinomas.

Statistical differences among plasma PGF₂α from vein

A vs B	p<0.01
A vs C	p<0.001
B vs C	p<0.01

Statistical differences among V-A differences of PGF₂α

A vs B	p<0.01
A vs C	p<0.001
B vs C	p<0.01

Table 5 Tissue $\text{PGF}_{2\alpha}$ concentrations in patients with thyroid tumors

Group	n	Tissue $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($\mu\text{g/g}\cdot\text{wet tissue}$)
A'	11	9,459 \pm 2,606
B	7	21,952 \pm 4,980
C	8	41,178 \pm 9,890

The results shown are the mean \pm SD.

Group A' : normal thyroid tissue surrounding the degenerating adenomatous goiter and colloid adenoma, and degenerated cyst.

Group B : tubular and trabecular adenomas.

Group C : papillary and follicular carcinomas.

Statistical differences among tissue $\text{PGF}_{2\alpha}$

A vs B $p < 0.001$

A vs C $p < 0.001$

B vs C $p < 0.001$

Table 6 Plasma $\text{PGF}_{2\alpha}$ concentrations after lobectomy

Group	n	Plasma $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($\mu\text{g/ml}$)		
		Artery	Vein	V-A difference
B	6	1,165 \pm 354	2,416 \pm 584	1,251 \pm 552
C	5	1,544 \pm 603	2,439 \pm 373	895 \pm 392

The results shown are the mean \pm SD.

Group B : tubular and trabecular adenomas.

Group C : papillary and follicular carcinomas.

Table 7 Values of serum T_3 , T_4 , TSH, Ca, and P in patients with thyroid tumors

Group	Patient	Age	Sex	Histology	T_3 (ng/ml)	T_4 ($\mu\text{g/dl}$)	TSH($\mu\text{U/ml}$)	Ca(mEq/l)	P(mg/dl)
A	R. N.	13	F	Colloid adenoma	1.25	8.4	3.8	4.3	3.1
	M. Y.	26	F	Colloid adenoma	1.09	7.3	6.7	4.3	2.9
	K. T.	44	M	Colloid adenoma	1.47	7.3	3.4	4.5	3.2
	S. K.	50	M	Colloid adenoma	1.40	7.6	2.0	4.5	3.2
	M. H.	51	F	Colloid adenoma	1.60	9.2	5.0	4.6	3.1
	S. Y.	54	F	Colloid adenoma	1.51	9.2	6.1	4.3	3.1
	N. K.	64	M	Colloid adenoma	1.48	9.0	4.2	4.8	3.7
	H. N.	18	F	Cyst	1.31	8.0	3.8	4.7	4.1
	M. S.	48	F	Cyst	1.33	8.3	4.2	4.5	3.8
	H. K.	34	F	Adenomatous goiter	1.17	7.3	4.3	4.3	3.2
R. H.	47	F	Adenomatous goiter	1.17	8.1	2.7	4.5	4.2	
S. I.	56	F	Adenomatous goiter	1.39	9.4	5.0	4.8	3.0	
B	K. S.	45	M	Tubular adenoma	1.70	8.6	4.1	4.5	3.2
	F. K.	45	F	Tubular adenoma	1.21	8.1	3.3	4.4	3.6
	M. T.	47	F	Tubular adenoma	1.36	8.3	2.1	4.7	3.4
	Y. T.	51	M	Tubular adenoma	1.69	8.9	2.8	4.7	3.5
	Y. M.	66	F	Tubular adenoma	1.81	8.2	5.6	4.5	3.2
	M. S.	49	F	Trabecular adenoma	1.20	8.7	3.4	4.8	3.6
	T. K.	70	F	Trabecular adenoma	1.21	9.8	2.7	4.6	3.9
M. T.	71	M	Trabecular adenoma	1.47	7.3	3.4	4.6	4.3	
C	K. Y.	38	F	Papillary carcinoma	1.20	7.6	7.2	4.8	3.8
	M. S.	42	F	Papillary carcinoma	1.23	8.7	2.2	4.7	3.2
	F. T.	47	F	Papillary carcinoma	0.96	10.2	2.1	4.5	3.2
	K. O.	55	F	Papillary carcinoma	1.26	8.1	3.3	4.8	3.5
	I. S.	58	F	Papillary carcinoma	1.17	8.4	6.0	4.6	3.1
	K. K.	68	F	Papillary carcinoma	1.12	6.3	4.2	4.5	4.2
	S. A.	43	F	Follicular carcinoma	0.98	5.2	2.8	4.3	3.7
	T. H.	48	F	Follicular carcinoma	1.04	12.4	2.8	4.4	4.0
Y. M.	73	F	Follicular carcinoma	1.48	11.5	4.2	4.3	4.1	

normal ranges : T_3 0.96-1.92ng/ml, T_4 5.1-12.8 $\mu\text{g/dl}$, TSH 2.0-10.0 $\mu\text{U/ml}$
Ca 4.2-5.2mEq/l, P 2.3-4.3mg/dl

認められ、A群とC群の間には $p < 0.001$ で有意差が認められた。

E 甲状腺組織中の PGF_{2α} 値

甲状腺組織中の PGF_{2α} 値は Table 5 に示すごとく、A群では $9,459 \pm 2,606 \text{ pg/g} \cdot \text{wet tissue}$ 、B群は $21,952 \pm 4,980 \text{ pg/g} \cdot \text{wet tissue}$ 、C群は $41,178 \pm 9,890 \text{ pg/g} \cdot \text{wet tissue}$ であった。甲状腺組織中の PGF_{2α} 値を3群間で比較するといずれの2群間にも $p < 0.001$ で有意差が認められた。

F 腺葉切除後の反対側動脈血中の PGF_{2α} 値

B群およびC群について腺葉切除後の反対側(健側)の動脈血、静脈血中の PGF_{2α} 値および PGF_{2α} 値の動脈濃度差を Table 6 に示した。その成績は、B群では動脈血 $1,165 \pm 354 \text{ pg/ml}$ 、静脈血 $2,416 \pm 584 \text{ pg/ml}$ 、動脈濃度差 $1,251 \pm 552 \text{ pg/ml}$ であった。C群では動脈血 $1,544 \pm 603 \text{ pg/ml}$ 、静脈血 $2,439 \pm 373 \text{ pg/ml}$ 、動脈濃度差 $895 \pm 392 \text{ pg/ml}$ であった。これらを推計学的に処理すると、B群、C群ともに静脈血の PGF_{2α} 値は動脈血のそれよりも有意 ($p < 0.01$) に高値であった。しかし、動脈血および静脈血をそれぞれB群、C群間で比較しても有意差はみられず、また前項で述べたA群(核出例)の甲状腺露出時の成績との間にも有意差は認められなかった。一方、動脈濃度差についてもB群、C群間に有意差は認められず、またA群の甲状腺露出時のそれとの間にも有意差は認められなかった。

G 甲状腺手術前の血清 T₃、T₄、TSH、カルシウムおよび燐値

対象とした甲状腺疾患28例の血清 T₃、T₄ および TSH 値は Table 7 に示すごとく、すべて正常範囲内であった。また血清カルシウム値および血清燐値も正常範囲内であった。

IV 考 案

腫瘍が PGE₂ や PGF_{2α} を産生するという報告は比較的新しく、1972年 Levineら¹⁰⁾ が mouse fibrosarcoma (HDSM₁) 細胞やウサギ VX₂ 癌細胞の培養液中に多量の PGE₂ が含有されていることを確認したことに始まる。以来、培養腫瘍細胞について Hammarström¹¹⁾、Claesson ら¹²⁾、Bennett ら¹⁴⁾、Tashjian ら¹⁵⁾¹⁶⁾による同様の報告がみられ、またヒトの腫瘍では乳癌、腎癌等について PGE₂ ないしは PGF_{2α} の産生亢進を示唆する成績が散見される。しかし、いずれも少数例の測定ないし部分的測定に過

ぎない。

PGは従来の研究により、生体内のほとんどあらゆる組織で産生され、産生局所で生理活性を発揮したのち血中に入り、その大部分は主として肺、肝等で速やかに失活することが知られている。腫瘍患者の末梢血についてPGを測定し、異常高値を認めた Breretonら¹⁸⁾、Cummings ら¹⁹⁾の報告(いずれも末期癌で骨転移、肝転移等の認められた患者についての成績であり、根治手術の対象となるような癌患者の末梢血PGの測定は、ほとんど無意味と考えられて来た。一方、腫瘍灌流静脈血のPG測定では乳癌における内胸静脈血を用いた Caroら²³⁾の1症例の報告があり、それによると末梢血中 PGE の3~4倍の高値を示したという。

甲状腺は主として上下2本の動脈により灌流されているが、下甲状腺静脈はとくに採血しやすいので、甲状腺下極近傍に限局した腫瘍を研究対象とした。また低酸素状態はPGの産生に影響を及ぼす可能性が考えられるため、手術中の麻酔ガス中の酸素濃度をほぼ一定に保った。PGの測定は平田ら²⁵⁾²⁷⁾の方法によったが、PGの抽出、分離操作が多少煩雑であり、同時に行った回収率の測定では平均値で PGE₂ は40.7%、PGF_{2α} は46.3%であった。本法による回収率について平田ら²⁵⁾²⁷⁾は抽出操作により30~40%、分離操作でさらに数%が失われると述べている。したがって著者の回収率は比較的良好であったといえる。

PGE₂、PGF_{2α} の前駆体は arachidonic acid であり、PGE₁、PGF_{1α} のそれは bis-homo- γ -linolenic acid である。これらPGの前駆体である arachidonic acid と linolenic acid は細胞膜のリン脂質に結合しており、細胞の microsome 分画中に存在する phospholipase A₂ により遊離され、fatty acid cyclo-oxygenase および PG hydroperoxidase により endoperoxide となる。次いでそれぞれの変換または合成酵素により PGE₂、PGF_{2α}、PGE₁、PGF_{1α} などに転換され生理作用を発揮した後、肺、肝および腎で酸化され尿中へ排泄される。PGE₁ と PGE₂ および PGF_{1α} と PGF_{2α} は化学構造がよく似ているので、今回用いたPG抗体としての抗 PGE₂、ウサギ抗血清は PGE₁ と53.3%、抗 PGF_{2α} ウサギ抗血清は PGF_{1α} と41.7%の交叉反応性を示し、PGE₂ または PGF_{2α} の測定に関し、PGE₁ または PGF_{1α} の影響は無視できない。しかしながら PGE₂ と PGF_{2α} の前駆体である arachidonic acid が PGE₁ と PGF_{1α} の前駆体である bis-homo- γ -linolenic acid の由来する

linolenic acid より細胞膜にはるかに多いので、これらから生成される PG の代謝面を考慮する時、PGE₁、PGF_{1α} が PGE₂、PGF_{2α} の測定値に多少影響を与えても PGE₂、PGF_{2α} の測定値として表現しても差しつかえないと思われる。

血中の PG 値の評価について Yamamoto ら³¹⁾ は、単なる灌流静脈血の比較よりも動静脈濃度差の比較の方が意義が大きいと報告している。著者はこれを参考として動脈血、静脈血、動静脈濃度差を表示したが、PGE₂ に関しては静脈血値よりも動静脈濃度差の方が差が明瞭であった。しかし、PGF_{2α} に関しては両者はほぼ同様の差であった。

まず PGE₂ について考察すると、A、B、C 3 群のいずれにおいても静脈血中の PGE₂ 値は動脈血中のそれより高値を示し、動静脈濃度差でみると C 群がもっとも高く、B 群、A 群の順であった。また甲状腺組織中の PGE₂ 値は動静脈濃度差と同様、C 群が最も高く、B 群、A' 群の順であった。これらの成績から甲状腺腫瘍組織においては PGE₂ の産生と血中への流出が促進しており、その程度は C 群すなわち、甲状腺癌においてももっとも著しく、B 群すなわち、管状、索状腺腫はやや低下しているが、正常甲状腺組織に比較すると促進していることが推測された。また、腫瘍組織で産生されたこれらの PG は産生局所ですべてが失活されることなく、血中へ流出することが示唆された。つぎに立場をかえて、腺葉切除後の反対側の動静脈血の PGE₂ 値の成績をみると、B、C 2 群間で有意差がなく、しかも腫瘍摘出前の A 群の測定値とほぼ同様であったことは、病変の切除により PGE₂ の過剰産生、流出が消失したことを意味し、前述の推測を裏付けると同時に、A 群における変性嚢胞は PGE₂ 産生に直接関与していないことを示唆する成績といえることができる。

つぎに PGF_{2α} について考察すると、腫瘍側動静脈血中 PGF_{2α} 値および動静脈濃度差、腫瘍組織中 PGF_{2α} 値、また腺葉切除後の反対側動静脈血中 PGF_{2α} 値および動静脈濃度差のいずれについても PGE₂ 値とほぼ同様の傾向が認められ、PGE₂ と PGF_{2α} とは甲状腺腫瘍ではほぼ同様の態度を示すものと考えられる。

甲状腺腫瘍における PGE₂ および PGF_{2α} 産生亢進の意義について考察すると、まず甲状腺機能との関係については対象とした患者の臨床症状には機能異常を思わせるものはなく、また血中 T₃ 値、T₄ 値はい

ずれもほぼ正常であるので、本研究において得られた PG の成績には甲状腺機能異常による影響はないものと考えられる。PGE₂ は骨代謝異常と関係が深いことが多くの研究者^{15)-17), 32)-36)} によって指摘されており、Bennett ら²⁰⁾²¹⁾ は骨転移のある乳癌患者では腫瘍における PGE₂ 産生が亢進していると報告している。著者の成績では B 群、C 群のいずれにおいても骨転移を伴ったものは含まれておらず、また血清カルシウム値および磷値は正常範囲内であった。

一方、PG の免疫系に対する役割については、Lichtenstein ら³⁷⁾、Plescia ら³⁸⁾、Berenbaum ら³⁹⁾、Goodwin ら⁴⁰⁾ は、PGE₂ が細胞性免疫を抑制すると報告している。また、PGE₂ の lymphokine の産生抑制作用⁴¹⁾、B 細胞の抗体産生能の低下作用⁴²⁾等を報告する者もある。PGE₂ の免疫機構の抑制は腫瘍の増殖促進につながるが、一方では、Thomas ら⁴³⁾、Santoro ら⁴⁴⁾⁴⁵⁾、Taylor と Polgar⁴⁶⁾ が報告しているがごとく PGE₂ には細胞増殖抑制作用も認められている。この腫瘍に対する PGE₂ の一見相反する作用について Trevisani ら⁴⁷⁾ は、PGE₂ の腫瘍細胞増殖抑制効果よりもむしろ腫瘍免疫担当系細胞に対する抑制効果の方がより強いため、PGE₂ は結果として腫瘍の増殖を促進しているものと考えている。

腫瘍における PGF_{2α} の役割に関しては、Jimenez de Asua ら⁴⁸⁾⁻⁵¹⁾ により PGF_{2α} の腫瘍増殖促進効果が指摘されている。

以上の基礎的知見に立脚して著者の成績を考察すると、A 群に比較し B 群、C 群では PGE₂、PGF_{2α} の産生が亢進しており、とくに C 群において著しいという成績が得られたが、これは甲状腺腫瘍で産生された PGE₂ および PGF_{2α} が、それぞれ、腫瘍増殖促進の方向に作用しているものと考えられる。本研究においては A 群は嚢胞変性に陥ったコロイド腺腫ならびに腺腫様甲状腺腫であるため、これらの良性腫瘍組織自身の PG 産生を明らかにすることができず、したがって腺腫の中の A 群と B 群とを比較することができなかった。しかしながら B 群では、正常甲状腺組織に比較して PGE₂、PGF_{2α} 産生がかなり促進しており、増殖が旺盛であることがうかがわれる。

本研究において B 群として扱った腺腫は、組織学的には管状腺腫、索状腺腫である。これら腺腫について教室の折井⁵²⁾ は細胞核内 DNA 量の測定成績から、宮川⁵³⁾ は ³H-thymidine による labeling index の立場から、また飯田⁵⁴⁾ は腫瘍細胞の異型と phos-

phorylase 活性から検討を行い、管状腺腫、索状腺腫はコロイド腺腫に比較して増殖能が旺盛であることを推測している。甲状腺腫瘍では形態学的に良性腫瘍と思われるものでも骨転移などを来す、所謂転移性甲状腺腫の報告が散見されるが、これらの報告はほとんど管状ないしは索状腺腫で、著者がB群として扱ったものである。今回の著者の研究からB群の腺腫の臨床的特異性をPG産生の立場から明らかにすることはできなかったが、今後の重要な研究課題である。

V 結 語

甲状腺腫瘍を変性嚢胞群、管状および索状腺腫群、腺癌群の3群に分け、血中および甲状腺組織中のPGE₂ および PGF₂α を測定し、以下の成績を得た。

1 甲状腺露出時の血中 PGE₂ および PGF₂α 値は3群のいずれにおいても甲状腺腫瘍流入動脈血よりも流出静脈血に高値であった。

2 静脈血中 PGE₂ および PGF₂α 値ならびにそれぞれの動静脈濃度差は腺癌群にもっとも高く、管状および索状腺腫群がこれにつき、変性嚢胞群で最低値を示した。

3 甲状腺組織中の PGE₂ および PGF₂α 値は腫

瘍周辺の正常甲状腺組織よりも腫瘍組織の方が高く、腺癌群は管状ならびに索状腺腫群より高値を示した。

4 腺腫および腺癌の腺葉切除後、反対側甲状腺へ出入する動静脈血のPG値については、静脈血 PGE₂ および PGF₂α 値は動脈血のそれらより高い。しかし、動静脈濃度差は腺腫群と腺癌群の間で差はみられず、かつ甲状腺露出時の変性嚢胞群の患側動静脈血PG値との間にも有意差はみられなかった。

以上の成績から甲状腺腫瘍においては PGE₂ および PGF₂α の産生が促進しているが、腫瘍の切除とともに正常に復する。また、甲状腺腫瘍の中でも腺腫よりも腺癌において PGE₂ および PGF₂α の産生は著明であるといえることができる。

本論文の要旨は、第42回日本癌学会総会(1983年10月、名古屋)、第57回日本内分泌学会総会(1984年2月、東京)、第43回日本癌学会総会(1984年10月、福岡)、第17回甲状腺外科検討会(1984年10月、東京)において発表した。

稿を終るにあたり本研究の遂行に御協力を賜った本学法医学教室太田正穂助手ならびに小野薬品中央研究所稲川壽夫博士に深謝致します。

文 献

- 1) Kurzrok, R. and Lieb, C.C. : Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on the human uterus. Proc Soc Exp Biol Med, 28 : 268-272, 1930
- 2) Goldblatt, M.W. : A depressor substance in seminal fluid. Chem Ind, 52 : 1056-1057, 1933
- 3) von Euler, U.S. : Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. Arch Exp Pathol Pharmacol, 175 : 78-84, 1934
- 4) von Euler, U.S. : Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes. Klin Wochenschr, 14 : 1182-1183, 1935
- 5) Bergström, S. and Sjövall, J. : The isolation of prostaglandin. Acta Chem Scand [B], 11 : 1086, 1957
- 6) Bergström, S. and Sjövall, J. : The isolation of prostaglandin F from sheep prostate glands. Acta Chem Scand [B], 14 : 1693-1700, 1960
- 7) Bergström, S., Ryhage, R., Samuelsson, B. and Sjövall, J. : Prostaglandins and related factors. 15. The structures of prostaglandin E₁, F_{1α}, and F_{1β}. J Biol Chem, 238 : 3555-3564, 1963
- 8) Samuelsson, B. : Prostaglandins and related factors. 17. The structure of prostaglandin E₂. J Am Chem Soc, 85 : 1878-1879, 1963
- 9) Samuelsson, B. : Identification of prostaglandin F_{2α} in bovine lung. Prostaglandins and related factors 26. Biochim Biophys Acta, 84 : 707-713, 1964
- 10) Levine, L., Hinkel, P.M., Voelkel, E.F. and Tashjian, A.H., Jr. : Prostaglandin production by mouse fibrosarcoma cells in culture : Inhibition by indomethacin and aspirin. Biochem Biophys Res Commun, 47 : 886-896, 1972

- 11) Hammarström, S. : Prostaglandin production by normal and transformed $3T_3$ fibroblasts in cell culture. *Eur J Biochem*, 74 : 7-12, 1977
- 12) Claesson, H.E., Lindgren, J.A. and Hammarström, S. : Prostaglandin E_2 production in $3T_3$ cells transformed by polyoma virus raises the intracellular adenosine 3':5'-monophosphate levels. *Eur J Biochem*, 74 : 13-18, 1977
- 13) Hong, S.C.L., Cynkin, R.P. and Levine, L. : Stimulation of prostaglandin biosynthesis by vasoactive substances in methylcholanthrene-transformed mouse BALB/ $3T_3$. *J Biol Chem*, 251 : 776-780, 1976
- 14) Bennett, A., Houghton, J., Leaper, D.J. and Stamford, I.F. : Cancer growth, response to treatment and survival time in mice : beneficial effect of the prostaglandin synthesis inhibitor flurbiprofen. *Prostaglandins*, 17 : 179-191, 1979
- 15) Tashjian, A.H., Jr., Voelkel, E.F., Levine, L. and Goldhaber, P. : Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E_2 . A new model for the hypercalcemia of cancer. *J Exp Med*, 136 : 1329-1343, 1972
- 16) Tashjian, A.H., Jr., Voelkel, E.F., Goldhaber, P. and Levine, L. : Successful treatment of hypercalcemia by indomethacin in mice bearing a prostaglandin-producing fibrosarcoma. *Prostaglandins*, 3 : 515-524, 1973
- 17) Voelkel, E.F., Tashjian, A.H., Jr., Franklin, R., Wasserman, E. and Levine, L. : Hypercalcemia and tumor-prostaglandins : the VX_2 carcinoma model in the rabbit. *Metabolism*, 24 : 973-986, 1975
- 18) Brereton, H.D., Halushka, P.V., Alexander, R.W., Mason, D.M., Keiser, H.R. and De Vita, V.T., Jr. : Indomethacin-responsive hypercalcemia in a patient with renal-cell adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 291 : 83-85, 1974
- 19) Cummings, K.B., Wheelis, R.F. and Robertson, R.P. : Prostaglandin; increased production by renal cell carcinoma. *Surg Forum*, 26 : 572-574, 1975
- 20) Bennett, A., Simpson, J.S., McDonald, A.M. and Stamford, I.F. : Breast cancer, prostaglandins, and bone metastases. *Lancet*, I : 1218-1220, 1975
- 21) Bennett, A., Charlier, E.M., McDonald, A.M., Simpson, J.S. and Stamford, I.F. : Bone destruction by breast tumours. *Prostaglandins*, 11 : 461-463, 1976
- 22) Powles, T.J., Coombes, R.C., Neville, A.M., Ford, H.T. and Gazet, J.C. : 15-keto-13,14-Dihydroprostaglandin E_2 concentrations in serum of patients with breast cancer. *Lancet*, II : 138, 1977
- 23) Caro, J.F., Besarab, A. and Flynn, J.T. : Prostaglandin E and hypercalcemia in breast carcinoma : only a tumor marker? a need for perspective. *Am J Med*, 66 : 337-341, 1979
- 24) Rolland, P.H., Martin, P.M., Jacquemir, J., Rolland, A.M. and Toga, M. : Prostaglandin in human breast cancer. Evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells. *J Natl Cancer Inst*, 64 : 1061-1070, 1980
- 25) 平田文雄, 稲川壽夫, 大木史郎, 沢田正文, 大塚恵子 : <特集> Prostaglandin, 測定法の進歩. *総合臨床*, 22 : 968-979, 1973
- 26) 平田文雄 : プロスタグランジンの測定 a) RIA. *代謝*, 12 : 1511-1518, 1975
- 27) 稲川壽夫 : プロスタグランジンの定量. *臨床検査*, 26 : 135-147, 1982
- 28) 澗間照典, 鯛部春松, 山内一征, 今井幸宏, 仁瓶禮之 : Triiodothyronine radioimmunoassay— T_3 リアキットIIの検討一. *ホルモンと臨床*, 24 : 1297-1301, 1976
- 29) 澗間照典, 鯛部春松, 野木森剛 : 固相法を利用した T_4 Radioimmunoassay —スバック T_4 RIA キットの検討一. *ホルモンと臨床*, 26 : 1225-1229, 1978
- 30) 伴 良雄, 渡辺恭行, 長島則夫, 飯野史郎 : Radioimmunoassay による血中 TSH 測定法の基礎的・臨床的検討一含 TRH 試験一. *ホルモンと臨床*, 21 : 1289-1292, 1973

- 31) Yamamoto, M., Rapoport, B., Clark, O.H. and Feingold, K. : Studies on the pathophysiological role of thyroidal prostaglandin E (PGE) in Graves' disease. *Horm Metab Res*, 12:256-260, 1982
- 32) Galasko, C.S.B. and Bennett, A. : Skeletal metastasis : relationship of bone destruction, osteoclast activation and prostaglandins. *Br J Cancer*, 35 : 253-254, 1977
- 33) Santoro, M.G., Jaffe, B.M. and Simmons, D. J. : Bone resorption *in vitro* and *in vivo* in PGE-treated mice (39939). *Proc Soc Exp Biol Med*, 156 : 373-377, 1977
- 34) Minne, H., Raue, F., Bellwinkel, S. and Ziegler, R. : The hypercalcemic syndrome in rats bearing the walker carcinoma 256. *Acta Endocrinol (Kbh)*, 78 : 613-624, 1975
- 35) Robertson, R.P., Baylink, D.J., Metz, S.A. and Cummings, K.B. : Plasma prostaglandin E in patients with cancer with and without hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 43 : 1330-1335, 1976
- 36) Seyberth, H. W., Segre, G. V., Morgan, J. L., Sweetman, B. J., Potts, J. T., Jr. and Oates, J. A. : Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. *N Engl J Med*, 293 : 1278-1283, 1975
- 37) Lichtenstein, L. M., Gillespie, E., Bourne, H. R. and Henny, C. S. : The effects of a series of prostaglandins on *in vitro* models of the allergic response and cellular immunity. *Prostaglandins*, 2 : 519-528, 1972
- 38) Plescia, O. J., Smith, A.H. and Grinwich, K. : Subversion of immune system by tumor cells and role of prostaglandins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72 : 1848-1851, 1975
- 39) Berenbaum, M.C., Cope, W.A. and Bundick, R. V. : Synergistic effect of cortisol and prostaglandin E₂ on the PHA response. Relation to immunosuppression induced by trauma. *Clin Exp Immunol*, 26 : 534-541, 1976
- 40) Goodwin, J.S., Bankhurst, A.D. and Messner, R.P. : Suppression of human T cell mitogenesis by prostaglandin. Existence of a prostaglandin-producing suppressor cell. *J Exp Med*, 146 : 1719-1734, 1977
- 41) Gordon, D., Bray, M.A. and Morley, J. : Control of lymphokine secretion by prostaglandins. *Nature*, 262 : 401-402, 1976
- 42) Grinwich, K.D. and Plescia, O. J. : Tumor-mediated immunosuppression : prevention by inhibitors of prostaglandin synthesis. *Prostaglandins*, 14 : 1175-1182, 1977
- 43) Thomas, D.R., Phillpott, G.W. and Jaffe, B.M. : The relationship between concentration of prostaglandin E and rates of cell replication. *Exp Cell Res*, 84 : 40-46, 1974
- 44) Santoro, M.G., Phillpott, G.W. and Jaffe, B.M. : Inhibition of tumor growth *in vivo* and *in vitro* by prostaglandin E. *Nature*, 263 : 777-779, 1976
- 45) Santoro, M.G., Benedetto, A. and Jaffe, B.M. : Effect of endogenous and exogenous prostaglandin E on Friend erythroleukemia cell growth and differentiation. *Br J Cancer*, 39 : 259-267, 1979
- 46) Taylor, L. and Polgar, L. : Self regulation of growth by human diploid fibroblasts via prostaglandin production. *FEBS Lett*, 79 : 69-72, 1977
- 47) Trevisani, A., Ferretti, E., Capuzzo, A. and Tomasi, V. : Elevated levels of prostaglandin E₂ in Yoshida hepatoma and the inhibition of tumor growth by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Cancer*, 41 : 341-347, 1980
- 48) Jimenez de Asua, L., Cligan, D. and Rudland, P. : Initiation of cell proliferation in cultured mouse fibroblasts by prostaglandin F₂α. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72 : 2724-2728, 1975
- 49) Jimenez de Asua, L., O'Farrell, M.K. and Cligan, D. : Temporal sequence of hormonal interactions during the prereplicative phase of quiescent cultured 3T₃ fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 74 : 3845-3849, 1977
- 50) Jimenez de Asua, L., O'Farrell, M.K., Bennett, D., Cligan, D. and Rudland, P. : Interaction of two hormones and their effect on observed rate of initiation of DNA synthesis in 3T₃

cells. Nature, 265:151-153, 1977

- 51) Jimenez de Asua, L., Carr, B., Cligan, D. and Rudland, P. : Specific glucocorticoid inhibition of growth promoting effects of prostaglandin F_{2α} on ³T₃ cells. Nature, 265:450-452, 1977
- 52) 折井孝雄 : 顕微分光測光法による各種甲状腺疾患の細胞核内 DNA 量に関する研究. 信州医誌, 16:427-440, 1967
- 53) 宮川 信 : 甲状腺濾胞上皮細胞の増殖動態と機能に関する研究 第2編 甲状腺疾患における濾胞上皮細胞の増殖動態について. 信州医誌, 18:308-317, 1969
- 54) 飯田 太, 石田康雄, 宮川 信 : 甲状腺腫瘍の増殖能に関する形態学的ならびに組織化学的研究. 外科, 32:599-604, 1970

(60. 5. 7 受稿)
