Plasma TSH Levels in Rats Exposed to Cold

Norimichi KONNO and Toshiyuki KOSEKI

Department of Physiology, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

(Director : Professor Shinji Itoh, M.D.)

Plasma TSH levels in rats exposed to cold were investigated and the following findings were obtained.

Plasma TSH levels elevated soon after exposure to a moderate cold of 8°C and reached the peak 30 minutes after exposure. The elevated level of plasma TSH was sustained for only 2 hours. Thereafter, it decreased rapidly toward pre-exposure levels. A relatively low level, but significantly higher than control value, was observed to be maintained in rats kept at 8°C for 4 weeks.

During the initial stages of cold exposure at 8°C pituitary content of TSH decreased markedly from control value of 803 mU per gland to 624 mU after 6 hours and 303 mU after 24 hours. Percentages of the decrease were 22.3 and 62.3 per cent, respectively, indicating an initial burst of the stored TSH in the adenohypophysis.

Exposure of rats to a mild cold of 15°C resulted also in a marked increase in the plasma TSH level after 30 minutes and 2 hours. Thereafter it decreased to the level of preexposure, with an exception of value at 16 hours after exposure. Prolonged exposure at 15°C for 4 weeks showed no more increase in the plasma TSH content. A similar but a little prolonged elevation of the plasma TSH was observed in rats exposed to a severe cold of 0°C.

These results indicate that a bulk of TSH is released from the adenohypophysis in the early phase of cold exposure irrespective of its intensity. (pp. 1227~1231)

寒冷曝露によるラット血中 TSH レベルの変動

北海道大学医学部第一生理学教室 (主任 伊藤真次教授)

今 野 則 道
小 関 利 行

(昭和41年6月21日受付)

緒 言

動物を寒冷に曝露した場合、産熱の増加に甲状腺ホルモンが重要な役割を果たしていることは、周知の事実であり、またこのホルモンの分泌は、下垂体甲状腺刺激ホルモン (TSH) の調節を受けていることも明らかである。しかし、寒冷曝露の際の血中 TSH 値の変動、すなわち、下垂体前葉からの TSH の放出の変化については、いまだ報告が少い。Knigge¹⁾ は、ハムスターを用いた実験で、寒冷曝露後比較的早期に、甲状腺¹³¹I放出速度が上昇することを報告している。また Bottari²⁾ は、ウサギを Jobin³⁾ はラットを用いて、寒冷曝露直後に血中 TSH レベルが一過性に急激に上昇すると報告している。一方 Brown-Grant⁴⁾ によると、温和な寒冷下 (5.5-11.5°C) では甲状腺¹³¹I放出速度が亢進するが、激しい寒冷は、むしろこれを抑制するという。しかしその実験は直接血中 TSH レベルを測定したものでないから、果して下垂体前葉からの TSH の放出が、寒冷の程度によつて異つた様相を呈するかどうか明らかでない。著者らはこの点を明らかにするために、ラットを種々な程度の寒冷に曝露し、血中 TSH レベルの時間的変動を検討した。

実験材料及び方法

実験動物としては、体重150~250g の Wistar 系ラットを用いた。性別は、血中 TSH 測定の実験では、雌雄を区別しなかつたが、下垂体前葉の TSH 含量は雄ラットのみについて測定した。動物は28°Cで10日間以上飼育した後、15°C、8°C、および0°Cの寒冷環境に移し、種々の期間後、断頭屠段によつて血液および下垂体前葉を採取した。血液は遠沈後血漿を分離し、数四分をプールして TSH 測定に用いた。一方下垂体前葉は、重量を測定した後、4個の前葉組織を0.05%酢酸生理食塩水2ml中で homogenize し、遠沈後上清を生理的食塩水で稀釈し、TSH 測定に供した。

TSHの測定は以前に小関が報告したごとく²⁵⁾ McKenzie-野口法⁹⁾に基づき、次のように行つた。すなわち20°C前後の室温で自家繁殖したS-M系マウスを体重12g前後に達した時からオリエンタル固形飼料M-Fで飼育した。実験5日前に Carrier-free ¹³¹I 10 μ c を腹腔内に注射、5時間後に L-thyroxine 10 μ g を皮下注射し、その直後より飲料水に0.1%の割で甲状腺末を加え、さらに24時間後に L-thyroxine 5 μ g を与えた。被験液は0.5mlずつマウス尾静脈より注入し、その直前および2時間後に眼静脈叢より採血、その0.1mlについて放射能を東芝製 Well-type Scintillation Counter で測定し、変化を百分率であらわした。

実 験 結 果

1) 寒冷曝露時のラット血中 TSH レベル

あらかじめ28°Cの室内で10日間以上飼育したラットを15°Cの室内に移した時、血中の TSH レベルは、Fig. 1 に示すように、30分で著明に上昇して最高値を示し、2時間後でもほぼ同程度の高い値が得られたが、しかし6時間後には著しく低下し、曝露前のレベルに戻つた。その後16時間後に、軽度ながら再び上昇したが、以後4週間後まで曝露前の低い値を維持した。

8°Cの寒冷に曝露した場合においても (Fig. 2)、15分ですでに血中 TSH 値の明らかな上昇がみられ、30分

Fig. 1 Time course of plasma TSH level in rats exposed to a mild cold (15°C). The mean values are shown with S.E. The numbers shown on the top of each column represent the number of mice and rats respectively.

Fig. 2 Time course of plasma TSH level in rats exposed to a moderate cold (8°C).

後に最高に達した。しかしその後速やかに下降し、6時間後の値は寒冷曝露前の値にくらべ、軽度が高いレベルにとどまった。測定はその後8週間まで種々の期間について行つたが、とくに著しい変動を示さず、ほぼこの値が保たれていた。

次に 0℃ の寒冷に曝露した場合 (Fig. 3), 8℃, 15℃ の場合と同様曝露後 30 分で血中 TSH 値は最高に達した. その後血中 TSH 値の下降は上記 2 つの場合にくらべてやや緩徐で, 6 時間後でもかなり高い値を示し, 24 時間後になって, はじめて曝露前の値に戻った.

2) 寒冷曝露による下垂体 TSH 含量の変化

上述の如き血中 TSH レベルの変動に際して, 下垂体前葉の TSH 量はいかなる変動があるかを知るため, 8℃ の寒冷に曝露したラットの前葉の TSH 含量を測定した (Table 1). 寒冷曝露後 6 時間の TSH 含量は 624 mU/Gland であつて, 対照値 803 mU にくらべ明らかに減少していた. 更に 24 時間後には 303 mU になり, 対照値の 37.7% にまで低下した. この結果からみて, 急性寒冷曝露に際して下垂体前葉から TSH が急速に放出せられ, その含量が著明に減少すると考えられる.

Fig. 3 Time course of plasma TSH level in rats exposed to an intense cold (0℃)

Table 1. Influence of acute exposure to cold (8℃) upon the TSH content in the anterior pituitary

	No. of rats	Average Body Weight (g)	Anterior Pituitary		
			Weight (mg)	TSH content	
				mU/gland	mU/mg
Control (28℃)	4	184	7.5	803 (992-682)	107 (132-91)
Cold 6 hours	4	164	7.9	624 (883-467)	106 (150-79)
24 hours	4	188	7.5	303 (348-263)	40 (46-35)

Numbers in parentheses represent 95% confidence limits.

考 察

動物を寒冷に曝露すると, 血中の TSH レベルが急速にかつ著明に上昇することは, ハムスター¹⁾, ウサギ²⁾, ラット³⁾についてすでに報告されており, 我々もこれを確認した.

Brown-Grant^{4,5)} は, 動物を激しい寒冷に曝露すると, 甲状腺¹³¹I 放出はむしろ抑制されると報告し, これは下垂体からの TSH の分泌が抑制せられるためであると推論したが, 我々の得た結果では, 血中 TSH レベルは寒冷の程度に関係なく, 一様に早期に著明な上昇を示すことがわかつた. Brown-Grant の報告を含めて, 今までに報告された文献によると, Stress⁷⁻¹¹⁾ あるいは ACTH 及び Cortisone¹²⁻¹⁷⁾ によつて甲状腺機能が抑制されるといわれており, これには TSH の分泌抑制によるもの^{10,12,13)}, 直接甲状腺機能が抑制せられたためであるというものとがある¹⁴⁻¹⁶⁾. Epstein ら¹⁴⁾ は, 下垂体摘出ラットに外因性に TSH を与え, 甲状腺¹³¹I 摂取能を上昇させておいて, これに ACTH または Cortisone を与えると甲状腺¹³¹I 摂取能が低下するという. また Shellabarger¹⁵⁾ は, TSH の分泌が極めて少ない生後 2-3 日のヒヨコに Cortisone を与えると, 甲状腺機能が抑えられると述べている. これらの報告は, ACTH または Cortisone が直接甲状腺機能を抑制することを暗示している. 一方 Knigge¹⁹⁾ はハムスターを寒冷に曝露した場合, 曝露後早期

の甲状腺機能の変化に対して、Corticosteroids がとくに大きい影響を与えることはないとしており、また Jobin³⁾ も先に副腎を摘出した動物を寒冷に曝露した場合でも、やはり曝露後急激に血中 TSH レベルが上昇するとしている。更に D'Angelo²⁰⁾ はモルモットを寒冷に長期間曝露した場合に、下垂体中の ACTH 含量が著しく上昇し、尿中への Corticoids の排泄が亢進しているにもかかわらず、血中の TSH 濃度は上昇しているという。従つてこれらの報告は、激しい寒冷が非特異的な Stress として作用し、TSH の分泌を抑制するという考えに疑問を投ずるものであり、我々の得た結果も Kraicer¹⁷⁾ が述べたように、Stress 下における血中 TSH の変化に対して副腎皮質ホルモンは関与しないという見解に一致するものと考えられる。

ところが最近 Sakiz²¹⁾ は、Stress によつて ACTH の分泌が高まつたラットに外因性に TRF を与えても血中 TSH レベルの上昇が著明でない事実を見出し、これは Stress によつて、ACTH の分泌が亢進し、下垂体における TSH 分泌機序が ACTH へ移行したためであると説明した。動物を寒冷に曝露した場合に、血中 TSH レベルは一過性に上昇するのみで、寒冷曝露を継続してもその後は血中 TSH レベルに大きい上昇を見なかつたのは (Fig. 1, 2), Sakiz らのいうように、下垂体ホルモン分泌機序の「移行」があり、寒冷刺激による ACTH の分泌亢進に伴い、TSH の産生が防げられたためかも知れない。すなわち、TSH の「放出」があつても「産生」が抑制される可能性が考えられ、この場合当然下垂体の TSH 含量が急激な減少を示すことになるであろう。

寒冷曝露によつて大量の TSH が一挙に放出されると、それによつて恐らく甲状腺は強く刺激され、大量の甲状腺ホルモンを分泌することになるものと思われる。更に TSH が向甲状腺作用以外に甲状腺外作用をもつことも考慮に入れる必要があるかも知れない。Tonoue ら²²⁾ は、*in vitro* の実験でマウスの腹筋による ¹³¹I-Thyroxine の Uptake が TSH によつて促進することをみとめた。従つて寒冷曝露にさいして大量の TSH が放出されると、末梢組織における Thyroxine の摂取が亢進し Thyroxine の産熱作用が促進せられるかも知れない。また TSH には遊離脂肪酸 (FFA) 放出作用のあることが知られている。Freinkel²³⁾ によると、ラットの副腎丸脂肪組織を TSH と共に incubate すると、組織及び Medium 中の FFA 濃度が上昇するという。また Sisson²⁴⁾ は TSH が Lipolysis を促進する以外に、副腎丸脂肪組織の酸素消費量、Glucose 酸化をたかめると報告している。我々も副腎丸脂肪組織についてこれら TSH の甲状腺外作用を確認した (未発表)。寒冷曝露時の産熱に脂肪の利用が重要なことは従来しばしば論議されているところであり、TSH による FFA の放出も生理的意義をもつかも知れない。しかしこの点についてはなお決定的でなく今後の研究にまたなければならない。

要 約

ラットを種々の程度の寒冷に曝露し血中 TSH レベルの変動を時間的に追求した。

ラットを 15°C の寒冷に曝露した場合には、曝露後 30 分で血中 TSH レベルは最高に達し、その後速やかに下降し、6 時間後には曝露以前の値に戻つた。8°C の寒冷に曝露した場合も、血中 TSH の急激な上昇がみられ、曝露後 30 分で最高に達し、その後速やかに下降し 6 時間後の値は寒冷曝露前の値にくらべ、軽度が高いレベルにとどまつた。更にこの値は 8 週間後まで維持された。0°C の寒冷に曝露した場合でも、血中 TSH 値は、30 分後において最高値を示したが、その後の TSH 値の下降は 8°C、15°C の場合にくらべて緩徐であつた。8°C の寒冷に曝露したラットの下垂体前葉 TSH 含量は、曝露後 6 時間ですでに低下し、24 時間後には曝露以前の 37.7% にまで減少した。

終りに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師伊藤真次教授に衷心より感謝の意を表します。

引 用 文 献

- 1) KNIGGE, K.M. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 104 : 368, (1960).
- 2) BOTTARI, P.M. : Ciba Found. Colloq. Endocrinol., 11 : 52, (1957).
- 3) JOBIN, M. and FORTIER, C. : Fedr. Proc., 24 : 149, (1965).
- 4) BROWN-GRANT, K. : J. Physiol., 131 : 52, (1956).
- 5) BROWN-

- GRANT, K., VON EULER, C., HARRIS, G.W. and REICHLIN, S. : J. Physiol., 126 : 1, (1954).
- 6) YAMAZAKI, E., A. NOGUCHI, S. SATO and SLINGERLAND, D.W. : J. Clin. Endocrinol., 21 : 1127, (1961). 7) WILLIAMS, R., JAFFE, H., and KEMP, G. : Am. J. Physiol., 159 : 291, (1949). 8) PASCHKIS, K.E., CANTAROW, A., EBERHARD, T. and BOYLE, D. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 73 : 116, (1950). 9) SOFFER, L.J., GABRILOVE, J.L. and JAILER, J.W. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 71 : 117, (1949). 10) BOGOROCH, R. and TIMIRAS, P. : Endocrinology, 49 : 548, (1951). 11) VAN MIDDLEWORTH, L. and BERRY, M.M. : Amer. J. Physiol., 167 : 576, (1951). 12) HILL, S.R. JR., REISS, R.S., FORSHAM, P.H. and THORN, G.W. : J. Clin. Endocr., 10 : 1375, (1950). 13) BROWN-GRAN, K. : J. Physiol. 131 : 58, (1956). 14) EPSTEIN, D., CANTAROW, A., FRIEDLER, G. and PASCHKIS, K.E. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 82 : 50, (1953). 15) SHELLABARGER, C.J. : Endocrinology, 55 : 100, (1954). 16) PERRY, W.F. : Endocrinology, 49 : 284, (1951). 17) MONEY, W.L., KIRSCHNER, L., KRAINTZ, L., MERRILL, P. and RAWSON, R.W. : J. Clin. Endocr., 10 : 1282, (1950). 18) KRAICER, K., DUECOMMUN, P., JOBIN, M., RERUP, C., VAN REES, G.P. and FORTIER, C. : Feder. Proc., 22 : 507, (1963). 19) KNIGGE, K.M., GOODMAN, R.S. and SOLOMON, D.H. : Am. J. Physiol., 189 : 415, (1957). 20) D'ANGELO, S.A. : Feder. Proc., 19 : 51, (1960). 21) SAKIZ, E. and GUILLEMIN, R. : Endocrinology, 77 : 797, (1965). 22) TONOUE, T., SUZUKI, M. and YAMAMOTO, K. : Endocrinology, 72 : 345, (1963). 23) FREINKEL, N. : J. Clin. Invest., 49 : 476, (1961). 24) SISSON, J.C. : Endocrinology, 74 : 643, (1964). 25) 小関利行 : 日本内分泌学会雑誌, 40 : 1027, (1965).