

甲状腺ホルモン欠乏の中樞神経カテコール アミンおよび褐色脂肪熱産生に及ぼす影響

佐藤 保, 井村 英一, 村田 明聡
五十嵐 登

(金沢大学小児科)

研究目的

甲状腺ホルモンとカテコールアミン (CA) は共に熱産生に関して生理的に重要な役割を果たしており、両者共通の前駆体、チロジンより合成されることから、代謝面で深い関係があると推定される。新生児期の熱産生には褐色脂肪織 (BAT) が中心的役割を果たすので、今回甲状腺ホルモン欠乏状態における中樞神経CAの変動とBATの熱産生に対する影響を幼若ラットを用いて検討した。

研究方法

生後1週令の幼若ラットにサイロキシン (T_4) $1 \mu\text{g}/\text{体重}100 \text{g}$ を3日間隔で2週間皮下注射 (T群), 母ラットに0.05% (プロピルサイオウラシル (PTU) 溶液を2週間経口投与 (P群), 母ラットに同量のPTUを投与し, 仔ラットに $0.2 \mu\text{g}/100 \text{g}$ 体重の T_4 補充 (PT群) および無処置対照 (C群) をつくり, 2週間授乳させた。生後3週令で屠殺, 直ちに血清, 脳, 肝, 副腎, 肩甲間BATを採取した。脳は前脳+間脳, 小脳+脳幹に分け, 0.1M 過塩素酸中でホモジナイズし, 遠心, 上澄のCAを電気化学検出法による高速液体クロマトで測定した。両側副腎も脳と同様に処理しCA量を測定した。前脳+間脳の半分と肝 1g を 0.25M 蔗糖中でホモジナイズし, 2容のエタノールを加えて抽出後, エタノール分画のトリヨードサイロニン (T_3) および血清 T_3 濃度を栄研 T_3 リアキットにより測定した。別に肝 1g より蔗糖密度勾配法によりミトコンドリア分画を調製し, その α -glycerophosphate dehydrogenase (α GPD) および cytochrome C reductase (CCR) 活性を測定した。肩甲間BATは筋, 結合織を除去した後, 重量を測定, 0.25M 蔗糖中でホモジナイズし, 一部で α GPD活性を測定, 残りを各群一括してミトコンドリア分画を採取し, ^3H -guanosine diphosphate (GDP) 結合能をNicholls¹⁾の方法により測定した。各々の蛋白量はトネインP法により測定し, 蛋白 1mg 当りの酵素活性, 結合能として表わした。

研究結果

① 血清, 肝, 脳 T₃ 含量 (図1)

対照群に比し T 群の血清, 肝 T₃ 量は上昇, P 群, PT 群で有意に低下していた ($p < 0.01$)。脳 T₃ 量は P 群, PT 群で減少したが T 群の上昇は有意ではなかった。

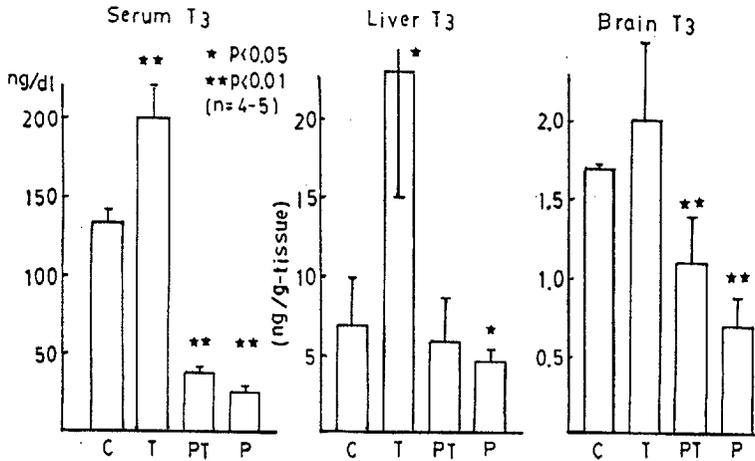


図1 血清, 肝, 脳 T₃ 含量

② 脳, 副腎 CA 含量 (図2)

前脳+間脳のノルエピネフリン (NE), ドーパミン (DA) 量は, P 群, PT 群で有意に増加 ($p < 0.01$), 小脳+脳幹の DA 量も上昇した ($p < 0.05$)。一方, 副腎の CA 量には有意の変動はみられなかった (データ示さず)。

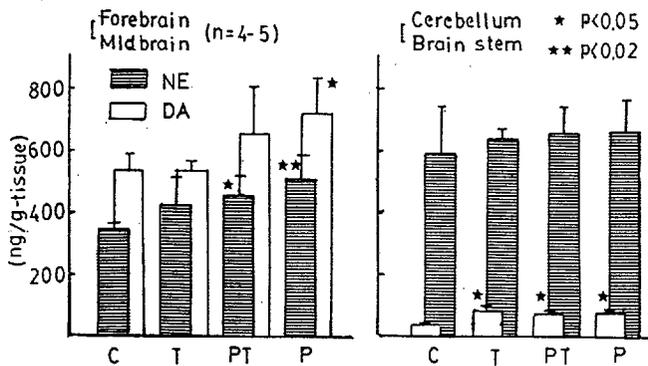


図2 脳内カテコールアミン量

③ 肝 α GPD, CCR 活性 (図3)

肝 α GPD 活性は P 群, PT 群で低下したが ($p < 0.01$) CCR 活性に変動はみられなかった。

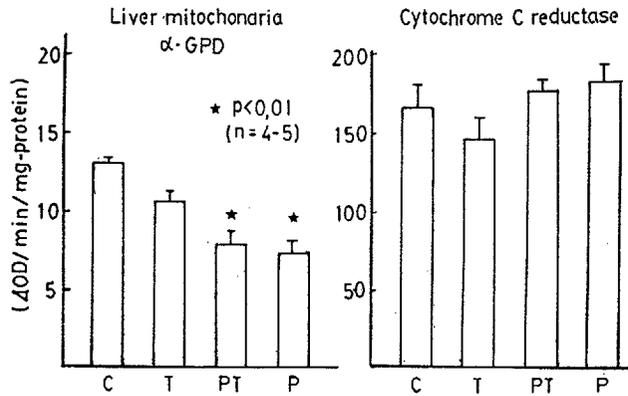


図3 肝ミトコンドリア α GPD, CCR活性

④ BAT重量, α GPD, GDP結合能(図4)

BAT重量はP群, PT群でC群の50~60%に減少した。しかし α -GPD活性に差は認められなかった。 3 H-GDPの総結合能にも有意の差はなかったが100 μ M ADP存在下ではC群, T群が総結合能の19.3%, 18.0%しか減少しないのに反し, P群, PT群はそれぞれ50%, 56%の減少を示し, ADPに感受性の高い結合部位が多かった。この成績はP群, PT群のGDP結合能が新生児期の性質を保持していることを示唆するものである。

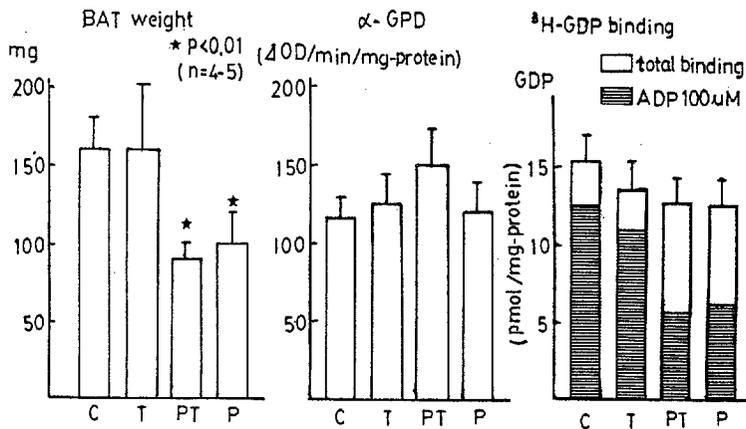


図4 BAT重量, α GPD活性, 3 H-GDP結合能

考 按

今回の成績では, 組織レベルで明らかな甲状腺ホルモンの過剰, 低下状態があるにもかかわらず, T₄過剰のCA代謝に対する影響は顕著ではなく, 欠乏の影響が大であった。すなわち中枢神経系 NE, DA の増加, 肝 α GPD活性の低下, BAT重量の減少, 3 H-GDP結合能の質的変

化が認められた。中枢神経 CA の増加が合成の亢進によるものか放出の減少によるものかをこの成績から判断することは出来ないが、成熟ラットの寒冷馴化における我々の成績（第58回日本内分泌学会秋季大会発表）によれば、甲状腺機能低下ラットの中枢神経 CA の増加は Tyrosine hydroxylase 活性の上昇を伴っており、脳内 CA 合成が亢進している結果と考えられる。一方 BAT 重量の減少は、甲状腺ホルモン欠損の結果として BAT の発達が障害されたとも解釈しうるが、これに関しても前述の成熟ラットの成績では、寒冷馴化の早期に甲状腺機能低下ラットの BAT 量は著明に減少するが、BAT の NE 含量は増加していた。この点は甲状腺機能低下状態では全般的熱産生の低下に拮抗して BAT の交感神経分布が密になり脂肪の消費が亢進したためと考えられる。幼若ラットの BAT 減少もおそらく同様の機序によるものと推定される。それを支持する所見として P 群、PT 群の ^3H -GDP 結合能は ADP 感受性結合部位が多い性質を有していた。ミトコンドリア電子伝達系の ADP 感受性が高い事は新生児期の BAT の特徴であり、この性質は生後 1~2 週間で消失するとされている³⁾。P 群、PT 群の BAT はこの新生児期の活性が高い状態を維持していると想定される。以上の結果から甲状腺機能低下状態においては、全身的な熱産生の低下に拮抗して、中枢神経系 CA および BAT の熱産生は亢進しているものと考えられる。換言すれば外界への寒冷馴化と同様な機序が内的な寒冷に対して働いていると言えよう。

結 論

1. 甲状腺ホルモン欠損により幼若ラット中枢神経 CA の増加、肝ミトコンドリア α -GPD 活性の低下、BAT 重量の減少、BAT ミトコンドリア ADP 感受性電子伝達系チャンネルの増加が認められた。
2. この成績は甲状腺ホルモン欠乏によりカテコールアミン依存性熱産が亢進することを示唆する。

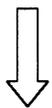
文 献

1. Nicholls DG. Hamster Brown-Adipose-Tissue Mitochondria. Eur. J. Biochem. 62: 223~228, 1976.
2. Nicholls DG. The Bioenergetics of Brown Adipose Tissue Mitochondria. FEBS Letters. 61: 103~110, 1976.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

甲状腺ホルモンとカテコールアミン(CA)は共に熱産生に関して生理的に重要な役割を果しており、両者共通の前駆体、チロジンより合成されることから、代謝面で深い関係があると推定される。新生児期の熱産生には褐色脂肪織(BAT)が中心的役割を果すので、今回甲状腺ホルモン欠乏状態における中枢神経CAの変動とBATの熱産生に対する影響を幼若ラットを用いて検討した。