

アルミナクリーム視床下部内注入による成熟雄猫 内分泌臓器の病理学的変化に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第1講座（指導：荒木千里教授）

嵐 修 康

〔原稿受付 昭和39年2月6日〕

Experimental Study of Pathological Changes of Endocrine Organs of the Adult Male Cat Administered Alumina Cream to Hypothalamus

by

NOBUYASU ARASHI

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. CHISATA ARAKI)

For the explanation of the precocious puberty associated with a pineal tumor or a diencephalic tumor, it has been accepted that the pressure or infiltration of the hypothalamus by the tumor may be the cause.

However, precocious puberty does not invariably occur in all diencephalic tumors. It may be assumed that some adequate stimulation to the hypothalamus by a tumor may induce precocious puberty. In the present experiment, the author administered alumina cream (a colloidal precipitate of ammonium hydroxide and ammonium alum, the abbreviation a. c.) into the hypothalamus for stimulation in adult male cats. Experimental animals were sacrificed 1 month or 8 months after a. c. administration and their testes, thyroids and suprarenal glands were histologically examined.

1) In all three cats sacrificed 8 months after a. c. administration (No. 53, No. 56 & No. 63), the increase in number of LEYDIG cells was noted.

2) One of the three cats (No. 53) sacrificed 8 months after a. c. administration showed atrophy of the fascicular zone and hyperplasia of the reticular zone of the adrenal gland. Two others sacrificed after 8 months and all cats sacrificed after 1 month did not show such changes of the adrenal.

3) Thyroid glands in all animals showed no changes.

From these results it seems possible that precocious puberty might result from the local stimulation of the hypothalamus.

緒 言

Pubertus praecox が松果体腫瘍、間脳部腫瘍の一症候群として来ることがあることは一般によく知られているが、その原因に関しては、それ等の腫瘍による視床下部の性中枢の破壊又は圧迫によるものであるとの考えが従来一般に有力である。

この問題については我々の教室では、半田・黒沢・景山・横田等が一連の動物実験を行ないその成績を発表して来ているが、何れも松果体そのものが性成熟と関連することについては否定的であり、又福島は Pubertus praecox を伴う間脳部腫瘍の臨床例において、腫瘍が奇形腫であることが多く、屢々その中に Chorionepithelioma 様組織を混ざることから、腫瘍から分泌されると思われる gonadotropin の作用を重視すると共に、視床下部に及ぼす腫瘍の緩慢な圧迫、浸潤、刺激状態をも Pubertus praecox の成因の一部として認める立場をとつている。又森は Pubertus praecox 例のあるものに表面脳波上癲癇類似の変化を認めた。更に最近 Scherman and Abraham も Pubertus praecox で癲癇脳波の出現を報告している。

実験的に Pubertus praecox を作る試みは未だ行なわれていない様であるが、これ等一連の教室の成果から見て、実験的に視床下部に慢性的持続的な刺激を加えれば、Pubertus praecox の状態を作り得るのではないかということが想像される。

本報告においては Pubertus praecox を作る一つの段階として成熟雄猫に刺激物質としてアルミナクリーム (a. c.) を用いそれを視床下部に注入して内分泌臓器特に辜丸の変化を検索した。

実験方法

1. 実験動物として、体重2kg～4.5kgの成熟雄猫を用いた。

2. アルミナクリームの調製

Kopeloff の方法により、室温に於て1%アンモニウム明礬水溶液に1%アンモニヤ水のやや過量を重畳し、生じた白色の沈澱を、蒸留水で上清に Nessler 試薬でアンモニウムイオンを検出できなくなるまで洗浄し、遠心沈澱を行なつてコロイド状のアルミナクリームを調製した。

この a. c. は 1 ml 中に約 3 mg のアルミニウムを含んでいるが、実験には10倍に稀釈したものを使用した。

3. 視床下部内 a. c. 注入実験

Gros, C. et Vlahovitch, B. は一側の大脳半球剔除後に早熟を見たという少女例を報告している。

これに示唆を得て、本実験においても視床下部の一侧のみに a. c. を注入する事にした。

エーテル麻酔下に Horsley-Clarke 装置を猫の頭部に固定した後、頭頂部正中線上に約 2 cm の皮膚切開を加え、皮下組織並びに骨膜にも及ぼし、骨膜剝離後、右側頭頂骨に矢状縫合に接して直径約 0.5 cm の骨窓を穿ち硬脳膜に達する。硬脳膜に小切開を加え、Horsley-Clarke 装置に鈍な 1/1 注射針を固定し目的の脳部分に刺入し、微量注射器により 10 倍稀釈の a. c. を 0.01～0.02 cc 注入した。

4. a. c. の注入部位

右側視床下部の前部より後部に亘る範囲で、注射針の先端を正中線の右側 1 mm、深さは視床下部に達せしめて a. c. を注入した。

5. 飼育方法

主として魚肉を 1 日 1 回与え、鎖につないで、数頭の雌と共に室内で飼育した。

6. 組織学的検索

頸動脈切断、脱血死させた後、a. c. 注入部位は Zenker 液又は Carnoy 液固定後、パラフィン包埋し、連続切片について岡本のアルミニウム法により染色して確認した。

辜丸、副腎、甲状腺についてはフォルマリン固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行なつた。

実験成績

実験には総数 66 例の猫を用いたが、術後 1 ヶ月未満の死亡例が 57 例を占め、死亡率は非常に高く、その原因としては、脳膜炎、脳膿瘍、脳底部の出血等が挙げられる。

術後 1 ヶ月以上生存例 9 例の中 6 例を術後 30 日目に、3 例を術後 240 日目に脱血死せしめた。

交尾期に特有の変化が成綿に入り込むのを避けるため交尾期をはずして屠殺した。

I. 術後 30 日間飼育群 (第 I 群) (Table I)

6 例中 No. 36 は視床下部、視床にアルミニウムを証明できなかったが、No. 33, No. 34, No. 37, No. 39, No. 41 の 5 例は視床下部、視床にアルミニウムを証明し得た。

屠殺時に於て本群 6 例中 5 例に体重減少が認められたが、一般状態は何れも良好であつた。

No. 33 例

a. c. は漏斗の前端から灰白隆起のほぼ中央部に至る

Table I

猫 番 号	No. 33	No. 34	No. 37	No. 39	No. 41	対照 No. 1	対照 No. 2	対照 No. 3
術 後 日 数 (飼 育 日 数)	30	30	30	30	30	30	30	30
術 前 体 重(kg)	3.8	2.2	3.5	3.2	2.9	2.8	3.2	3.5
屠 殺 時 体 重(kg)	3.2	2.2	3.2	2.9	2.7	2.9	3.0	3.4
辜 丸 重 量(g)	3.6	2.1	3.1	2.9	1.9	2.8	3.0	3.1
丸 体 重 比(g/kg)	1.12	0.95	0.96	1.00	0.70	0.97	1.00	0.91
甲 状 腺 重 量(mg)	286	212	231	263	224	243	234	256
副 腎 重 量(mg)	575	498	600	382	364	482	541	423
下 垂 体 重 量(mg)	37	31	32	27	31	30	32	29
a. c. 巢	視床下部 前部 視床	視床下部 前部 視床前野 腹弓出部 視床	視床下部 前部 後部 視床	視床下部 前部 第Ⅲ脳室	視床下部 前部 後部 視床	—	—	—

部分に相当する位置で、視床の紐旁核、内側前核、正中結合核、更に視床下部の室旁核、前視床下野の夫々一部に亘つて存在し、外側は脳弓没部を越えていない。a. c. 巢の内部及び周囲にはグリア細胞の著明な増殖を認める。

術前体重3.8kg、術後1ヵ月体重は3.2kg、術後1ヵ月における辜丸重量は3.6gで体重1kg当りの辜丸重量は1.12であった。

辜丸の組織検査においては精子形成異常、間細胞(Leydig細胞)の増殖、萎縮は認められない。

副腎、甲状腺の組織像にも異常は認められない。

No. 34 ♂

a. c. 巢は視束交叉の高さに相当して脳弓出部、前交連、視束前野、前視床下野の夫々一部に亘っており、視床下部においては脳弓没部の内側部に位置している。

術前体重2.2kg、術後1ヵ月では術前に復し、辜丸重量2.1g、体重比0.95(g/kg)であった。

辜丸組織は精細胞系、間細胞の何れにも異常は認められず、副腎、甲状腺にも変化は認められない。

No. 37 ♂

a. c. 巢は吻側は視束交叉の高さより尾側に及んで灰白隆起の後部の高さに達する部分に相当し、視床下部の室旁核、外側視床下野、背側視床下野、視床の紐旁核、内側前核、背側前核、腹側核、更には髓条の夫々一部にまたがっており、視床下部としては脳弓没部の

内側部より外側部に及んでいる。a. c. 巢の中心部は細胞、線維成分が消失し、周囲にはグリア細胞の著しい増殖が見られる。

体重は術前3.5kg、術後1ヵ月では3.2kg、辜丸重量3.1g、体重比0.96(g/kg)であった。

辜丸は組織学的に他例同様精上皮系、間細胞に異常を認めず、副腎、甲状腺にも変化は認められない。

No. 39 ♂

a. c. 巢は視束交叉及び漏斗の高さに相当する範囲で前部視床下部に存在し、脳弓没部の内側にあつて視床下部脳室周囲層、前視床下野の夫々一部を占めている。又この例の特徴としてa. c. は第Ⅲ脳室腔にも入っており、視束交叉の高さから灰白隆起の後端の高さに亘つて第Ⅲ脳室腔の深い部分に沈んでいるのが認められる。

体重は術前3.2kg、術後1ヵ月では2.9kg、辜丸重量1.9g、体重比1.00(g/kg)であった。

組織学的には辜丸の精細胞系、Leydig細胞に異常を認めず、副腎、甲状腺にも変化は認められない。

No. 41 ♂

a. c. 巢は吻側は漏斗の前端の高さに、尾側は灰白隆起の前1/4部の高さに夫々相当する部分に亘っており、視床下部の室旁核、背側視床下野、腹内側視床下核、視床の紐旁核、内側前核、正中結合核の夫々一部にまたがっており、視床下部としては脳弓没部の内側に位置を占めている。

体重は術前値2.9kg, 術後1ヵ月値2.7kg, 睪丸重量1.9g, 体重比0.70 (g/kg) であつた。

組織学的には睪丸, 副腎, 甲状腺の何れにも異常は認められない。

第I群の対照としては無処置の成熟雄猫を実験例と同一条件で1ヵ月間飼育したものを3例をとつた。

II 術後240日間飼育群 (第II群) (Table II)

屠殺時においては本群を3例共に体重増加を認め, 一般状態も良好であつた。

本群の対照としては, 無処置の成熟雄猫を同一条件で240日間飼育したものを3例をとつた。

No. 53 ♂

a.c. 巢の吻側は漏斗の高さ, 尾側は灰白隆起の後部の高さに相当する位置を占め, 視床下部の室旁核, 背側視床下野, 後視床下野, 視床では内側前核, 正中結合核の夫々一部にまたがり, 脳弓没部の内側を占めている。

体重は, 術前3.9kg, 術後240日で4.4kg, 睪丸重量3.1g, 体重比0.70 (g/kg) であつた。

睪丸は組織学的に精細胞系, 曲精細管の大きさには異常は認められないが, 間質Leydig細胞が対照例に比し可なり増殖している。間細胞自体の大きさ, 顆粒については差を認め得なかつた。

副腎はその重量を増し, 組織学的所見としては網状帯の肥大と束状帯の萎縮が認められ束状帯細胞が小さくなり排列が乱れて, Selyeの所謂 exhaustionの時期に

相当する像を示している。

甲状腺には組織学的に異常は認められなかつた。

No. 56 ♂

a.c. 巢の吻側は灰白隆起の中央部の高さから尾側は乳頭体の直前部の高さに相当する位置で視床下部の室旁核, 背側視床下野, 後視床下野, 視床の正中結合核の夫々一部を含んで脳弓没部の内側に位置を占めている。

体重は術前3.3kg, 術後240日で4.0kg, 睪丸重量は2.8g, 体重比0.70 (g/kg) であつた。

組織学的には睪丸は No.53 と同様に曲精細管の大きさ, 精子形成過程には異常を認めないが, Leydig細胞の可なりの増殖が認められる。間細胞自体の性質は対照に比し差異は認められない。

副腎, 甲状腺には萎縮, 増殖等の異常は認められない。

No. 63 ♂

a.c. 巢の範囲は前後の拡がりはかなり他に比してせまく, 灰白隆起の中央部よりやや吻側に相当する高さの部分に位置し, 視床下部の室旁核, 背側視床下野, 視床では正中結合核, 内側前核の夫々一部を含んでおり, 視床下部としては脳弓没部の内側に存在している。

体重は術前3.2kg, 術後240日で3.6kg, 睪丸重量は3.2g, 体重比にして0.89 (g/kg) であつた。

睪丸は組織学的に前2例と同様, 対照例に比して,

Table II

猫 番 号	No. 53	No. 56	No. 63	対照 No. 1	対照 No. 2	対照 No. 3
術 後 日 数	280	280	280	280	280	280
術 前 体 重(kg)	3.9	3.3	3.2	2.4	3.3	3.6
屠 殺 時 体 重(kg)	4.4	4.0	3.6	2.6	3.6	3.9
睪 丸 重 量(g)	3.1	2.8	3.2	2.8	3.2	3.1
睪 丸 体 重 比(g/kg)	0.70	0.70	0.89	1.08	0.89	0.79
甲 状 腺 重 量(mg)	332	335	345	194	313	221
副 腎 重 量(mg)	975	620	614	313	420	441
下 垂 体 重 量(mg)	47	38	31	24	44	45
a. c. 巢	視床下部 前部 後部 視床	視床下部 後部 視床	視床下部 中央部 視床	—	—	—

Leydig細胞の可なりの増殖を認めるが、細胞自体の大きさ、内部顆粒には差異はなく、曲精細管の大きさ、精細胞系にも異常は認められない。

副腎、甲状腺の組織像にも変化は認められない。

総 括

第 I 群

視床下部への a.c. 注入後 1 ヶ月飼育群は 6 例でその中 1 例には視床下部、視床に a.c. 巣を求め得なかつた。

視床下部に a.c. 巣を証明した他の 5 例については、その全例において睪丸、副腎、甲状腺に組織学的に異常を認めなかつた。

視床下部における a.c. 巣の位置は 3 例 (No. 33, No. 31, No. 39) がその前部に、2 例 (No. 37, No. 41) が前部より後部にかけて存在し、No. 39 においては更に第三脳室腔の前部から後部にかけて、その深部に a.c. を認める。a.c. 巣の内外側の位置的関係は No. 33, No. 31, No. 41 がほぼ黒津の b-交感帯に相当し、No. 37 は b-交感帯から c-副交感帯にかけて、No. 39 は a-副交感帯から b-交感帯に亘つて存在する。

視床においても a.c. 巣は No. 33, No. 37, No. 41 で証明される。

第 II 群

視床下部に a.c. 注入後 240 日間飼育した第 II 群の 3 例において全例の睪丸に精細胞系の異常は認められなかつたが、間質 Leydig 細胞の可なりの増殖を認めた。

副腎については 1 例 (No. 53) に皮質網状帯の肥大、束状帯の萎縮を認めたが、他の 2 例には変化は認められなかつた。

甲状腺においては全例共に増殖、萎縮等の変化は認められなかつた。

a.c. 巣の位置は、視床下部において No. 53 はその前部より後部、No. 56 ではその後部、No. 63 ではほぼ中央部を占め、内外側の位置的関係は何れも黒津の b-交感帯に相当する部位を占めている。

又 a.c. 巣は 3 例共に視床にも亘つており、正中結合核、内側前核の一部に含まれている。

a.c. 巣の内部には神経細胞の消失が認められ、グリア細胞が、巣の内部、周囲に於て著明に増殖している。

考 察

1. a.c. の刺激について

a.c. を用いて癲癇を起させる実験は、Kopeloff 等によつて行なわれ、a.c. が脳刺激によつて癲癇を惹起せしめる物質であることは今日一般に認められている所であり、又教室の癲は脳波所見に基いて a.c. により作られた癲癇性焦点よりの放電は遠位に波及せず、注入部附近に止まることを結論している。

Penfield は視床下部に焦点が存在する場合に彼の所謂 diencephalic autonomic epilepsy (d.a.e.) として発作性の種々の自律神経症状を来す事実を記載している。これは癲癇性焦点が視床下部に存在する場合に自律神経の上位中枢である周囲の視床下部の興奮によつて発作が惹起せられることを示している。

私は a.c. の視床下部への注入実験を行なつたのであるが、全例に全経過を通じて d.a.e. と認められる発作は惹起せしめ得なかつた。これは恐らく使用した a.c. の量が少なく、Kopeloff は癲癇焦点を作るに必要な a.c. の量は 0.1~0.6cc, アルミニウムにして 0.4~5.4mg であるとしている) 癲癇性焦点を作成するまでには到らなかつたためと考えられる。

しかしながら上記の如く a.c. に脳刺激作用のあることから見て、私の注入実験でも視床下部の a.c. がゆるやかに、持続的に、長期間に亘つて、視床下部の内分泌中枢を刺激したであろうことは疑いない。

2. 睪丸その他内分泌臓器の変化

第 II 群の 3 例全例に睪丸 Leydig 細胞の可なりの増殖を認めたが、間細胞の機能に関しては androgen を分泌するとする説が極めて有力であり、これの増殖(細胞数の増加)が機能的に androgen の分泌亢進を示すものであるか、或いは低下を意味するものであるかについては検討を要する所である。

内分泌臓器の組織学的検索において、細胞内物質の多少、細胞容積の大小によつて、機能の亢進、低下を結論することは余程慎重を要する所であるが、細胞数の可なりの増加を認めた私の実験結果は機能亢進を意味するものとしてはほぼ差支えないのではなからうか。

性腺の活動の調節は周知の如く下垂体前葉より分泌せられる gonadotropin により行なわれ、g. 分泌が視床下部の支配を受けることは今日定説となつている。

従つて第 II 群における視床下部 a.c. 注入とその結果である睪丸間質細胞の増殖との関係は a.c. による視床下部慢性刺激が前葉よりの g. 分泌を慢性的に亢進せしめた結果、睪丸間細胞の増殖を来したものであるとしてよいと思われる。

中村は b-交感帯電気刺激により睪丸間細胞の縮小、

空胞の消失を認め、分泌亢進を指摘しているが、私はほぼ同様な部位への a.c. 注入により間細胞自体の形状は対照例のそれと異ならず、ただ細胞数においてかなりの増加を認めたものであり、この差のよつて来る所は恐らく刺激の加え方の時間的な関係の相異にあるのであらうと考えられる。

第 I 群の各例においては視床下部への a.c. 注入にもかかわらず、睾丸には対照に比し認むべき変化が得られなかつたが、これは注入後の期間が 1 ヶ月間で第 II 群の 8 ヶ月間に比しはるかに短かつたために睾丸に変化を未だ起すには到らなかつたものであらう。

No. 53 においては副腎皮質は Selye の所謂 exhaustion の時期に相当する像を示したが、その成因として種々の stressor を全く否定し去ることは出来ないし、又第 I 群の全例及び第 II 群の他の 2 例に副腎変化を示さなかつた点よりして断定は危険であるにしても、a.c. の視床下部慢性刺激による ACTH の長期間の分泌亢進に原因を求められるのではなからうかと考える。

3. a.c. の視床下部刺激部位

第 II 群の a.c. 巢の視床下部における位置については、前部、後部に亘るもの、後部に存在するもの、ほぼ中央部を占めるものと、各々前後の関係では位置を異にしている。内外側の位置の関係においては何れもほぼ b-交感帯に相当している。

教室の森の得た前記の結論より見て、これらの巢の周囲の視床下部特にその内側部が a.c. によつて慢性刺激を受けたものと考えられる。

性中枢の存在部位に関しては、電気刺激による排卵実験より Harris は灰白隆起、Markee, Sawyer and Hollins も灰白隆起、Haterius 等は視床前部、視床下部後部、黒津等は b-交感帯を夫々重視している。

Dey, Hertherington and Ranson, Hillarp 等々諸家の視床下部破壊実験では性中枢として視床下部後部が重視されているが、他方視床下部前部の役割りをも認めている。

Pubertus praecox の症例について Weinberger and Grant は腫瘍による視床下部後部の破壊にその原因を求め、前部の損傷は性器萎縮を来すとし、教室の福島は Pubertus praecox を合併した間脳腫瘍について検索し腫瘍による損傷部位として視床下部特にその後部を指摘している。

かくの如く性中枢の存在部位に関しては、未だ意見の一致を見るに到っていない現状であるが、私の実験結果は比較的黒津の説に近いものである。しかしなが

ら例数に乏しいため確定的な結論を下すのは避けるべきであらう。

4. a.c. の視床刺激部位

第 II 群に於て a.c. 巢は 3 例共に視床下部のみならず、視床の正中結合核、内側前核の夫々一部に亘っている。教室の半田は視床の前背内側核、手綱核等の第 III 脳室脈絡叢をとりかこむ神経核の破壊が性器萎縮を来すことを指摘し、この萎縮はこれら諸核から視床下部への線維連絡を通じて視床下部に機能障害を来すと結論している。

私の第 II 群に於ては第 III 脳室脈絡叢周囲の視床部には a.c. は認められないが、a.c. 巢は 3 例共に視床の正中結合核、内側前核の夫々一部に亘っている。これらの核は新見によれば何れも視床下野と線維連絡をもつとされているが、この部の a.c. 刺激と睾丸間細胞との関係について結論を述べることは差しひかえない。

結 論

1. 視床下部慢性刺激方法として実験的癲癇惹起に使用せられている a.c. を使用することは十分その目的にかなつたものであり、且つゆるやかな慢性刺激を持続的に長期間に亘つて加え得る利点を有している。

2. a.c. を視床下部に注入して 8 ヶ月間飼育した成熟雄猫 3 例全例に睾丸間細胞の増殖を認めたが、これは視床下部刺激によつて起つた睾丸の内分泌機能亢進状態と考えてほぼ誤りではなからう。

3. 間細胞増殖を来す性中枢の存在部位については例数に乏しく確定することは出来なかつたが、ほぼ黒津の説に近い結果を得た。

1. 視床（正中結合核、内側前核）と性機能との関連については目下何ともいえない。

5. 成熟雄猫において睾丸間質 Leydig 細胞の増殖を来した a.c. 視床下部内注入実験の結果から、幼若猫に同じ方法で Pubertus praecox を作り得ると直ちに予測することは危険であるが、しかし Pubertus praecox を作成し得る可能性が多少なりともあることは考えてよいのではなからうか。

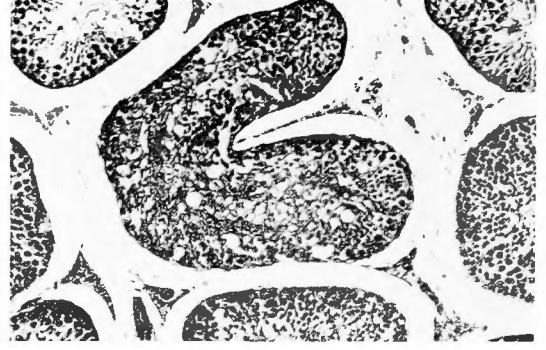
筆を擱くに当り、終始懇篤な御指導、御鞭撻を賜わり、御校閲をいただいた恩師荒木教授に深い感謝を捧げ、内分泌臓器の組織学的診断に御助力を賜つた三重医大、西塚泰章教授に深謝致します。

Fig. 1. a. c. 注入後8ヵ月間飼育した猫の睾丸
(ヘマトキシリン・エオジン染色)

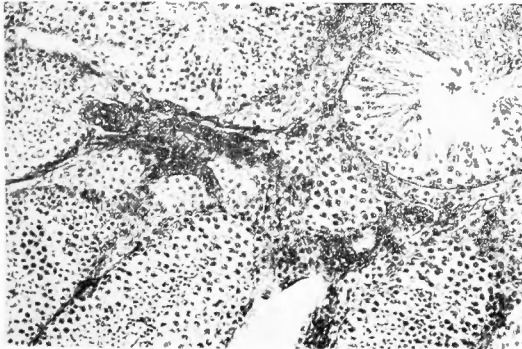


No. 53

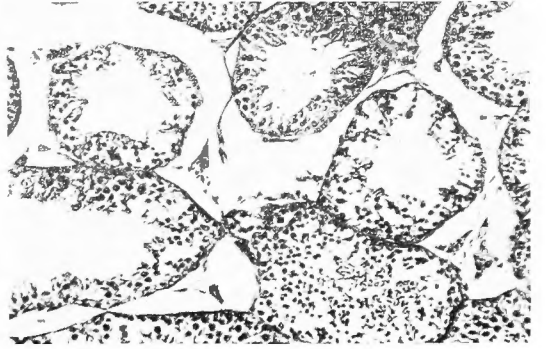
Fig. 2. 8ヵ月間飼育した対照猫の睾丸
(ヘマトキシリン・エオジン染色)



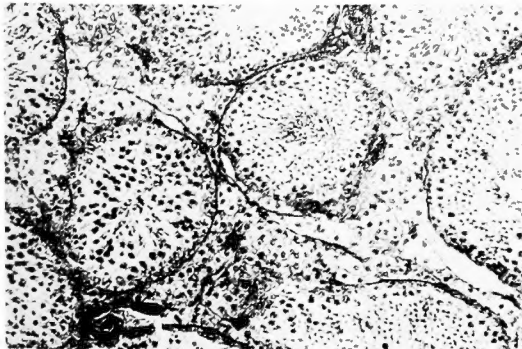
対照 No. 1



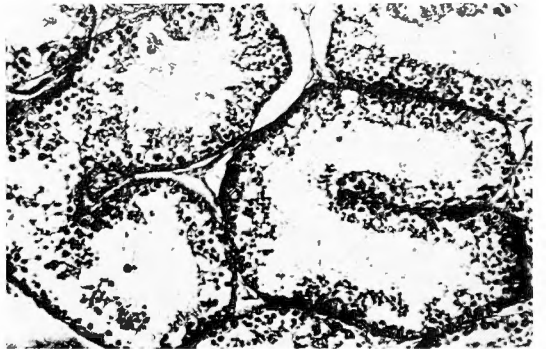
No. 56



対照 No. 2

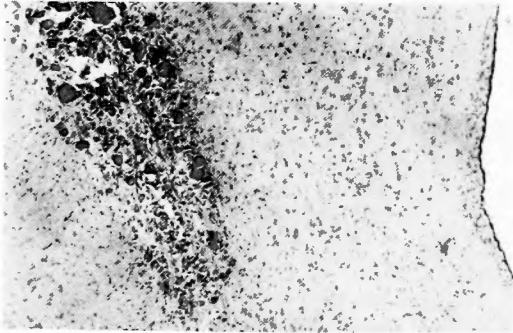


No. 63



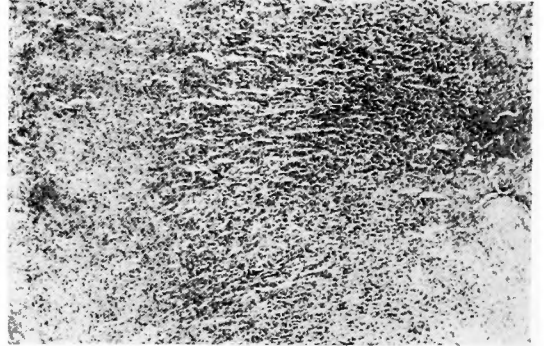
対照 No. 3

Fig. 3. 術後8ヵ月間飼育した猫の
視床下部 a.c.注入部位
(アルミニウム染色)



No. 53

Fig. 4. a.c.注入後8ヵ月間飼育した
猫の副腎皮質
(ヘマトキシリン・エオジン染色)

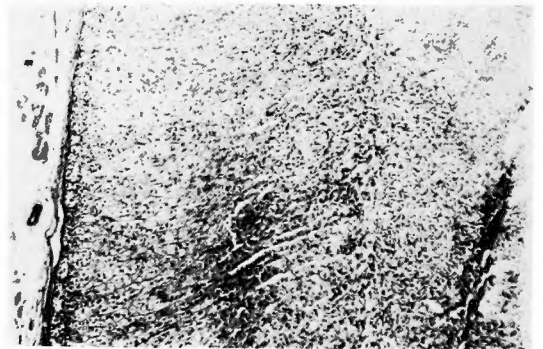


No. 53

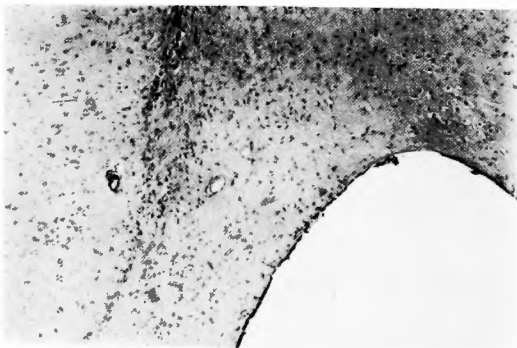


No. 56

Fig. 5. 8ヵ月間飼育した対照猫の副腎皮質
(ヘマトキシリン・エオジン染色)



対照 No. 2



No. 63

右方の腔は何れも第三脳室腔

REFERENCES

- 1) 荒木千里, 福島浩三: 間脳部腫瘍と pubertus praecox. 最新医学, **12** : 2518, 1957.
- 2) Dey, F. L. : Evidence of hypothalamic control of hypophyseal gonadotropic function in the female guinea-pig. *Endocrinol.*, **33** : 75, 1943.
- 3) Fukushima, K. : Tumors of the diencephalon and precocious puberty. *Arch. Jap. Chirur.*, **27** : 553, 1958.
- 4) Gros, C. et Vlahovitch, B. : L'hémisphérectomie cérébrale dans le traitement des encéphalopathies infantiles unilatérales. *Montpellier méd.*, **47** : 109, 1955.
- 5) Harris, G. W. : The induction of ovulation in the rabbit, by electrical stimulation of the hypothalamo-hypophysial mechanism. *Proc. Roy. Soc. London, B.*, **122** : 374, 1937.
- 6) Harris, G. W. : Neural control of pituitary gland. *Physiol. Rev.*, **28** : 139, 1948.
- 7) Haterius, H. O. and Derbyshire, A. J. : Ovulation in the rabbit following upon stimulation of the hypothalamus. *Amer. J. Physiol.*, **119** : 329, 1937.
- 8) Handa, H. : Experimental studies on the function of the pineal region controlling the somatosexual development in male chickens. *Acta Med. Univ. Kyoto*, **31** : 143, 1953.
- 9) Hetherington, A. W. and Ranson, S. W. : Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.*, **78** : 149, 1940.
- 10) Hillarp, N. A. : Studies on the localization of hypothalamic centres controlling the gonadotropic function of the hypophysis. *Acta Endocrinol.*, **2** : 11, 1949.
- 11) Jasper, H. H. and Ajmone-Marsan, C. : A stereotaxic atlas of the cat. Ottawa, Canada, National Research Council of Canada, 1954.
- 12) Kageyama, N. : Experimental study on the interrelation between the pineal body and the hypophysis, with particular reference to the somatosexual development. *Arch. Jap. Chirur.*, **24** : 470, 1955.
- 13) Kopeloff, L. M., Barera, S. E. and Kopeloff, N. : Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. *Am. J. Psychiat.*, **98** : 881, 1942.
- 14) Kurosawa, M. : The function of the pineal body and its neighboring nervous structures for the control of the somatosexual function. Experimental studies in female rat. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, **9** : 183, 1955.
- 15) Kurotsu, T., Kurachi, K. and Ban, T. : Experimental studies on ovulation by the electrical stimulation of the hypothalamus of rabbits. *Med. J. Osaka Univ.*, **2** : 1, 1950.
- 16) Markee, J. E., Sawyer, C. H. and Hollinshead, W. H. : Activation of the anterior hypophysis by electrical stimulation in the rabbit. *Endocrinol.*, **38** : 345, 1946.
- 17) Mori, K. : Experimental studies on pontine epilepsy produced by injection of alumina cream in cats. *Arch. Jap. Chirur.*, **28** : 1047, 1959.
- 18) 森 和夫: 第三脳室底周辺部腫瘍の脳波. *臨床脳波*, **4** : 227, 1962.
- 19) 中村忠雄: 自律中枢の電気刺激による睾丸の組織学的変化について. *阪大医誌*, **6** : 515, 1954.
- 20) 新見嘉兵衛: 視床. *神経研究の進歩*, **6** : 768, 1962.
- 21) 岡本耕造: アルミニウムの組織化学的検査法. *体質学雑誌*, **13** : 66, 1944.
- 22) Scherman, R. G. and Abraham, K. : "Centrencephalic" electroencephalographic patterns in precocious puberty. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **15** : 559, 1963.
- 23) Selye, H. : Stress, the physiology and pathology of exposure to stress. *Acta Montreal*, 1950.
- 24) Weinberger, L. M. and Grant, F. C. : Precocious puberty and tumor of the hypothalamus. *Arch. Int. Med.*, **67** : 762, 1941.