

ラットの甲状腺機能低下症で認められる副腎および性腺機能障害： 薬物誘発および先天性の甲状腺機能低下モデルを用いた研究

藤 平 篤 志

日本獣医生命科学大学・応用生命科学部・動物科学科・実験動物学教室

要 約 甲状腺ホルモンは、環境適応、個体の成長・分化および基礎代謝の維持に重要な役割を演じるばかりでなく、他の内分泌器官の機能維持にも影響を及ぼしている。また、甲状腺機能は季節繁殖動物の繁殖期・非繁殖期の調節に関与していると考えられており、季節繁殖動物であるムクドリ、ヒツジおよびシカの甲状腺を摘出すると、非繁殖期には退行もしくは活動を停止するはずの性腺が、繁殖期と同じ状態で活動を維持する事実が報告されている。本稿では、甲状腺機能阻害薬であるチオウラシルを用いて作出した甲状腺機能低下ラットおよび自然発症性の甲状腺機能低下 (rdw) ラットの内分泌環境について、特に副腎機能および性腺機能について検討した結果を紹介する。概説すると、甲状腺機能が低下した雄ラットでは副腎皮質機能が低下し、コルチコステロンのネガティブフィードバックが弱まることにより、視床下部では、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) およびアルギニンバソプレッシン (AVP) の分泌が上昇する。この過剰に分泌された CRH が、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) 分泌抑制を介して、もしくは直接黄体形成ホルモン (LH) 分泌を抑制することにより、結果として性腺の機能を抑制することが、一連の研究から示唆された。甲状腺機能低下症では精巣機能は正常を維持しつつ中枢から抑制されることが示された。また、甲状腺障害を考える際は機能的関連性を有する副腎および性腺機能についても同時に考慮すべきことを研究結果は示している。

キーワード：甲状腺，副腎，性腺，CRH，LHRH

日獣生大研報 61, 1-9, 2012.

1. はじめに

東日本大震災に続発して起こった原発事故（東京電力福島第一原発）は広範囲な放射性物質の汚染を引き起こしたが、放射能汚染による健康被害として最も懸念されるのが甲状腺機能障害である。チェルノブイリでの原発事故（1986年）でも事故当時15歳以下であった子どもたちに事故後5年目以降から急に甲状腺がんの発症が確認されている¹⁾。これは、甲状腺ホルモンの合成にはヨウ素が不可欠であることから、原発事故によって大気に放出された放射性ヨウ素 (¹³¹I) が体内に取り込まれ、甲状腺に集積したためと考えられる。甲状腺は、下垂体前葉から分泌される甲状腺刺激ホルモン (TSH) の作用により、甲状腺ホルモンであるトリヨードチロニン (T3) およびチロキシン (T4) を分泌し、この T3 と T4 が生体の様々な機能を司っている。原発事故によって注目された甲状腺であるが、本来は基礎代謝を維持する上で重要な器官であり生物種によっては環境適応のためにも必須の器官である。

生物の進化の過程において、環境に適応する能力は、天

敵からの回避、餌の確保などの面から、種の保存のための競争力に有利に働く。環境適応としては例えば、サケ科魚類が淡水と海水を往復する現象、両生類が変態することにより水中から陸へと移動する現象など身近な生物にも認められるが^{2,3)}、生物が環境の変化に適応するために、自己の生理的環境を再構築する際、甲状腺ホルモンが重要な役割を演じている。魚類、両生類ばかりではなく、爬虫類であるヘビでは、甲状腺機能が低下することにより、脱皮が準備され、その後甲状腺ホルモンが上昇することによって脱皮が完了するという、甲状腺ホルモンの二相性の作用が認められている²⁾。また、鳥類では、甲状腺除去により換羽が抑制され、甲状腺ホルモンの投与により換羽が誘起される^{2,4)}。このように甲状腺は、多くの動物種において個体の成長・分化・環境への適応および基礎代謝の維持に重要な役割を演じる内分泌器官である。哺乳類においても甲状腺ホルモンの重要性は広く認識されている。例えば、生まれた直後に血中甲状腺ホルモン濃度が低下すると、成長が遅れ、脳の発達が遅れることが知られている。ラットでは、新生仔の甲状腺を除去すると、その後の学習能力の発

達が低下し、甲状腺ホルモンを補っても回復しないことが報告されている²⁾。ヒトでも先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の患者では、心身の発育異常を呈するが早期の甲状腺ホルモンの投与により知能低下などの障害を予防できることが知られている⁵⁾。一方、甲状腺は、前述の機能の他に、古くから副腎・性腺と機能的関連性を有することが知られている。例えば、甲状腺機能が低下した動物では、副腎皮質機能も低下し^{6,7)}、逆に甲状腺機能が亢進した動物もしくは T4 の血中濃度が高い動物では、副腎皮質機能が亢進することが報告されている⁸⁾。甲状腺と副腎皮質が機能的に密接な関連性を有することは明らかであるが、甲状腺機能が変化した場合、それに伴って副腎皮質機能が変化するメカニズムについては、現在なお不明のままである。特に、視床下部・下垂体・副腎軸のいずれの部位が先に影響を受けるかについては明らかにされていない。

また、甲状腺と性腺の間にも機能的関連性が存在することは、古くから認識されている。臨床例としては、甲状腺機能低下症の女性で、無排卵などの生殖機能障害を呈することが報告されている^{9,10)}。また、これらの症例の一部では、高プロラクチン血症（高 PRL 血症）を併発する事実も知られている¹¹⁻¹³⁾。高 PRL 血症のラットでは、下垂体門脈血中の黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）濃度が低下し¹⁴⁻¹⁶⁾、交尾行動が抑制される¹⁶⁻¹⁸⁾ことが報告されており、甲状腺機能低下症の女性における生殖機能障害は、高 PRL 血症を介して発現すると認識されている¹¹⁻¹³⁾。一方、ヒトの男性および雄ラットにおいては、成熟に伴い精巣の甲状腺ホルモンのレセプター数が減少することが報告されており^{19,20)}、成人男性もしくは成熟雄ラットの精巣では甲状腺ホルモンの精巣に対する直接作用は少ないと考えられているが、他方では甲状腺機能低下症の男性の一部では、インポテンツなどの生殖機能障害を呈することが報告されている²¹⁻²³⁾。甲状腺機能低下症ではテストステロン分泌が変化しない症例が多く²⁰⁾、どのような機序で生殖機能障害が発現するかは不明のままである。

本総説では古くから機能的な関連性が指摘されていた甲状腺と副腎および性腺について甲状腺機能低下モデルラットを用いた研究を含めて考察する。

2. 甲状腺機能低下モデル動物

甲状腺機能低下症のモデル動物として最も一般的なものは薬物誘起モデルであり、他にも外科的な甲状腺切除モデルおよび自然発症性の甲状腺機能不全モデルがある。

2.1 甲状腺機能阻害薬を用いたモデル動物

抗甲状腺物質として現在良く用いられている物質は、チオカルバミド誘導体であるチオ尿酸、チオウラシル、メルカプトイミダゾールおよびアミノベンゼン環を持つ化合物であるパラアミノ安息香酸、スルフォンアミドなどである。抗甲状腺物質を動物に投与すると、甲状腺ホルモンの合成が抑制されることにより、甲状腺ホルモンによる負のフィードバックが低下し、下垂体前葉から TSH の分泌が

促進される。その結果、甲状腺は逆に刺激され、形態的にのみ機能亢進の像を示し、この状態が進行すると甲状腺腫に移行することになる⁴⁾。

本稿で紹介する研究で用いているチオウラシルは強い抗甲状腺作用を有する薬物で、ラットを用いた甲状腺機能低下症の作出に広く用いられている²⁴⁾。チオウラシルの特性として、妊娠動物に投与した場合、胎盤を通過し胎仔に作用させることおよび、泌乳中の母親に投与した場合、乳汁を介して新生仔に作用させることが可能であることが挙げられる。チオウラシルの抗甲状腺作用は、ペルオキシダーゼ活性を抑制することにより、甲状腺ホルモンの合成を阻害する⁵⁾ものである。また、末梢においては、T4 から T3 への変換を抑制する事実も報告されている²⁵⁾。

2.2 外科的甲状腺切除モデル動物

麻酔下で外科的に甲状腺を摘出する方法は古くから行われている。この方法は抗甲状腺薬のチオウラシル直接の毒性を考慮する必要がないという利点がある。一方では、半回神経を傷つける、もしくは甲状腺が完全に切除しきれないなどの手術の手技的なミスも良く起こり、モデル動物の安定的な作出には手技の習熟が不可欠となる。著者がメチルチオウラシル（0.03% 飲水）投与と甲状腺切除をそれぞれ処置開始から 4 週間後で比較したデータでは、甲状腺機能の抑制はチオウラシル投与群の方がやや強い結果となった²⁶⁾。

2.3 自然発症甲状腺機能不全モデル

自然発症性（遺伝性）の甲状腺機能不全モデルとして報告されている代表的な動物は hyt マウス、cog マウスおよび rdw ラットが知られている。著者が研究で用いた rdw ラットは Wistar-Imamichi 系のクロズドコロニーから発見され、1988 年に侏儒症モデル（rat's dwarf: rdw）として古藤らによって報告された²⁷⁾。その後、内分泌学的な検討から rdw ラットは原発性の甲状腺機能低下症であり（血中 TSH 濃度は上昇）、二次的に成長ホルモンも低下している事が明らかとなり、近年になって第 7 染色体にマップされているチログロブリンの点突然変異が rdw の原因であると報告されている^{28,29)}。

3. 抗甲状腺薬（チオウラシル）を用いた甲状腺機能低下モデルの作出

本章では、甲状腺機能低下症の動物モデルを作出するため、成熟雄ラットを用いて、メチルチオウラシルを飲水投与した場合の甲状腺・副腎・性腺機能の変化について紹介する。甲状腺ホルモンである T3 および T4 は、チログロブリンに 1 個のヨウ素が結合したモノヨードチロシン、および 2 個のヨウ素が結合したジヨードチロシンが、カップリングすることにより生成される。チログロブリンにヨウ素が結合する反応、およびジヨードチロニンとモノヨードチロニンが結合して T3 が生成される反応は、ペルオキシダーゼによって触媒されるが、チオウラシルはペルオキシダーゼ活性を抑制して、甲状腺ホルモンの合成を阻害す

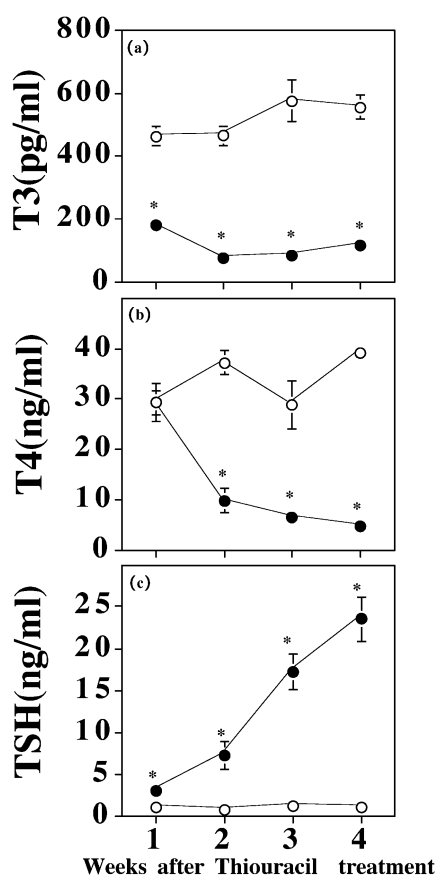


図 1. チオウラシル投与 1, 2, 3 および 4 週間後の血中 T3 (a), T4 (b) および TSH (c) 濃度変化。甲状腺機能低下群 (●) は 0.03% の 4-methyl-2-thiouracil を飲水投与し, 対照群 (○) には水道水を与えた。データは平均値±標準誤差で示し, * は対照群との有意差を示す (one-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)。

る⁵⁾。著者が研究に用いた, メチルチオウラシルは, 弱アルカリ性の条件下で水に溶解するため, 飲水に溶解しラットに投与することにより, 外科的に甲状腺を摘出することなく, 簡便で確実に甲状腺機能低下動物を作出することができる。4-メチル-2-チオウラシルの 0.03% 水溶液を作製し, 成熟雄ラットに飲水投与し, チオウラシル投与後 1, 2, 3 および 4 週間の血中 T3, T4 および TSH 濃度を図 1 に示す。貯蔵型の T4 はチオウラシル投与 1 週間後では影響を受けなかったが, 投与 2 週間後には甲状腺ホルモンは完全に抑制され, TSH 分泌は逆に亢進する事が明らかとなった。また, 成熟雄ラットに 4 週間チオウラシルを投与し, チオウラシル投与後 14 日から 2 週間 (チオウラシル投与期間の後半の 2 週間) は, L-Thyroxine (T4; 5 μg/rat) を同時に投与する事により, 甲状腺機能低下症からの回復実験を行った。その結果, チオウラシル投与後 4 週間には, 副腎重量および血中コルチコステロン濃度は, 対照群に比べて, 有意に低い値を示したが, T4 を投与する

ことにより, 対照群のレベルにまで回復した。精巢重量および血中テストステロン濃度はチオウラシル投与群, 対照群およびチオウラシル+T4 投与群の 3 群間で差は認められなかった (図 2)。なお, 甲状腺機能低下群で血中コルチコステロン濃度が低下する現象は自然発症モデルの rdw ラットを用いた実験でも同様な結果となる事を著者は確認している³⁰⁾。

本章で紹介した結果から, 0.03% のチオウラシル水溶液を飲水として, 成熟雄ラットに投与した場合, 2 週間の投与で甲状腺機能低下動物が作出できること, チオウラシル投与群では, 甲状腺機能の低下と平行して, 副腎重量および血中コルチコステロン濃度の低下が認められ, 甲状腺と副腎の機能的関連性を検索するのに良いモデルとなる事が確認された。

4. 甲状腺機能低下モデル動物の視床下部・下垂体・副腎軸

甲状腺と副腎皮質が機能的に関連性のあることは, 古くから指摘されている。本稿の前章においても, 抗甲状腺薬であるチオウラシルを雄ラットに投与することにより, 甲状腺機能の低下と平行して, 副腎重量および血中コルチコステロン濃度が低下することを示した。甲状腺機能が低下することにより, 副腎皮質機能も低下することは明らかであるが, 甲状腺機能低下動物では, 視床下部-下垂体-副腎軸のどのレベルが先に機能低下を起こすのかは, 不明のままである。本章では, 甲状腺機能の低下に伴う副腎皮質機能障害の発現機序を解明する目的で, 甲状腺機能低下成熟雄ラットの視床下部, 下垂体および副腎のそれぞれの機能について詳査した結果を紹介する。副腎皮質機能については, 外因性の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 投与, および拘束ストレス負荷による内因性の ACTH に対するコルチコステロン分泌反応について検討した。下垂体機能については, 外因性の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH), アルギニンバソプレッシン (AVP) 投与および拘束ストレス負荷による内因性の CRH, AVP に対する下垂体の ACTH 分泌反応について検討した。更に視床下部機能については, push-pull カニューレを用いて, 正中隆起部を局所環流し, 正中隆起部における CRH および AVP の分泌についても検討を加えた。

その結果, ACTH 投与に反応して, 甲状腺機能低下 (チオウラシル投与) 群では, 対照群に比べて ACTH 投与前から血中コルチコステロン濃度が低値を示し, ACTH 投与 (10 μg, 100 μg) 後の副腎のコルチコステロン分泌反応も, 検討した全ての時間で対照群よりも低い結果³¹⁾を示した (図 3)。一方, CRH および AVP 投与に反応して, 甲状腺機能低下群, 対照群ともに血中 ACTH 濃度は上昇し, ACTH 分泌反応は CRH, AVP 投与ともに, 用量依存性を示した³²⁾。CRH 投与実験において, 低用量 (1 μg) の投与では, ACTH 分泌反応は甲状腺機能低下群と対照群の間に有意な差は認められなかったが, 高用量 (10 μg)

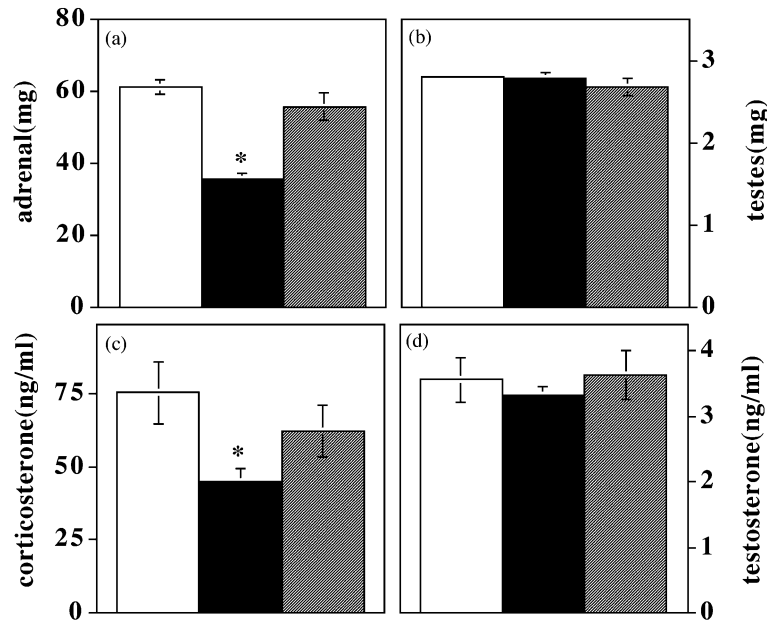


図 2. 甲状腺機能低下群 (黒), 対照群 (白) および甲状腺機能低下+T4 (斜線) 投与群の副腎重量 (a), 精巣重量 (b), 血中コルチコステロン (c) およびテストステロン濃度 (d)。甲状腺機能の低下は 0.03% の 4-methyl-2-thiouracil を 4 週間飲水投与することにより誘導した。T4 処置はチオウラシル投与 2 週間後から開始し 5 μ g の T4 を 2 週間毎日腹腔内投与した。データは平均値 \pm 標準誤差で示し, * は対照群との有意差を示す (one-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)。

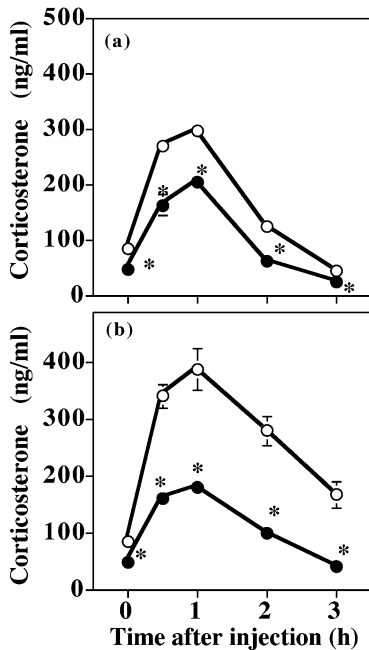


図 3. ACTH10 μ g (a) および 100 μ g (b) の静脈内投与後のコルチコステロン分泌反応。甲状腺機能低下群 (●) は 0.03% の 4-methyl-2-thiouracil を 2 週間飲水投与し, 対照群 (○) には水道水を与えた。データは平均値 \pm 標準誤差で示し, * は対照群との有意差を示す (two-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)。

を投与した場合, 甲状腺機能低下群で有意に高い ACTH 分泌反応が認められた。AVP 投与実験においては, 低用量 (0.1 μ g), 高用量 (1 μ g) とともに, 甲状腺機能低下群で対照群と比べて有意に高い ACTH 分泌反応が認められた (図 4)。Push-Pull カニューレを用いて, 正中隆起を環流した結果, 甲状腺機能低下群では対照群に比べて正中隆起における CRH および AVP 分泌量が, 対照群と比較して有意に増加している事実³²⁾ が判明した (図 5)。また, CRH および AVP の視床下部含有量は, 甲状腺機能低下群と対照群で有意な差は認められなかった。また, 拘束ストレス実験では, ストレスに反応したコルチコステロン分泌は甲状腺機能低下群で対照群より低く, ACTH 分泌は甲状腺機能低下群で対照群よりも高い結果となり³¹⁾, これは自然発症モデルである rdw ラットでも同様の結果³⁰⁾ となった (図 6)。

結論として, 甲状腺機能が低下した成熟雄ラットでは, 初めに副腎皮質機能が低下し, コルチコステロン分泌が低下することにより, 視床下部・下垂体に対するネガティブフィードバック作用が解除される結果として, 下垂体前葉で ACTH 分泌が亢進している事実が明らかとなった。すなわち, 副腎皮質機能の低下が, 視床下部からの CRH および AVP 分泌を亢進させたものと推察される。

5. 甲状腺機能低下モデル動物の視床下部・下垂体・性腺軸

甲状腺機能低下症では, 雄よりもむしろ雌で顕著に性腺

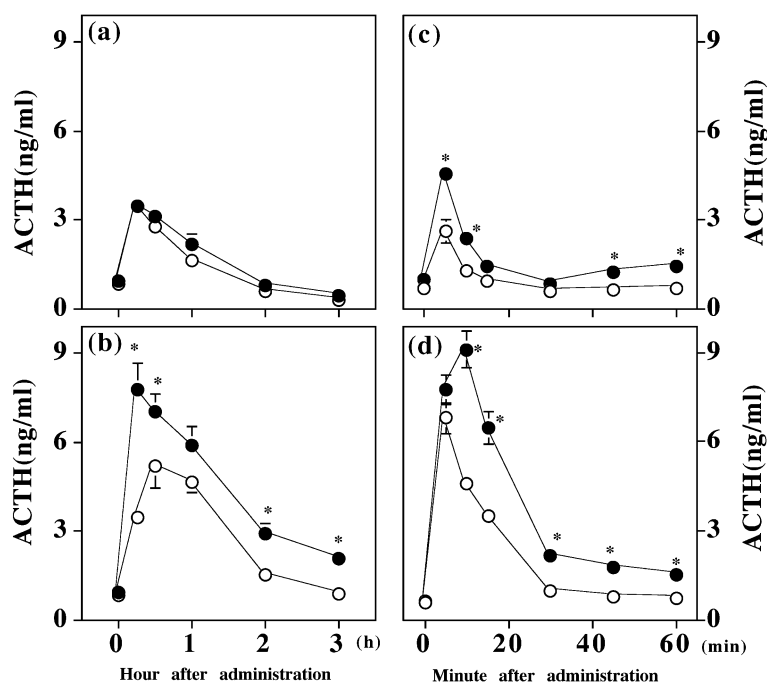


図 4. CRH1 μg (a), CRH10 μg (b), AVP0.1 μg (c) および AVP1 μg (d) の静脈内投与後の ACTH 分泌反応。甲状腺機能低下群 (●) は 0.03% の 4-methyl-2-thiouracil を 2 週間飲水投与し、対照群 (○) には水道水を与えた。データは平均値±標準誤差で示し、*は対照群との有意差を示す (two-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)。

機能の障害が認められるが^{9,10,20}、雄の甲状腺機能低下症においても興味深い現象が存在する。また、性周期のない雄ラットを用いる事によって実験系を単純化できるメリットもあり、本稿では甲状腺機能が低下した成熟雄ラットの視床下部-下垂体-性腺軸についての研究結果を紹介する。前述したように、成熟するに伴い精巣に存在する甲状腺ホルモンのレセプター数が減少し^{19,20}、成熟雄ラットおよびヒトの精巣は、甲状腺ホルモンの影響を直接受ける可能性は低いと考えられている。しかしながら、甲状腺機能低下症の男性で、精巣に異常を示す臨床例が報告され²¹⁻²³、甲状腺機能低下症の男性の 5% は、血中テストステロン濃度に変化が認められないにもかかわらず、インポテンツなどの生殖機能不全を示すことが報告されている³³。これらの報告は、甲状腺機能低下によるヒトおよびラットにおける雄性的性腺機能障害は、視床下部・下垂体レベルの異常に起因していることを示唆するものであるが、そのメカニズムは明らかではない。

甲状腺機能の低下した成熟雄ラットでは、副腎皮質機能が低下し、視床下部では逆に CRH および AVP 分泌が亢進していることを前章で示した。視床下部レベルでの性腺機能抑制、つまり LHRH 分泌の抑制に関して、主要な抑制因子の 1 つは CRH であり^{34,35}、甲状腺機能低下ラットにおける性腺機能低下の発生機序には分泌亢進した CRH が関与している可能性が示唆される。本章では、甲状腺機能低下成熟雄ラットの下垂体機能を検討する目的で、

LHRH に対する下垂体の黄体形成ホルモン (LH) 分泌反応性、並びに精巣機能を検討する目的でヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) に対する精巣のテストステロン分泌反応性を検討した結果に加えて、視床下部以上の性腺機能のモニターとして雄の交尾行動について検討した結果を紹介する。

LHRH 投与実験の結果、甲状腺機能低下群、対照群ともに血中 LH 濃度は LHRH の用量依存性に上昇したが、LHRH の低用量 (250 ng) の投与において、甲状腺機能低下群では、LH 分泌反応性が有意に低い結果³¹となった (図 7)。また、hCG 投与実験では、甲状腺機能低下群、対照群ともに血中テストステロン濃度は用量依存性に上昇したが、テストステロンの分泌反応性は甲状腺機能低下群と対照群の間に有意な差³¹は認められなかった (図 7)。甲状腺機能が低下した成熟雄ラットでは、対照群に比べて 30 分間の射精回数²⁶の有意な減少を含む幾つかの交尾行動パラメーターに変化が認められた²⁶。甲状腺機能低下群に認められた、これらの交尾行動の変化は、T4 を投与することにより対照群のレベルにまで回復した²⁶。

これらの結果は、甲状腺機能低下雄ラットでは、視床下部・下垂体系に障害が生じ、ゴナドトロピン分泌の低下が招来されるが、精巣は影響を受けないことを示唆しているものである。成熟雄ラットの精巣では、甲状腺ホルモンの直接作用は少ない事実^{19,20}も本研究の結果と一致する。視床下部において性腺機能を促進的に調節している因子は、

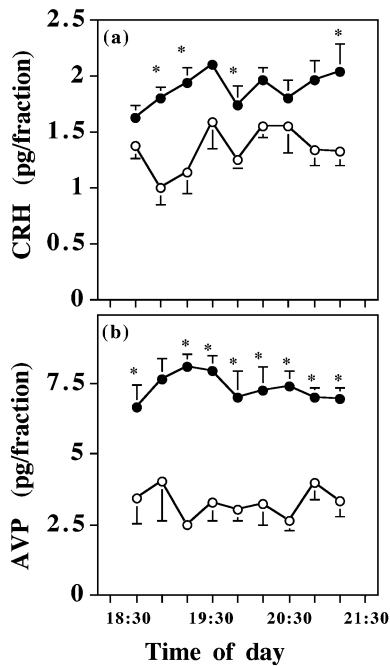


図 5. CRH (a) および AVP (b) の *in vivo* での放出。push-pull カニューレによって正中隆起を 18:30-21:30 の時間帯で局所還流し、還流液中の CRH および AVP 濃度を測定した。甲状腺機能低下群 (●) は 0.03% の 4-methyl-2-thiouracil を 2 週間飲水投与し、対照群 (○) には水道水を与えた。データは平均値±標準誤差で示し、* は対照群との有意差を示す (two-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)。

LHRH であり LHRH のパルス状分泌がゴナドトロピンの分泌を促進することが知られている³⁶⁾。LHRH は、視床下部から分泌される幾つかのペプチドホルモンにより分泌調節を受けているが、LHRH 分泌を抑制する神経ペプチドの一つとして CRH の存在が広く認識されている^{34,35)}。CRH は、*in vitro* で正中隆起部からの LHRH 分泌を直接抑制する事実が報告されている³⁷⁾ 一方で、 β -endorphin を介した作用も示唆されている³⁸⁻⁴⁰⁾。正中隆起部は、高濃度の CRH を含有し⁴¹⁾、CRH レセプターの存在も確認されている⁴²⁾。また、CRH ニューロンと LHRH ニューロンが軸索により直接連絡している事実も形態的に証明されている⁴³⁾。さらに、CRH が下垂体に直接作用し、LH 分泌を低下させる可能性も示されている⁴⁴⁾。前章で紹介した結果から甲状腺機能低下雄ラットでは、CRH の分泌が亢進している事実が明らかとなった。これらの結果から、甲状腺機能低下雄ラットでは、この分泌亢進した CRH が LHRH 分泌抑制を介して、もしくは直接下垂体に作用することにより LH 分泌を低下させている可能性が示唆された。また、雄性交尾行動の調節は、テストステロンによる調節以外にも複雑な過程から成り、ドパミン⁴⁵⁾、オピオイドペプチド⁴⁵⁾、CRH⁴⁶⁾、LHRH^{47,48)} などがその調節に関与すること

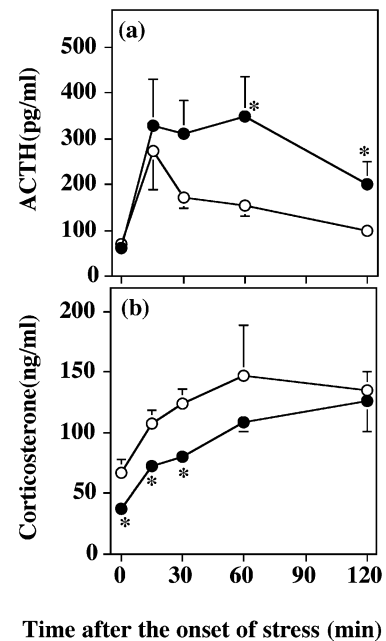


図 6. 拘束ストレス負荷後の ACTH およびコルチコステロン分泌反応。甲状腺機能低下群として (●) rdw ラットを用い、対照群 (○) としてヘテロを用いた。拘束ストレスは専用のビニールサックを用いて 120 分間負荷した。データは平均値±標準誤差で示し、* は対照群との有意差を示す (two-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)。

が知られている。内側視索前野は、雄の性行動発現に極めて重要な部位と考えられている⁴⁹⁾、CRH、 β -endorphin および LHRH ニューロンは内側視索前野に細胞体および神経線維を持つことが報告されている⁴⁹⁾。さらに、CRH ニューロンと LHRH ニューロンが直接連絡している事実が視索前野で形態的に証明されている⁴³⁾。甲状腺機能低下雄ラットでは血中コルチコステロン濃度が低下し、正中隆起部では CRH 分泌が亢進していることは明らかであり、雄性交尾行動の中核である内側視索前野を含む、視床下部内の他の CRH ニューロンでも分泌が亢進している可能性は高いと推察される。甲状腺機能低下成熟雄ラットで認められた交尾行動の抑制も、分泌亢進した CRH に起因する可能性が示唆された。

結論として、本章で紹介した研究において、甲状腺機能低下成熟雄ラットでは、精巣のテストステロン分泌能は影響を受けませんが、視床下部・下垂体レベルで抑制されていることが明らかとなった。また、甲状腺機能低下雄ラットで認められた LH 分泌能の低下と交尾行動の抑制は、分泌亢進した CRH を介している可能性が示唆された。

6. 総括

本稿では抗甲状腺薬 (チオウラシル) により作出した甲状腺機能低下雄ラットおよび自然発症甲状腺機能低下

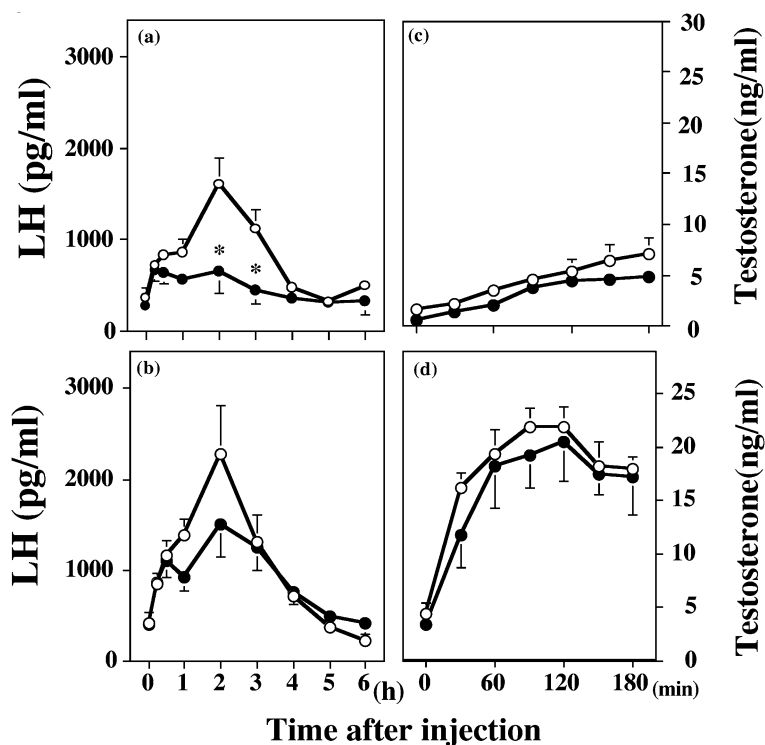


図 7. LHRH250 ng (a) および 500 ng (b) 投与後の LH 分泌反応および hCG1 μg (c) および 10 μg (d) 投与後のテストステロン分泌反応。LHRH は 50% ポリビニルピロリドンに溶解した後に皮下投与し、hCG は生理食塩水で希釈した後に静脈内投与を行った。甲状腺機能低下群 (●) は 0.03% の 4-methyl-2-thiouracil を 2 週間飲水投与し、対照群 (○) には水道水を与えた。データは平均値±標準誤差で示し、* は対照群との有意差を示す (two-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)。

(rdw) ラットを用いて、副腎軸および性腺軸について検討した結果を紹介した。甲状腺機能が低下した雄ラットでは、副腎皮質機能が低下しコルチコステロンのネガティブフィードバックが弱まることにより、視床下部では、CRH および AVP の分泌が上昇する。この過剰に分泌された CRH が、LHRH 分泌抑制を介して、もしくは直接 LH 分泌を抑制することにより、結果として性腺の機能を抑制することが示唆された。近年、内分泌攪乱物質の毒性および放射能汚染による甲状腺への影響が注目を集めているが、これらの影響は甲状腺そのものの障害だけでなく、機能的関連性を有する他の臓器へも影響を与える可能性は大きい。甲状腺への影響を考察する際、同時に甲状腺と機能的関連性を有する内分泌機能に対する影響についても検討することは重要であると考えられる。

引用文献

- 1) JACOB, P., BOGDANOVA, T.I., BUGLOVA, E., CHEPURNIY, M., DEMIDCHIK, Y., GAVRILIN, Y., KENIGSBERG, J., MECKBACH, R., SCHOTOLA, C., SHINKAREV, S., TRONKO, M.D., ULANOVSKY, A., VAVILOV, S. and WALSH, L. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. *Radiat*

Res. 2006 Jan ; **165** (1) : 1-8.

- 2) 川島誠一郎 (1995). 甲状腺. 動物のホルモン. pp. 71-78 裳華房, 東京.
- 3) 苔米地多恵子, 儘田雅行, 赤井 誠, 藤谷成規, 田谷一善, 笹本修司. (1994). 泌乳ラットにおける副腎皮質機能と甲状腺機能. *ACTH Related Peptides*, **5**, 1-8.
- 4) 小林英司 (1975). 甲状腺. 内分泌現象. pp. 105-129 裳華房, 東京.
- 5) 鈴木真太郎 (1988). 甲状腺ホルモン. (日本比較内分泌学会編) ホルモンハンドブック, pp. 154-166. 南江堂, 東京.
- 6) KAMILARIS, T.C., DEBOLD, C.R., JOHNSON, E.O., MAMALAKI, E., LISTWAK, S.J., CALOGERO, A.E., KALOGERAS, K.T., GOLD, P.W. and ORTH, D.N. (1991). Effects of short and long duration hypothyroidism and hyperthyroidism on the plasma adrenocorticotropin and corticosterone responses to ovine corticotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology*. **128**, 2567-2576.
- 7) MURAKAMI, N., HAYAFUJI, C. and TAKAHASHI, K. (1984). Thyroid hormone maintains normal circadian rhythm of blood corticosterone levels in the rat by restoring the release and synthesis of ACTH

- after thyroidectomy. *Acta Endocrinol.* **107**, 519-524.
- 8) BOLER, R.K and MOORE, N.A. (1982) Depression of adrenocortical function by pharmacologic doses of thyroxine in intact and unilaterally adrenalectomized rats. *Hormone Research.* **16**, 209-218.
 - 9) BUROW, G.N. (1991). The thyroid gland and reproduction. In : *Reproductive Endocrinology*, 2nd ed. (YEN, S.S.C. and JAFFE, R.B. eds.), PP555-575 Saunders, Philadelphia.
 - 10) STRADTMAN, E.W. (1993). Thyroid dysfunction and ovulatory disorders. In : *Textbook of Reproductive Medicine*, (CARR, B.R. and BLACKWELL, R.E. eds.) PP 297-321, Appleton. Norwalk, CT.
 - 11) HONBO, K.S., VAN HERLE, A.J. and KELLETT, K.A. (1978). Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med.* **64**, 782-787.
 - 12) ONISHI, T., MIYAI, K., AONO, T., SHIOJI, T., YAMAMOTO, T., OKADA, Y. and KUMAHARA, Y. (1977). Primary hypothyroidism and galactorrhea. *Am J Med.* **63**, 373-378.
 - 13) SHAHSHAHANI, M.N. and WONG, E.T. (1978). Primary hypothyroidism, amenorrhea, and galactorrhea. *Arch Intern Med.* **138**, 1411-1412.
 - 14) CALOGERO, A.E., WEBER, R.F.A. and D'AGATA, R. (1993). Effects of rat prolactin on gonadotropin-releasing hormone secretion by the explanted male rat hypothalamus. *Neuroendocrinology.* **57**, 152-158.
 - 15) KOIKE, K., AONO, T., MIYAKE, A., TASAKE, K., CHATANI, F. and KURACHI, K. (1984). Effect of pituitary transplants on LH-RH concentrations in the medial basal hypothalamus and hypophyseal portal blood. *Brain Res.* **301**, 253-258.
 - 16) DOHERTY, P.C., BARTKE, A., SMITH, M.S. and DAVID, S.L. (1985). Increased serum prolactin levels mediate the suppressive effects of ectopic pituitary grafts on copulatory behavior in male rats. *Horm. Behav.* **19**, 111-121.
 - 17) SVARE, B., BARTKE, A., DOHERTY, P., MASON, I., MICHAEL, S.D. and SMITH, M.S. (1979). Hyperprolactinemia suppresses copulatory behavior in male rats and mice. *Biol. Reprod.* **21**, 529-535.
 - 18) TOHEI, A., SAITO, T.R., HOKAO, R., FURUDATE, S-I. and TAKAHASHI, K.W. (1994). Effects of bromocriptine (CB-154) treatment on copulatory behavior in hyperprolactinemic adult male rats. *Exp. Anim.* **43** (3), 427-431.
 - 19) JANNINI, E. Am, OLIVIERI, M., FRANCAVILLA, S., GLINO, A., ZIPARO, E. and D'ARMIENTO, M. (1990). Ontogenesis of the neuclear 3, 5, 3'-triiodothyronine receptor in the rat testis. *Endocrinology.* **126**, 2521-2526.
 - 20) JANNINI, E.A., ULISSE, S. and D'ARMIENTO, M. (1995). Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocrine Reviews.* **16** (4), 443-459.
 - 21) JAYA KUMAR, B., KHURANA, M.L., AMMINI, A.C., KARMARKAR, M.G. and AHUJA, M.M.S. (1990). Reproductive endocrine functions in men with primary hypothyroidism : effect of thyroxine replacement. *Horm. Res.* **34**, 215-218.
 - 22) KIDD, S.G., GLASS, A.R. and VIGENSKY, R.A. (1979). The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* **48**, 798-80.
 - 23) WORTSMAN, J., ROSNER, W. and DUFAU, M.L. (1987). Abnormal testicular function in men with pituitary hypothyroidism. *American Journal of Medicine.* **82**, 207-212.
 - 24) BLAKE, H.H. and HENNING, S.J. (1985). Effect of propylthiouracil dose on serum thyroxine, growth, and weaning in young rats. *Am. J. Physiol.* **248**, R524-R530.
 - 25) CHOPRA, I.J. (1977) A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T4) to 3, 3', 5-triiodothyronine (T3) in vitro. *Endocrinology.* **101**, 453-463.
 - 26) TOHEI, A., WATANABE, G. and TAYA, K. (1998) Effects of thyroidectomy or thiouracil treatment on copulatory behavior in adult male rats. *J. Vet. Med. Sci.* **60** : 281-285.
 - 27) KOTO, M., SATO, T., OKAMOTO, M. and ADACHI, J. (1988) rdw rats, a new hereditary dwarf model in the rat. *Jikken Dobutsu.* **37** : 21-30.
 - 28) OHISHI, M., OMORI, A., KWON, J.Y., AGUI, T., MAEDA, T. and FURUDATE, S.I. (1998) Detection and identification of proteins related to the hereditary dwarfism of the rdw rat. *Endocrinology.* **139** : 1288-99.
 - 29) HISHINUMA, A., FURUDATE, S., OHISHI, M., NAGAKUBO, N., NAMATAME, T. and IEIRI, T. (2000) A novel missense mutation (G2320R) in thyroglobulin causes hypothyroidism in rdw rats. *Endocrinology.* **141** : 4050-5.
 - 30) TOHEI, A., UMEZU, M., KANAI, T., YAMAGUCHI, K., KOSAKU, A., KON, H., and SHINODA, M. (2010) Pituitary-adrenal functions in a hereditary hypothyroid (rdw) rat. *Exp Anim.* **59** : 95-98.
 - 31) TOHEI, A., AKAI, M., TOMABECHI, T., MAMADA, M. and TAYA, K. (1997) Adrenal and gonadal function in hypothyroid adult male rats. *J. Endocrinol.* **152** : 147-154.
 - 32) TOHEI, A., WATANABE, G. and TAYA, K. (1998) Hypersecretion of corticotrophin-releasing hormone and arginine vasopressin in hypothyroid male rats as estimated with push-pull perfusion. *J. Endocrinol.* **156** : 395-400.
 - 33) SLAG, M.F., MORLEY, J.E., ELSON, M.K., TRENCE, D.L., NELSON, C.J., NELSON, A.E., KINLAW, W.B., BEYER, S., NUTTALL, F.Q. and SHAFER, R.B. (1983). Impotence in medical outclinic patients. *JAMA.* **249**, 1736-1740.
 - 34) RIVIER, C. and VALE, W. (1984). Influence of corticotropin-releasing factor (CRF) on reproductive functions in the rats. *Endocrinology.* **114**, 914-919.
 - 35) RIVIER, C., RIVIER, J. and VALE, W. (1986). Stress-induced inhibition of reproductive function : role of

- endogenous corticotropin-releasing factor. *Science*. **231**, 607-609.
- 36) SHUPNIK, M.A. (1990). Effects of gonadotropin-releasing hormone on rat gonadotropin gene transcription in vitro : requirement for pulsatile administration for luteinizing hormone- β gene stimulation. *Mol. Endocrinol.* **4**, 1444-1450.
- 37) GAMBACCIANI, M., YEN, S.S.C. and RASMUSSEN, D.D. (1986). GnRH release from the mediobasal hypothalamus : in vitro inhibition by corticotropin-releasing factor. *Neuroendocrinology*. **43**, 533-536.
- 38) LEADEM, C.A., CROWLEY, W.R., SIMPKINS, J.W. and KALRA, S.P. (1985). Effects of naloxone on catecholamine and LHRH release from the perfused hypothalamus of the steroid-primed rat. *Neuroendocrinology*. **40**, 497-500.
- 39) NIKOLARAKIS, K.E., ALMEDIA, O.F.X. and HERZ, A. (1986). Stimulation of hypothalamic β endorphin and dynorphin release by corticotropin-releasing factor (in vitro). *Brain Res.* **399**, 152-155.
- 40) PATCHEV, V.K., RACKE, K. and ALMEDIA, O.F.X. (1991). Adrenalectomy and experimental hypercorticalism modulate the basal, corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin stimulated release of hypothalamic beta-endorphin. *Neuroendocrinology*. **54**, 111-117.
- 41) SWANSON, L.W., SAWCHENKO, P.E., RIVIER, J. and VALE, W.W. (1983). Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fiber in the rat brain : an immunohistological study. *Neuroendocrinology*. **36**, 165-186.
- 42) DESOUSA, E.B., PERRIN, M.H., INSEL, T.R., RIVIEL, J., VALE, W. and KUJAR, M.J. (1984). Corticotropin-releasing factor receptors in rat forebrain : autoradiographic identification. *Science*. **224**, 1449-1451.
- 43) MACLUSKY, N.J., NAFTOLIN, F. and LERANTH, C. (1988). Immunocytochemical evidence for direct synaptic connections between corticotropin-releasing factor (CRF) and gonadotropin releasing factor (GnRH)-containing neurons in the preoptic area of the rat. *Brain Res.* **439**, 391-395.
- 44) BLANK, M.S., FABBRI, A., CATT, K.J. and DUFAU, M.L. (1986) Inhibition of luteinizing hormone release by morphine and endogenous opiates in cultured pituitary cells. *Endocrinology*. **118**, 2097-2101.
- 45) VAN FURTH, W.R., WOLTERINK, G. and VAN REE, J.M. (1995). Regulation of masculine sexual behavior : involvement of brain opioids and dopamine. *Brain Res Rev.* **21**, 162-184.
- 46) SIRINATHSINGHI, D.J.S. (1987). Inhibitory influence of corticotropin releasing factor on components of sexual behaviour in the male rat. *Brain Res.* **407**, 185-190.
- 47) BAIN, P.A., SHRENKER, P. and BARTKE, A. (1987). The effect of luteinizing hormone releasing hormone on the copulatory behavior of hyperprolactinemic male rats. *Horm Behav.* **21**, 430-439.
- 48) DORSA, D.M. and SMITH, E.R. (1980). Facilitation of mounting behavior in male rats by intracranial injections of luteinizing hormone-releasing hormone. *Regul Pep.* **1**, 147-155.
- 49) DORNAN, W.A. (1989). Neuropeptides and male sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* **13**, 1-15.
-