Studies on the Relationship Between Thyroid Hormones and Catecholamines. Their Effects on the Cardiac Phosphorylase Activity and the Cardiovascular System

Ryohei OIKAWA

Department of Medicine II, School of Medicine, Iwate Medical University,
Morioka, Japan (Professor Takeshi Kimura)

Since over 100 years ago, it has been assumed that the excessive thyroid hormone potentiates the action of catecholamines. The mechanism of this interrelationship has been studied by many investigators, but the results have been divergent and have not led to any generally accepted explanation.

In the previous experiment, we confirmed that reserpine-treated hyperthyroid patients showed a definite clinical improvement. For example, in palpitation and sweating, while no change was observed in the basal metabolic rate and the uptake of radioactive iodine. Furthermore, no potentiation was found in the effects of catecholamines on the carbohydrate metabolism in the hyperthyroid rat muscle using a hindquarter preparation technique. It was, therefore, considered desirable to study this interrelationship between the catecholamine and thyroid hormone in two parts, firstly the relationship in the metabolic system, secondly the relationship in the cardiovascular system.

This investigation was undertaken to determine the effects of adrenaline on the cardiac phosphorylase activity and the heart rate in the normal and hyperthyroid rats.

Materials and Methods

Male Wister strain rats weighing 200–250 gm were kept under identical conditions and they received water and food ad libitum. L-thyroxine was administered, intraperitoneally, to rats in a dose of 100 μ g per day for 6 days.

Reserpine was administered intraperitoneally in a dose of 0.05 mg per day for 4 days prior to the experiment.

Catecholamine contents of the heart, adrenals, kidney, liver and spleen were determined by the method of von Euler.

Rats were anesthetized by the intraperitoneal administration of sodium pentobarbital. In each experiment, following a 60-second-period of control, 0.1 μ g of adrenaline was rapidly injected intravenously to the upper arm vein and the heart rate was measured by electrocardiography for 60 seconds. At the end of the experiment, the heart was quickly removed from the rat and frozen immediately. Phosphorylase activity was assayed by the method of Cori-illingworth. 50 μ g of phentolamine was administered intravenously to the upper arm vein and 200 μ g of propranolol was administered in the same manner.

Results

1) After 6 days of treatment with L-thyroxine 100 μ g/100 gm of body weight, the rats showed distinct increase in the heart rate and oxygen consumption.

These rats lost some body weight.

2) The catecholamine contents of the heart, adrenals, kidney and spleen in the hyperthyroid rats were slightly lower compared with those in the untreated rats. These differences, however, were not significant. The catecholamine content of the liver was approximately similar.

Reserpine treatment produced a significant decrease in the catecholamine contents of the heart, adrenals, kidney, liver and spleen.

3) The administration of thyroxine caused an increase in the cardiac phosphorylase activity, which was concomitant with an increase in the heart rate.

The cardiac phosphorylase activity in the rats given thyroxine and reserpine was higher than that in the untreated rats and reserpine inhibited the increase in the heart rate caused by thyroxine. The cardiac phosphorylase activity in the rats given reserpine alone was slightly higher than that observed in the untreated rats concomitant with decrease in the heart rate.

The results of these experiments support the general concept that there is no mutual interaction between the concentration of endogenous catecholamine and the thyroid hormone.

4) The cardiac phosphorylase activity was considerably less responsive to noradrenaline than to adrenaline.

5) The cardiac phosphorylase activity was increased by the injection of adrenaline in the untreated rats, whereas it was not affected by adrenaline in the animals pretreated with thyroxine.

The increase in the cardiac phosphorylase activity observed when adrenaline was given to the hyperthyroid rats was not greater than the sum of the respective increase induced by thyroxine or adrenaline.

The results showed no definite effect of adrenaline on the cardiac phosphorylase activity when catecholamine was injected into the rats pretreated with thyroxine.

Injection of adrenaline into the reserpine-treated hyperthyroid rats resulted in an increase in the heart rate. However, it caused no significant change in the cardiac phosphorylase activity.

On the other hand, injection of adrenaline into the reserpine-treated rats resulted in an increase in the heart rate associated with increase in the cardiac phosphorylase activity.

6) In the untreated and hyperthyroid rats, propranolol had a decreasing effect on the heart rate, but no effect on the cardiac phosphorylase activity. On the other hand, phentolamine had no effect on either the cardiac phosphorylase activity or the heart rate.

Propranolol administration followed by adrenaline administration inhibited the in-

crease in the cardiac phosphorylase activity and the heart rate induced by adrenaline, while phentolamine had no effect on both of them.

From these findings, no evidence was obtained that thyroxine stimulates the beta receptor.

It would appear from the present experiments that the cardiovascular and metabolic effects of adrenaline are not potentiated by thyroxine. (see pp. 599~612)

甲状腺ホルモンとカテコールアミンの相関に関する研究

(心筋ホスホリラーゼ活性と心搏数を指標として)

岩手医科大学内科学第二講座 (主任: 木村 武 教授)

及 川 量 平

(昭和44年1月4日受付)

ラットを用い心筋ホスホリラーゼ活性、心搏数を指標として甲状腺ホルモンとカテコールアミンの関係を知らうとした。サイロキシシンおよびアドレナリンの単独投与では心筋ホスホリラーゼ活性の上昇、心搏数の増加が観察されたが、両ホルモンの投与ではこの効果が認められなかった。また内因性カテコールアミンの態度とサイロキシシンの作用との間にも関係が認められず、甲状腺機能亢進状態ラットにおいて receptor の機能が亢進しているという証拠もえられなかった。

緒 言

甲状腺機能亢進症の症状である頻脈、発汗、心送血量増大、振せん、酸素消費量増加などがカテコールアミンを投与したときの症状ときわめて類似することは古くから注目を集めこの両者の関係は種々の観点から論議されてきたが、いまだ明確なる解答をえていない。

私も甲状腺機能亢進症におけるカテコールアミンの役割に注目し種々の実験を重ねてきた。すなわち甲状腺機能亢進症患者の夜間睡眠時の尿中カテコールアミンおよびその代謝産物を測定したところ、排泄量高値を示す症例があり、レセルピン投与を行なうと排泄量は著明に減少するとともに頻脈のあつた症例では全て心搏数の減少を認めたが、基礎代謝率、 ^{131}I 摂取率などには変化を認めなかった事実¹⁾、ラットの後肢灌流法を用いた実験でサイロキシシンにより亢進した筋肉内の糖代謝に対しカテコールアミンがなんらの影響もおよばなかった事実²⁾は甲状腺機能亢進症におけるカテコールアミンの役割を論ずる上で循環器系の症状とその他の症状を分離して考える必要があると推論してきた。

今回はサイロキシシン投与により甲状腺機能亢進状態となつたラットを用い、心搏数、心筋内ホスホリラーゼ活性を指標とし、カテコールアミンが甲状腺機能亢進症のなりたちの上でいかなる役割をはたしているかを中心としてうかがい知ろうとし、次のごとく実験を行なつた。

対象および実験方法

1) 対象、雄性ウイスター系アルビノラット体重 200~250gm を用いた。

L-サイロキシシン 100 μg 、を0.01規定苛性ソーダ0.2ccに含まれるように溶解し、毎日連続6日間腹腔内に投与し甲状腺機能亢進状態のラットを作成し実験に供した。

レセルピンは0.05mgを実験前4日間腹腔内に投与した。なお麻酔はペントバルビタールソーダ5 mg/100 mgを腹腔内に投与して行なつた。

2) 組織内カテコールアミン測定法

Euler の方法に準じて測定を行なつた³⁾。

ペントバルビタール麻酔下に臓器を摘出、直ちに凍結し、心、腎、肝および脾においてはその0.4~0.5mgに10倍量の0.4規定過塩素酸を加え、副腎においてはその両側を坪量し同様に過塩素酸を加え Potter-Elvehjem のホモジェナイザーを用いてホモジェナイズを行ない、遠心後上清を苛性ソーダにて pH8.3 に合

せ0.2 gm の酸化アルミナにバッチ法にて吸着させ、0.35 規定酢酸にて抽出した。抽出液に pH6.22 の 1 規定酢酸緩衝液を加えたのち0.25%フェリシアンカリ化を加えて螢光を發せしめ、日立螢光光度計 EPL 2 型にて螢光測定を行なつた。

3) ホスホリラーゼ活性測定法

Cori-illingworth の方法に準じて測定を行なつた。すなわち 0.5gm 前後の組織に20倍量の0.02 モル、フッ化ソーダ溶液 (pH6.8) および0.001 モル、エチレンジアミン 4 酢酸塩溶液 (pH6.8) を加え4℃の氷室内で Potter-Elvehjem のホモジェナイザーにてホモジェナイズする。この酵素稀釈液を2本の試験管にとり4%グリコーゲン溶液を加え30℃にて20分間 incubation しさらに一方に0.064 モル、グルコース-1-リン酸ナトリウム溶液 (pH6.8) を加え、一方には0.064 モル、グルコース-1-リン酸ナトリウム溶液 (pH6.8) に0.004 モルとなるように5'アデノシンモノホスフェートの入った溶液を加え、5分後硫酸にて酵素反応を停止せしめ、生成した無機リン酸を Fiske-Subbalow の方法で定量をした。

組織中にはホスホリラーゼ a および b が存在し、b は5'アデノシンモノホスフェートを添加しないと全く活性を現わさず、a は5'アデノシンモノホスフェートが共存しなくとも活性であるといわれている。私は全ホスホリラーゼ値に対する a ホスホリラーゼ値の割合をもつてホスホリラーゼ活性を表現した。

4) ラット心搏数測定法

ペントバルビタルソーダにて麻酔をかけたラットを板上に背位に固定、常用の心電計の誘導子の尖端に注射針を固定、心搏数測定時に皮下に針をさし、記録紙上に描写された心搏数をかぞえて1分間あたりの心搏数を算定した。

5) 組織内グリコーゲン測定法⁵⁾

沸騰せる30%苛性カリ溶液中に組織を投じ液化したならば96%アルコールを加え沸騰せしめたのち遠心し上清をすてる。さらにアルコールを加え、沸騰、遠心の操作をくりかえしたのち、管壁に沈澱、附着したグリコーゲンを水にて溶解、硫酸にて加水分解を行なつてから中和しその一定量につき Hagedorn-Jensen の方法にて測定、糖量として表した。

結 果

1) サイロキシン投与によりラットが甲状腺機能亢進状態となつたかいかを知るために次のごとき実験を行なつた。

すなわちラットを容量 3,500cc の密閉した容器内に30分間静置しその前後の、容器内の空氣の酸素含有量を労研式ガス分析計にて測定し、その差から1分間あたりの酸素消費量を算定した。

表(1)に示すごとく無処置ラットの平均体重は 247gm、1分間あたりの平均酸素消費量は 0.93 cc/min、サイロキシン 100 μ g 連日 6日間腹腔内投与後の平均体重は 220gm、平均酸素消費量は 1.95 cc/min でありサイロキシン投与後に体重減少と酸素消費量の増加を認めた。このことからサイロキシン投与によりラットが甲状腺機能亢進状態になつたと考え以後の実験では甲状腺機能亢進状態ラットの作製には L-サイロキシン 100 μ g を連日 6日間投与して実験に供した。なおサイロキシン投与後の経日的な酸素消費量の増加は図(1)に示すごとく、投与 3日目より著しく増加した値を示し 6日目にて投与前値の2倍に達した。

Table 1. The effect of thyroxine on oxygen consumption

No. of Animals	Control		Thyroxine ^{a)}			
	Body Weight	O ₂ Consumption/min	Body Weight	P	O ₂ Consumption/min	P
7	247 $\pm$ 19	0.93 $\pm$ 0.32	220 $\pm$ 18	<0.001	1.95 $\pm$ 0.43	<0.005

a) 100 μ g/day i.p. for 6 days.

2) ラットの組織内カテコールアミン含有量におよぼすサイロキシンの影響.

無処置ラットおよびサイロキシン投与ラットをペントバルビタールにて麻酔後断頭殺害し副腎, 心, 腎, 肝, 脾を摘出し, ただちに凍結, 凍結後重量を測定の上組織内カテコールアミン含有量を測定した. なお心については左室内のカテコールアミン量を測定した.

その結果は表(2)に示すごとく甲状腺機能亢進状態ラットにおいて肝を除いた副腎, 心, 腎, 脾各臓器内のカテコールアミン含有量は無処置群に比しやや低値を示したが有意の差は認められなかった.

3) ラット組織内カテコールアミン含有量におよぼすレセルピンの影響.

組織内カテコールアミンの releaser といわれるレセルピンを 0.05mg あて 4 日間腹腔内に投与したのち前項のごとくペントバルビタール麻酔下にラットを断頭殺害し副腎, 心, 腎, 肝, 脾内のカテコールアミン含有量を測定すると表(3)に示すごとくレセルピン投与群では無処置群にくらべ全臓器においてカテコールアミン含有量は有意の減少した値を示した.

4) 心筋ホスホリラーゼ活性におよぼすサイロキシンおよびレセルピンの影響.

無処置群, サイロキシン投与群, サイロキシン+レセルピン投与群, レセルピン投与群各々の心筋ホスホリラーゼ活性 (左室) を測定すると, 表(4)に示すごとく無処置群では $33.3 \pm 11.3\%$, サイロキシン投与群では $44.5 \pm 8.6\%$ と有意の上昇を認め, サイロキシン投与により心筋内糖代謝が亢進したことを示している. サイロキシン+レセルピン投与群ではサイロキシン投与群よりも心筋ホスホリラーゼ活性は $56.3 \pm 16.9\%$ とさらに高値を示した. レセルピン投与群では $37.5 \pm 12.9\%$ と無処置群と有意の差を認めなかった.

5) 肝ホスホリラーゼ活性におよぼすサイロキシンおよびレセルピンの影響.

無処置群, サイロキシン投与群, サイロキシン+レセルピン投与群, レセルピン投与群の各々の肝ホスホ

Figure 1. Serial measurement of oxygen consumption in the course of thyroxine administration

Thyroxine was administered 100 μ g/day intraperitoneally for 6 days.

Each point represents the mean value in oxygen consumption in 5 animals.

Table 2. The effect of thyroxine on the catecholamine concentration in the various organ of rat

Organ	Control Rats		Hyperthyroid Rats ^{a)}		P
	No. of Animals	Catecholamine Concentration	No. of Animals	Catecholamine Concentration	
Adrenal Gland	10	Adrenaline $42.84 \pm 10.14 \mu\text{g/pair}$	10	Adrenaline $35.85 \pm 8.86 \mu\text{g/pair}$	>0.1
Heart	10	Noradrenaline $1.04 \pm 0.47 \mu\text{g/g}$	10	Noradrenaline $0.83 \pm 0.32 \mu\text{g/g}$	>0.1
Kidney	10	Noradrenaline $0.75 \pm 0.33 \mu\text{g/g}$	10	Noradrenaline $0.67 \pm 0.16 \mu\text{g/g}$	>0.05
Liver	10	Noradrenaline $0.33 \pm 0.15 \mu\text{g/g}$	10	Noradrenaline $0.35 \pm 0.19 \mu\text{g/g}$	>0.6
Spleen	10	Noradrenaline $0.61 \pm 0.31 \mu\text{g/g}$	10	Noradrenaline $0.56 \pm 0.12 \mu\text{g/g}$	>0.05

a) 100 μ g/day i.p. for 6 days.

Table 3. The effect of reserpine on the catecholamine concentration in the various organ of rat

Organ	Control Rats		Reserpinized Rats ^{a)}		P
	No. of Animals	Catecholamine Concentration	No. of Animals	Catecholamine Concentration	
Adrenal Gland	10	Adrenaline 42.84±10.14 µg/pair	6	Adrenaline 27.62±8.10 µg/pair	<0.01
Heart	10	Noradrenaline 1.04±0.47 µg/g	6	Noradrenaline 0.16±0.05 µg/g	<0.05
Kidney	10	Noradrenaline 0.75±0.33 µg/g	6	Noradrenaline 0.11±0.04 µg/g	<0.05
Liver	10	Noradrenaline 0.33±0.15 µg/g	6	Noradrenaline 0.07±0.02 µg/g	<0.05
Spleen	10	Noradrenaline 0.61±0.31 µg/g	6	Noradrenaline 0.29±0.09 µg/g	<0.05

a) 0.05mg/day i.p. for 4 days.

Table 4. The influence of reserpine on the action of thyroxine on cardiac phosphorylase activity

Pretreatment of Animals	No. of Animals	Phosphorylase a % of total±S.E.M.	P
Control	10	33.3±11.3	—
Thyroxine ^{a)}	9	44.5± 8.6	<0.05
Thyroxine ^{a)} + Reserpine ^{b)}	6	56.3±16.9	<0.05
Reserpine ^{b)}	6	37.5±12.9	>0.5

a) 100µg/day i.p. for 6 days.

b) 0.05mg/day i.p. for 4 days.

Table 5. The influence of reserpine on the action of thyroxine on hepatic phosphorylase activity

Pretreatment of Animals	No. of Animals	Phosphorylase a % of total±S.E.M.	P
Control	10	52.3±10.8	—
Thyroxine ^{a)}	10	78.5±18.6	<0.001
Thyroxine ^{a)} + Reserpine ^{b)}	5	84.3±16.8	<0.001
Reserpine ^{b)}	6	51.3±12.6	>0.1

a, b) Drug used in the dosage indicated in Table 4

リラーゼ活性を測定すると、表(5)に示すごとく無処置群では52.3±10.8%と心筋ホスホリラーゼ活性より高い活性を示した。サイロキシン投与群では78.5±18.6%と無処置群に比し有意の上昇を認めた。

サイロキシン+レセルピン投与群では心筋ホスホリラーゼ活性と同様に84.3±16.8%とサイロキシン投与群よりさらに高値を示した。レセルピン投与群ではホスホリラーゼ活性は51.3±12.6%と無処置と差異がなかった。

6) 大腿筋のホスホリラーゼ活性におよぼすサイロキシンおよびレセルピンの影響。

無処置群、サイロキシン投与群、サイロキシン+レセルピン投与群、レセルピン投与群各々の大腿筋ホスホリラーゼ活性を測定すると表(6)に示すごとく無処置群では25.3±6.8%と心筋ホスホリラーゼ活性より低

Table 6. The influence of reserpine on the action of thyroxine on phosphorylase activity of femoral muscle

Pretreatment of Animals	No. of Animals	Phosphorylase a% of total $\pm$ S.E.M.	P
Control	10	25.3 $\pm$ 6.8	—
Thyroxine ^{a)}	10	43.4 $\pm$ 20.2	<0.05
Thyroxine ^{a)} + Reserpine ^{b)}	6	46.3 $\pm$ 15.8	<0.05
Reserpine ^{b)}	6	27.2 $\pm$ 13.9	> 0.7

a, b) Drug used in the dosage indicated in Table 4

Table 7. The effect of thyroxine on the glycogen content in the various organ of rat

Organ	No. of Animals	Glycogen Content mg/g w.w		P
		Control Rats	Hyperthyroid Rats ^{a)}	
Heart	10	4.14 $\pm$ 1.18	1.59 $\pm$ 0.84	<0.001
Muscle	10	2.93 $\pm$ 1.35	2.28 $\pm$ 0.60	>0.05
Liver	10	19.80 $\pm$ 4.83	6.82 $\pm$ 2.12	<0.05

a) 100 μ g/day i.p. for 6 days.

Table 8. The effect of adrenaline on cardiac phosphorylase activity and heart rate

Drug injected	No. of Animals	Phosphorylase a% of total $\pm$ S.E.M.	P	Increment % of Heart Rate $\pm$ S.E.M.
Control	10	33.3 $\pm$ 11.3	—	—
Adrenaline 0.03 μ g	3	32.6 $\pm$ 9.4	>0.8	1.1 $\pm$ 1.9
0.06 μ g	3	54.6 $\pm$ 10.0	<0.001	6.8 $\pm$ 1.1
0.10 μ g	3	58.3 $\pm$ 25.8	<0.005	9.9 $\pm$ 4.4
0.15 μ g	3	50.4 $\pm$ 12.9	<0.01	1.0 $\pm$ 1.4
0.20 μ g	3	68.1 $\pm$ 21.5	<0.001	0
0.30 μ g	3	52.6 $\pm$ 7.8	<0.005	5.2 $\pm$ 4.2

値を示した。サイロキシンの投与群では43.4 $\pm$ 20.2%と無処置群にくらべて有意の上昇を示した。サイロキシンのレセルピン投与群では、心筋においてみられたと同様にサイロキシンの投与群よりも46.3 $\pm$ 15.8%と高値を示した。レセルピン投与群の大腿筋ホスホリラーゼ活性は27.2 $\pm$ 13.9%と無処置群と差異を認めなかった。

7) ラットの組織内グリコーゲン含有量におよぼすサイロキシンの影響。

前項に示したごとくサイロキシンの投与により心、大腿筋、肝ホスホリラーゼ活性は上昇した値を示し、糖代謝の亢進をきたしていることをうかがい知ることが出来たが、糖代謝亢進の結果として当然組織内のグリコーゲン含有量は低下していることと考えられる。

心筋、大腿筋、肝内グリコーゲン含有量を測定すると表(7)に示すごとく心筋および肝ではサイロキシンの投与後に有意の減少した値を示した。しかし大腿筋ではサイロキシンの投与後にグリコーゲン含有量は減少した値を示したが有意の差はなかった。

8) 心筋ホスホリラーゼ活性および心搏数におよぼすアドレナリンの量的関係

ラットをペントバルビタール麻酔下に背位に固定、上腕静脈を露出したのち心搏数測定のために心電計の誘

導子を装着して、1分間心搏数を測定したのち、生理的食塩水 0.1cc に塩酸L-アドレナリンが 0.03, 0.06, 0.10, 0.15, 0.20, 0.30 μg 含まれるように溶解し、上腕静脈より注入、注入後1分間の心搏数を測定して注入前の心搏数と比較し、増加の割合をパーセンテージにて示した。又アドレナリン注入を行ない1分間心搏数を測定したのち、ただちに心を摘出し凍結の上ホスホリラーゼ活性を測定した。

表(8)に示すごとくアドレナリン量 0.03 μg ではホスホリラーゼ活性、心搏数とも増加した値を示さなかつたが、0.06 μg では両者とも増加した値を示し、0.10 μg ではさらに増加した値を示した。

心搏数の増加は 0.10 μg 以上の投与では認められなくなつたが、一方ホスホリラーゼ活性は 0.15 μg でやや低下した値を示し、0.20 μg では対象群の2倍の値を示した。しかしアドレナリン 0.30 μg ではホスホリラーゼ活性はむしろ低下した値を示した。

この結果から私はアドレナリンの注入量を心搏数、ホスホリラーゼ活性ともに上昇した値を示した 0.10 μg と定め、以後全てこの量を用いて実験を行なつた。

9) 心筋ホスホリラーゼ活性および心搏数におよぼすノルアドレナリンの量的関係。

前項に示したとき処置を行なつたラットを用いノルアドレナリンの心筋ホスホリラーゼ活性および心搏数におよぼす影響を観察した。ノルアドレナリンは L-ノルアドレナリン酒石酸塩を生理的食塩水 0.1cc に 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 μg 含まれるように溶解して上腕静脈より注入して実験を行なつた。

ノルアドレナリン注入後の心筋ホスホリラーゼ活性の上昇は表(9)に示すごとくアドレナリン注入時とくらべて著しく低かつた。一方心搏数の増加はノルアドレナリン 0.2 μg 投与で7.5%増加、0.4 μg で 3.8%, 0.8 μg にて 6.9%の増加を認めた。なお生理的食塩水のみの投与では心筋ホスホリラーゼ活性、心搏数にはなんらの変化も認めなかつた。このようにノルアドレナリンの心筋ホスホリラーゼ活性におよぼす影響はアドレナリンにくらべて少く、今回の実験ではアドレナリンを用いて実験を行なうこととした。

10) サイロキシンの投与およびレセルピン投与ラットの心筋ホスホリラーゼ活性におよぼすアドレナリンの影響。

Table 9. The effect of noradrenaline on cardiac phosphorylase activity and heart rate

Drug injected	No. of Animals	Phosphorylase a% of total $\pm$ S.E.M.	P	Increment % of Heart Rate $\pm$ S.E.M.
Control	10	33.3 $\pm$ 11.3	—	—
Noradrenaline 0.1 μg	3	36.6 $\pm$ 7.6	>0.4	1.2 $\pm$ 1.4
0.2 μg	3	35.1 $\pm$ 1.6	>0.05	7.5 $\pm$ 0.2
0.4 μg	3	39.1 $\pm$ 13.6	>0.2	3.8 $\pm$ 3.1
0.8 μg	3	41.9 $\pm$ 2.7	>0.05	6.9 $\pm$ 4.5

Table 10. The effect of adrenaline on the cardiac phosphorylase activity in the hyperthyroid rats and reserpinized rats

Pretreatment of Animals	Drug injected ^{a)}	Phosphorylase a% of total $\pm$ S.E.M.	P (compared to Phosphorylase activity before adrenaline)
Control	Adrenaline	Before 33.3 $\pm$ 11.3 (10)	<0.001
		After 80.9 $\pm$ 15.8 (5)	
Thyroxine ^{a)}	Adrenaline	Before 44.5 $\pm$ 8.6 (5)	>0.4
		After 40.2 $\pm$ 6.8 (5)	
Thyroxine ^{a)} + Reserpine ^{b)}	Adrenaline	Before 56.3 $\pm$ 19.6 (6)	>0.05
		After 48.9 $\pm$ 7.1 (5)	
Reserpine ^{b)}	Adrenaline	Before 37.5 $\pm$ 12.9 (6)	<0.001
		After 56.1 $\pm$ 15.8 (5)	

a, b) Drug used in the dosage indicated in Table 4

c) 0.1 μg i.v.

() : Number of animals.

Table 11. The influence of reserpine on the action of thyroxine on heart rate

Pretreatment of Animals	No. of Animals	Heart Rate per minute $\pm$ S.E.M.	P
Control	5	326 $\pm$ 47	—
Thyroxine ^{a)}	4	437 $\pm$ 26	<0.001
Thyroxine ^{a)} + Reserpine ^{b)}	5	308 $\pm$ 52	>0.6
Reserpine ^{b)}	5	238 $\pm$ 12	<0.05

a, b) Drug used in the dosage indicated in Table 4

Table 12. The effect of adrenaline on the heart rate in the hyperthyroid rats and reserpinized rats

Pretreatment of Animals	Drug injected ^{c)}	Heart rate per minute $\pm$ S.E.M.		P (compared to heart rate before adrenaline)
Control	Adrenaline	Before	326 $\pm$ 47 (5)	>0.7
		After	336 $\pm$ 21 (5)	
Thyroxine ^{a)}	Adrenaline	Before	437 $\pm$ 26 (5)	>0.6
		After	448 $\pm$ 31 (5)	
Thyroxine ^{a)} + Reserpine ^{b)}	Adrenaline	Before	308 $\pm$ 52 (5)	>0.05
		After	372 $\pm$ 46 (5)	
Reserpine ^{b)}	Adrenaline	Before	238 $\pm$ 12 (5)	<0.001
		After	284 $\pm$ 6 (5)	

a, b) Drug used in the dosage indicated in Table 4

 c) 0.1 μ g i.v.

() : Number of animals.

無処置群, サイロキシン投与群, サイロキシン+レセルピン投与群, レセルピン投与群各々にペントバルビタール麻酔下にてアドレナリン 0.1 μ g を生理的食塩水 0.1cc に溶解し, 上腕静脈より注入し, 1 分後心を出し心筋ホスホリラーゼ活性を測定しアドレナリンの心筋ホスホリラーゼ活性におよぼす影響をみると表 10) に示すごとく無処置群においてアドレナリン投与前の心筋ホスホリラーゼ活性は 33.3 $\pm$ 11.3% であったがアドレナリン投与により心筋ホスホリラーゼ活性は 80.9 $\pm$ 15.8% と有意の上昇を認めた。しかしサイロキシンおよびサイロキシン+レセルピン投与群ではアドレナリン投与によつて心筋ホスホリラーゼ活性は上昇しなかった。レセルピン投与群では心筋ホスホリラーゼ活性はアドレナリン投与により 56.1 $\pm$ 15.8% と有意の差を示しそ。しかしその上昇の度合は無処置群より少かった。

11) 無処置およびサイロキシン投与ラットの心搏数におよぼすレセルピンの影響。

表 11) に示すごとく無処置ラットの心搏数は 326 $\pm$ 47/min, サイロキシン投与を行ない甲状腺機能亢進状態となつたラットの心搏数は 437 $\pm$ 26/min を有意に増加した値を示したがサイロキシン投与と共にレセルピン投与を行なうとサイロキシンによる心搏数の増加は抑制され 308 $\pm$ 52/min とむしろ無処置ラットの心搏数より低い値を示した。一方レセルピン投与群では心搏数は 238 $\pm$ 12/min で無処置群に比し有意の減少を示した。

12) サイロキシン投与およびレセルピン投与ラットの心搏数におよぼすアドレナリンの影響。

表 12) に示すごとく無処置群, サイロキシン投与群, サイロキシン+レセルピン投与群, レセルピン投与群各々にペントバルビタール麻酔下上腕静脈よりアドレナリン 0.1 μ g を生理的食塩水 0.1cc に溶解し投与するとレセルピン投与群においてのみ心搏数はアドレナリン投与により有意の増加を認めたが, 他の 3 群では有意の変化を示さなかった。

13) フェントラミン, プロプラノロールの無処置ラット心筋ホスホリラーゼ活性におよぼす影響。

α -Blockade であるフェントラミン, β -Blockade であるプロプラノロールの心筋ホスホリラーゼ活性にお

よぼす影響を観察した。プロプラノロールは、ペントバルビタール麻酔下に上腕静脈より $100\mu\text{g}/100\text{gm}$ を10秒間にて注入、注入1分後に心を摘出し心筋ホスホリラーゼ活性を測定した。プロプラノロール+アドレナリン投与は、上述のごとくプロプラノロールを注入し1分後、アドレナリン $0.1\mu\text{g}$ を同様に上腕静脈より注入し、1分後心を摘出し心筋ホスホリラーゼ活性を測定した。フェントラミンは上腕静脈より $25\mu\text{g}/100\text{gm}$ を10秒間にて注入、注入1分後に心を摘出し心筋ホスホリラーゼ活性を測定した。フェントラミン+アドレナリン投与は上述のごとくフェントラミンを注入し、1分後にアドレナリン $0.1\mu\text{g}$ を上腕静脈より注入しさらに1分後心を摘出し心筋ホスホリラーゼ活性を測定した。

表13に示すごとくプロプラノロール投与後の心筋ホスホリラーゼ活性は $32.0 \pm 7.0\%$ と無処置群と変化を認めず、アドレナリン投与による心筋ホスホリラーゼ活性の上昇はプロプラノロールをあらかじめ投与しておくことにより全く抑制された。これに反しフェントラミン投与後の心筋ホスホリラーゼ活性は $37.3 \pm 4.9\%$ と有意の上昇を示すと共に、さらにアドレナリン投与を行なうと心筋ホスホリラーゼ活性は上昇した値を示し β -Blockade を投与した場合と異なる結果がえられた。

しかし無処置群にアドレナリンのみの投与を行なった場合の心筋ホスホリラーゼ活性の上昇の度合よりも少かつた。

Table 13. The influence of propranolol and phentolamine on the action of adrenaline on cardiac phosphorylase activity in the control rats

Drug injected	Control	Propranolol ^{a)}	Adrenaline ^{b)} + Propranolol	Phentolamine ^{c)}	Adrenaline ^{d)} + Phentolamine
Phosphorylase a% of total $\pm$ S.E.M.	33.3 ± 11.3 (10)	32.0 ± 7.0 (5)	31.0 ± 4.9 (5)	37.3 ± 2.9 (5)	53.5 ± 14.1 (5)
P	—	>0.8	>0.6	<0.05	<0.02

a) $200\mu\text{g}$ i.v.

b) $200\mu\text{g}$ propranolol addition followed in 60 seconds by the addition of $0.1\mu\text{g}$ adrenaline i.v.

c) $50\mu\text{g}$ i.v.

d) $50\mu\text{g}$ phentolamine addition followed in 60 seconds by the addition of $0.1\mu\text{g}$ adrenaline i. v.

() : Number of animals.

Table 14. The influence of propranolol and phentolamine on the action of adrenaline on cardiac phosphorylase activity in the hyperthyroid rats

Drug injected	Thyroxine ^{a)}	Thyroxine + Propranolol ^{b)}	Thyroxine + Adrenaline ^{c)} + Propranolol	Thyroxine + Phentolamine ^{d)}	Thyroxine + Adrenaline ^{e)} + Phentolamine
Phosphorylase a% of total $\pm$ S.E.M.	44.5 ± 8.6 (10)	43.3 ± 9.0 (5)	42.3 ± 4.1 (5)	52.1 ± 14.3 (5)	47.6 ± 7.2 (5)
P	—	>0.9	>0.6	>0.2	>0.5

a) $100\mu\text{g}/\text{day}$ i.p. for 6 days.

b) $200\mu\text{g}$ i. v.

c) $200\mu\text{g}$ propranolol addition followed in 60 seconds by the addition of $0.1\mu\text{g}$ adrenaline i.v.

d) $50\mu\text{g}$ i.v.

e) $50\mu\text{g}$ phentolamine addition followed in 60 seconds by the addition of $0.1\mu\text{g}$ adrenaline i.v.

() : Number of animals.

Table 15. The influence of propranolol and phentolamine on the action of adrenaline on heart rate in the control rats

Drug injected	Control	Propranolol ^{a)}	Adrenaline ^{b)} + Propranolol	Control	Phentolamine ^{c)}	Adrenaline ^{d)} + Phentolamine
Heart Rate per minute $\pm$ S.E.M.	346 $\pm$ 32 (5)	276 $\pm$ 19 (5)	262 $\pm$ 25 (5)	322 $\pm$ 48 (5)	338 $\pm$ 35 (5)	387 $\pm$ 21 (5)
P	—	<0.005	<0.005	—	<0.6	<0.05

a) 200 μ g i.v.

b) 200 μ g propranolol addition followed in 60 seconds by the addition of 0.1 μ g adrenaline i.v.

c) 50 μ g i.v.

d) 50 μ g phentolamine addition followed in 60 seconds by the addition of 0.1 μ g adrenaline i.v.

() : Number of animals.

Table 16. The influence of propranolol and phentolamine on the action of adrenaline on heart rate in the hyperthyroid rats

Drug injected	Thyroxine ^{a)}	Thyroxine + Propranolol ^{b)}	Thyroxine + Adrenaline ^{c)} + Propranolol	Thyroxine	Thyroxine + Phentolamine ^{d)}	Thyroxine + Adrenaline ^{e)} + Phentolamine
Heart Rate per minute $\pm$ S.E.M.	423 $\pm$ 42 (5)	351 $\pm$ 27 (5)	354 $\pm$ 25 (5)	435 $\pm$ 54 (5)	456 $\pm$ 49 (5)	471 $\pm$ 49 (5)
P	—	<0.05	<0.05	—	>0.5	>0.5

a) 100 μ g i.p. for 6 days.

b) 200 μ g i.p.

c) 200 μ g propranolol addition followed in 60 seconds by the addition of 0.1 μ g adrenaline i.v.

d) 50 μ g i.v.

e) 50 μ g phentolamine addition followed in 60 seconds by the addition of 0.1 μ g adrenaline i.v.

() : Number of animals.

14) フェントラミン、プロプラノロールのサイロキシシン投与ラットの心筋ホスホリラーゼ活性におよぼす影響について、

サイロキシシン投与により甲状腺機能亢進状態となったラットに前項のごとくプロプラノロール、フェントラミンおよびアドレナリンを投与した場合の心筋ホスホリラーゼ活性は表14に示すごとくプロプラノロール投与により心筋ホスホリラーゼ活性に変化を認めず、さらにアドレナリンを投与しても心筋ホスホリラーゼ活性は上昇しなかつた。またフェントラミン投与では心筋ホスホリラーゼ活性はやや上昇した値を示したが有意の差ではなかつた。さらにフェントラミン投与後にアドレナリンを投与しても活性の上昇は認められなかつた。

15) フェントラミン、プロプラノロールの無処置ラットの心搏数におよぼす影響について、

無処置ラットをペントバルビタール麻酔下に心電計を装着し前項のごとくプロプラノロール、フェントラミンおよびアドレナリンを投与して心搏数の変化を測定すると表15に示すごとくプロプラノロール投与により心搏数は有意の減少を示した。

プロプラノロール投与後にアドレナリンを投与すると心搏数は減少した値を示したままでアドレナリンの心搏数に対する効果はプロプラノロールにより抑制された。一方フェントラミン投与のみでは心搏数に著変を認めなかつたが、プロプラノロールと異りアドレナリンによる心搏数の増加はフェントラミンでは抑制されなかつた。

16) フェントラミン, プロプラノロールのサイロキシシン投与ラットの心搏数におよぼす影響について,

サイロキシシン投与により甲状腺機能亢進状態となつたラットをペントバルビタール麻酔下に心電計を装着, 前項のごとくプロプラノロール, フェントラミンおよびアドレナリンを投与しこれら薬剤の心搏数に対する作用を観察した.

表10に示すごとくプロプラノロール投与により甲状腺機能亢進状態となつたラットの増加した心搏数は抑制され無処置ラットの心搏数とはほぼ同様の値を示した. またプロプラノロール投与後にアドレナリンを投与しても心搏数の増加は認められなかつた. 一方フェントラミン投与では心搏数に変化を認めず, フェントラミン投与後にアドレナリンを投与すると有意の差ではなかつたが心搏数は増加した値を示した.

考 按

甲状腺機能亢進症における自律神経系の役割については種々の観点から論議が重ねられてきたが現在の段階でこの両者の関係に明確なる解答が与えられているとはいはれない.

しかし実験的に甲状腺機能亢進症状を呈した犬の症状が交感神経遮断により消失するという Brewster⁶⁾ の報告, 頸部交感神経を電気刺激し甲状腺静脈血中の蛋白結合ヨード増加を確認した飯野⁷⁾の報告, 甲状腺機能亢進症患者にレセルピンを投与し心搏数の減少, 振せんおよび眼症状の改善をみたという木村¹⁾, Canary⁸⁾ の報告, 甲状腺機能亢進症患者においては交感神経刺激あるいはカテコールアミン投与のさいの反応性が正常者より大であるとする Howitt⁹⁾, Theilen¹⁰⁾, Schneekloth¹¹⁾ などの報告は甲状腺機能亢進症の成り立ちの上で自律神経系がなんらかの役割をはたしていることを推察せしめる. 著者は甲状腺ホルモンと自律神経系の関係に注目し種々の観点から検討を加えてきたが, 今回は甲状腺機能亢進状態となつたラットを用い, 心筋ホスホリラーゼおよび心搏数の変化を示標として甲状腺機能亢進症におけるカテコールアミンの役割を知ろうとした.

甲状腺機能亢進状態となつた動物をつくりだすためにおおむねの研究者はL-サイロキシシンソーダ 100 μ g/100gm 前後を6~7日間投与して甲状腺機能亢進状態となつた動物を作製しているが¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾, 著者はL-サイロキシシンソーダ 100 μ g/100gm をラット腹腔内に連続6日間投与し, その前後の酸素消費量, 心搏数および体重を測定し, ラットが甲状腺機能亢進状態となつているかいないかを検索した. その結果サイロキシシン投与6日後に酸素消費量は2倍に, 心搏数は1.3倍に増加するとともに体重は減少し, 上記の投与量にて充分甲状腺機能亢進状態となつたラットをつくりえたと考え実験をすすめた.

ホスホリラーゼは Glycogenolysis の触媒酵素であり, ホスホリラーゼ a および b が存在し, a はアデノシンモノホスフェートが存在しなくても活性であり, b はアデノシンモノホスフェートを添加しなければ全く不活性であることは知られている事実である.

ホスホリラーゼ a および b の値に対するホスホリラーゼ a の割合をもつてホスホリラーゼ活性を表現すると著者の心筋ホスホリラーゼ活性はラットにおいて実験を行なつた Hornbrook¹⁵⁾ の値より高く, 犬において実験を行なつた Mayer¹⁶⁾, Wollenberger¹⁷⁾ の値より高値であるが, ラットにおいて実験を行なつた Hess¹⁸⁾ の値とよく一致する. しかし心を摘出して灌流を行ない心筋ホスホリラーゼ活性を測定すると低値を示し¹⁹⁾, 殺害後ただちに心を取りだしホスホリラーゼ活性を測定した場合は高値を示す²⁰⁾ことはホスホリラーゼ活性測定の場合にその活性値は実験条件に大きく左右されることを示しており, 実験条件のいかんにより報告の値に差が生ずるのであらうと考えられる.

レセルピンの甲状腺機能亢進症における効果については甲状腺刺激ホルモン分泌を抑制するという報告²¹⁾²²⁾, 甲状腺におけるヨード摂取を阻止するという報告²³⁾などがみられる. しかし臨床的に甲状腺機能亢進症患者にレセルピンを投与すると脈搏数の減少, 振せんなどの改善をみるにかかわらず, 蛋白結合ヨード, ¹³¹I 摂取率, 基礎代謝率には改善の認められないことは¹⁸⁾, レセルピンが甲状腺機能亢進症を本質的に改善せしめたのではないことを示している.

甲状腺ホルモン投与後の組織内カテコールアミン濃度に関する報告は心筋および副腎に関しての告報がみ

られるが諸臓器についての報告は数少い²⁴⁾, 甲状腺ホルモン投与後の心筋内カテコールアミン濃度に関しては増加するもの²⁵⁾, 変化なしとするもの²⁶⁾, 減少するもの²⁴⁾があり副腎内カテコールアミン量に関しては増加するもの²⁷⁾²⁸⁾, 変化なしとするもの²⁴⁾²⁹⁾, 減少するもの³⁰⁾など種々の報告がみ

られる。著者の実験においては肝を除いた副腎, 心, 腎, 脾各臓器においてカテコールアミン含有量はやや減少した値を示した。一方甲状腺ホルモン投与後の心筋内ホスホリラーゼ活性についてはホスホリラーゼ活性が上昇するとともに³¹⁾³²⁾, 同時に心筋内グリコーゲン量も減少しているとの報告³²⁾³³⁾がみられ著者の値と一致する。

甲状腺ホルモン投与によりホスホリラーゼ活性の上昇をきたし糖代謝の亢進した状態では当然組織内のグリコーゲン含有量は低下した値を示すものであると考えられる。

組織内カテコールアミン含有量とホスホリラーゼ活性との関係を心, 肝および大腿筋についてみると, サイロキシンを投与することにより組織内カテコールアミン含有量はやや減少した値をとるのにかかわらず, ホスホリラーゼ活性は無処置群より上昇した値を示し, レセルピンを投与することにより組織内カテコールアミン含有量は著明に減少するにかかわらずホスホリラーゼ活性は無処置群と同様の値を示した。さらに注目を要することはサイロキシンの投与と同時にレセルピンを投与した群では, サイロキシンを単独で投与した群よりもホスホリラーゼ活性が上昇することである。このことはサイロキシンによる組織内のホスホリラーゼ活性の上昇が組織内カテコールアミン濃度と全くなんらの関係をもたずに行われていることを示している。さらにサイロキシン投与によるホスホリラーゼ活性の上昇がレセルピン投与により組織内カテコールアミン含有量の減少した状態でさらに強められることが, 心, 肝, 大腿筋各々で観察されたことは興味深い。

レセルピン投与後の心筋内ホスホリラーゼ活性については変化なしとする報告³⁴⁾, あるいは低下するといふ報告³⁵⁾がみられるが, 組織内カテコールアミン含有量とホスホリラーゼ活性との間には関係がないとする報告が多い。甲状腺機能亢進症患者にレセルピンを投与し頻脈その他の臨床症状の改善をみることは前述したが, 甲状腺機能亢進状態となつたラットにレセルピンを投与すると心搏数は無処置群より減少した値を示したが, 無処置ラットにレセルピンを投与しても心搏数は大巾に減少した値を示した。正常人にレセルピンを投与しても心搏数の減少は認められないことを考えると, このことはラットの心搏数が人の5倍以上の数であるという生理的な相違にもとづくものと考えられる。

従前よりアドレナリンの metabolic effect はノルアドレナリンより強力であるといわれており Bloom³⁶⁾, Fleming³⁷⁾によればラットにおけるアドレナリンの hyperglycemic effect はノルアドレナリンの3倍であり, 同程度の酸素消費量をうけるためにはノルアドレナリンはアドレナリンの5倍の量が必要であるといわれている。著者の実験においてもノルアドレナリンにくらべアドレナリンでは心筋ホスホリラーゼ活性におよぼす影響が大であった。

外因性アドレナリンの心筋ホスホリラーゼ活性の上昇については Haugaard³⁸⁾, Øye³⁹⁾, Mayer¹⁶⁾, Drummond⁴⁰⁾などの報告がみられ, いずれの報告においてもアドレナリン投与後に心筋ホスホリラーゼ活性の上昇をみとめている。しかし心筋ホスホリラーゼ活性の上昇と inotropic response との関係については相関ありとするもの, あるいはなしとするものと種々である。

無処置群, サイロモシン投与群, サイロキシシン+レセルルビン投与群, レセルピン投与群各々にアドレナリンを投与して心筋ホスホリラーゼ活性を測定すると, アドレナリン投与後の心筋ホスホリラーゼ活性の上昇は無処置群において大であり, サイロキシシンおよびサイロキシシン+レセルルビン投与群においてはアドレナリンを投与しても心筋ホスホリラーゼ活性の上昇が認められず, サイロキシシン投与を行なつたラットにおいてはアドレナリンは心筋ホスホリラーゼ活性になんらの影響も与えないとの結論がえられた。すなわちサイロキシシンおよびアドレナリンをそれぞれ単独に投与したときには心筋ホスホリラーゼ活性の上昇が認められるが, サイロキシシンおよびアドレナリン両者を投与したときにはアドレナリンの効果がみとめられないのである。

著者の実験においては心搏数の増加および心筋ホスホリラーゼ活性の上昇をみるアドレナリンの濃度は一

致しているが、無処置群、サイロキシン投与群、サイロキシン+レセルピン投与群、レセルピン投与群各々にアドレナリンを投与して心搏数増加および心筋ホスホリラーゼ活性上昇の関係をみると心筋ホスホリラーゼ活性の上昇は無処置群、レセルピン投与群においてのみ観察され、アドレナリン投与による心搏数の増加、心筋ホスホリラーゼ活性の上昇がサイロキシン投与ラットにおいて無処置ラットより増強された事実は認められず、サイロキシン投与ラットにおいてはカテコールアミンに対する感受性が高いのではないかという著者の推測をたしかめうる事が出来なかつた。すなわち甲状腺機能亢進症における循環機能の亢進は甲状腺ホルモンとアドレナリンの協働作用によるという Raab⁴¹⁾の考えをうらづけることは出来なかつた。また無処置ラットにおいてアドレナリン投与による心搏数が増加10%程度であるのに反し、サイロキシン投与ラットの心搏数は無処置ラットにくらべ30%以上の増加をみることは組織の代謝亢進、酸素消費量の増加に応じて循環機能が適応する結果であると考えられ、サイロキシン投与ラットの心搏増加は adrenergic mechanism を介する機序よりもサイロキシンそのものの心筋に対する作用によるものと考えられる。

1948年 Ahlquist⁴²⁾は交感神経の支配する器官の反応を二つに分類すると、アドレナリンの作用の二面性が説明されることを見出し、 α と β という二つの異つた受容器を想定した。

この考えは現在もほとんど修正をうけずにそのまま用いられている。 α 受容器の遮断剤としてはフェントラミンが古くから知られていたが β 受容器の遮断剤は長らく見出されなかつた。1958年にいたりダイクロールイソプロテレノール (DCI) が特異的に β 作用のみを遮断することが Powell⁴³⁾により報告された。

その後プロネサロール⁴⁴⁾の発見をへてプロプラノロール⁴⁵⁾が見出され β 遮断剤はその地位を確定した。カテコールアミンにより Glycogenolysis が増強するため血糖や乳酸が増加し肝のグリコーゲン含有量が減少することは知られている事実であるが、この現象の中間段階に関して α および β 作用という観点からみるといまだ不明の点が多い、しかし現在までのところでは動物の種類により一定はしないが心や骨格筋でのアドレナリンによるホスホリラーゼの活性化と Glycogenolysis は β 遮断剤で阻止され、 α 遮断剤では阻止されないといわれている⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾。

著者の実験においても無処置群にプロプラノロールを投与し、その後にアドレナリンを加えてもホスホリラーゼ活性の上昇は認められなかつたが、フェントラミン投与ではアドレナリンによるホスホリラーゼ活性の上昇は阻止できなかつた。サイロキシン投与群においてはプロプラノロール投与後にアドレナリンを加えても心筋ホスホリラーゼ活性の上昇が認められないのみならず、フェントラミン投与後にアドレナリンを加えても活性の上昇が認められず、甲状腺機能亢進状態ラットにおいてはアドレナリンの効果が認められなかつた。また無処置およびサイロキシン投与両群においてプロプラノロールを投与すると心搏数は減少し、かつアドレナリン投与による心搏数の増加が抑制された。一方フェントラミン投与においては心搏数はやや増加した値を示しかつアドレナリン投与による心搏数の増加を抑制することをは出来なかつた。すなわち無処置ラットにおけると同様のプロプラノロール投与により、サイロキシンによる心筋ホスホリラーゼ活性の上昇が抑制されないことはサイロキシンが β -receptor の働きを亢進せしめているという可能性をも否定している。また心搏数が無処置ラットおよびサイロキシン投与ラットにおいて減少することは心搏数の変化が sympathetic tone の最も鋭敏な指標であるためであろう。

以上のべたごとく内因性および外因性カテコールアミンとも心におけるサイロキシンの作用を増強せしめている証拠はえられなかつたが前述した種々の報告、臨床的観察および甲状腺機能亢進症患者にカテコールアミンを投与したとき正常人と異なる反応を示すという私共の成績⁴⁹⁾などから考えると甲状腺ホルモンとカテコールアミンとの関係はなお今後一層の研究を要する問題であると考ええる。

結 語

甲状腺機能亢進症におけるカテコールアミンの役割を知るために、サイロキシン投与により甲状腺機能亢進状態となつたラットを用い、心筋内ホスホリラーゼ活性および心搏数の変化を示標として実験を行ない次のごとき結論をえた。

1) L-サイロキシンソーダ $100 \mu\text{g}/100 \text{ gm}$ を6日間腹腔内に投与することにより酸素消費量, 心搏数の増加, 体重の減少を来とし, ラットが甲状腺機能亢進状態となつたことを確かめた。

2) サイロキシン投与によりラットの心, 副腎, 脾, 腎の組織内カテコールアミン量はやや減少した値を示したが, 肝における組織内カテコールアミン含有量には変化がなかつた。しかしその減少の度合は有意の差ではなかつた。一方レセルピン投与により, 副腎, 脾, 腎, 肝内のカテコールアミン含有量は著明に減少した。

3) サイロキシン投与群では心筋ホスホリラーゼ活性の上昇および心搏数の増加を認めた。サイロキシン+レセルピン投与群では心筋ホスホリラーゼ活性はサイロキシン単独投与を行なつた場合より高い値を示したが心搏数の増加は抑制された。レセルピン投与群では心筋ホスホリラーゼ活性はやや上昇した値を示したが心搏数は減少した値を示した。

かくのごとく内因性カテコールアミンの濃度と心筋ホスホリラーゼ活性との間にはなんらの関係も認められなかつた。

4) アドレナリンに比しノルアドレナリン投与では心筋ホスホリラーゼ活性の上昇の度合が小さかつた。

5) 無処置群, サイロキシン投与群, サイロキシン+レセルピン投与群, レセルピン投与群各々にアドレナリンを投与すると無処置群, およびレセルピン投与群では心筋ホスホリラーゼ活性の上昇を認めたがサイロキシン投与群, サイロキシン+レセルピン投与群ではアドレナリン投与による心筋ホスホリラーゼ活性の上昇は認められなかつた。すなわちサイロキシンとカテコールアミンの協働作用は認められないのみならずアドレナリンの作用がサイロキシン投与群では認められなかつた。またアドレナリン投与後の心搏数の増加はサイロキシン+レセルピン投与群, レセルピン投与群において著しかつた。

6) プロプラノロール投与を行なうと無処置群, サイロキシン投与群とも心筋ホスホリラーゼ活性には変化を認めなかつたが, 心搏数の減少を認めた。フェントラミン投与では心筋ホスホリラーゼ活性, 心搏数とも変化を認めなかつた。さらにプロプラノロール投与後にアドレナリンの投与を行うと無処置群ではアドレナリンによる心筋ホスホリラーゼ活性の上昇が抑制されたがフェントラミンではその効果が認められなかつた。すなわち無処置群におけると同様にプロプラノロール投与により, サイロキシンによる心筋ホスホリラーゼ活性の上昇が抑制されないことはサイロキシンが β -receptor の働きを亢進せしめているという可能性を否定している。

以上のべたごとく内因性, 外因性カテコールアミンとも心におけるサイロキシンの作用を増強せしめている証拠はえられなかつたが甲状腺ホルモンとカテコールアミンとの関係は今後なお一層の検討を要する問題であると考える。

本論文の要旨は第41回日本内分泌学会総会において発表した。

稿を終るにあたり, 懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜つた恩師木村武教授に深謝する。

文 献

- 1) 木村 武, 井上一彦, 安達敏昭, 及川量平, 勝又 厚: 日本内分泌学会雑誌, 44巻: 1号掲載予定
- 2) 井上一彦, 安達敏昭, 及川量平: 日本内分泌学会雑誌投稿中。
- 3) 井上一彦, 岩手医学雑誌: 19巻184頁 (昭和42年)。
- 4) GORI, G.T. and B. ILLINGWORTH: Biochim. biophys. Acta, 21: 105, (1956).
- 5) 藤井暢三: 生化学実験法定量篇, 13版 (昭和39年), 163, 南山堂。
- 6) BREWSTER, W.R., J.P. ISAACS, P.E. OSGOOD and T.L. KING: Circulation, 13: 12, (1956)
- 7) 飯野史郎: 日本内分泌学会雑誌, 34巻, 978頁。
- 8) CANARY, J.J., M. SHAFF, B.J. BUFFY and L.H. KYLE: New Eng. J. Med., 257: 435, (1957).
- 9) HOWITT, G. and D.J. ROWLANDS: Am. Heart. J., 73: 282, (1967).
- 10) THEILEN, E.D. and W.R. WILSON: J. appl. Physiol, 22: 207, (1967).
- 11) SCHNECKLOTH, R.E., G.S. KURLAND and A.S. FREED-

- BERG : Metabolism, 2 : 546, (1953). 12) SVEDMYR, N. : Acta. physiol. scand, 66 : 257, (1966). 13) WURTMAN, R.J., I.J. KOFIN and J. AXELROD : Endocrinology, 73 : 63, (1963) 14) BUCCINO, R.A., J.F. SPANN., P.E. POOL., E.H. SONNENBLICK and E. BRAUNWALD : J. clin. Invest, 46 : 1669, (1967). 15) HORN BROOK, K.R. and T.M. BRODY : J. Pharmacol. Exptl. Therap, 140 : 295, (1963). 16) MAYER, S.E., M. de V. COTTEN and N.C. MORAN : J. Pharmacol. Exptl. Therap, 139 : 275, (1963). 17) WOLLENBERGER, A., E.G. KRAUSE and L. MACHO : Nature, 201 : 789, (1964). 18) HESS, M.E. and J. SHANFELD : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 148 : 290, (1965). 19) HAUGAARD, N., M. E. HESS., J. SHANFELD, G. INESI and W. R. KUKOVETZ : J.Pharmacol. Exptl. Therap., 131 : 137, (1961). 20) HESS, M.E., J. SHANFELD and N. HAUGAARD : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 131 : 143, (1961). 21) MOON, R.C. and C.W. TURNER : Proc. Soc. exp. Biol., 100 : 679, (1959). 22) BIERWAGER, M.E. and D.L. SMITH : Proc. Soc. exp. Biol., 100 : 108, (1959). 23) MAYER, S.W., F.H. KELLY and M.E. MORTON : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 117 : 197, (1956). 24) LEDUC, J., R. DUBREUIL and A. D'IORIO : Canad. J. Biochem. Physiol., 33 : 283, (1955). 25) GOODKIND, M.J., D.H. FRAM and M. ROBERTS : Am. J. Physiol., 201 : 1049, (1961). 26) BURSTEIN, J., N.T. KAERKI and A. TELKKAE : Ann. Med. Exptl. Biol. Fenn., 42 : 128, (1964). 27) HOP SU, V.K. : Ann. Med. Exptl. Biol. Fenn., 38 : 432, (1960). 28) PEKKARINEN, A., M. KOIRUSALO and K. PYÖRALA : Acta. Endocr., 6 : 233, (1951). 29) FRÄNKO, O. : Acta. Anatomica, 16 : Suppl 17, (1952). 30) D'IORIO, A. and G.W.E. PLAUT : Arch. Biochem. Biophys., 41 : 153, (1952). 31) HESS, M.E. and J. SHANFELD : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 148 : 290, (1965) 32) HORN BROOK, K.R. and T.M. BRODY : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 140 : 295, (1963). 33) HORN BROOK, K.R. : Biochem. Pharmacol., 14 : 425, (1965). 34) MAYER, S.E. and N.C. MORAN : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 129 : 271, (1960). 35) BELFORD, J. and M. R. FEINLEIB : Biochem. Pharmacol., 6 : 189, (1961). 36) BLOOM, W.L. and J.A. RUSSEL : Am. J. Physiol., 183 : 356, (1955). 37) FLEMING, W.W. and A.O. KENNY : Brit. J. Pharmacol., 22 : 267, (1964). 38) HAUGAARD, N. : Nature, 197 : 1072, (1963). 39) ØYE, I. : Acta. Physiol. Scand., 65 : 251, (1965). 40) DRUMMOND, G.I., J.R.E. VARADARES and L. DUNCAN : Proc. Soc.exp. Biol., 117 : 307, (1964). 41) RAAB, W. : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 82 : 330, (1944). 42) AHLQUIST, R.P. : Am. J. Physiol., 153 : 586, (1948). 43) POWELL, C.E. and I.H. SLATER : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 122 : 480, (1958). 44) BLACK, J.W. and J.S. STEPHANSON : Lancet, II : 311, (1962). 45) BLACK, J.W. : Lancet, I : 1080, (1964). 46) CLAASSEN, V. and E.L. NOACH : Arch. Int. Pharmacodyn., 126 : 332, (1960). 47) MAYER, S.E., N.C. MORAN and J. FAIN : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 134 : 18, (1961). 48) MCCUTCHEON, R.S. : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 136 : 209, (1962). 49) 未発表データ.