Effects of Pentobarbital and Dinitrophenol on Oxygen Consumption in Hypothyroid and Hyperthyroid Rats

Masashi KURAHASHI

Department of Physiology, Tokyo College of Pharmacy, Tokyo, Japan

Thyroid hormones stimulate the basal metabolic rate, and pentobarbital blocks the calorogenesis of thyroid hormones. These findings suggest that there is an interrelation between thyroid hormones and the sympathetic nerve systems. On the other hand thyroid hormones potentiate 2, 4-dinitrophenol (DNP)-induced calorogenesis, then this investigation was undertaken to ascertain that thyroid hormones potentiate DNP-induced caloigenesis, and to clarify the effects of pentobarbital on DNP-induced calorogenesis in hypothyroid and hyperthyroid rats.

Materials and Method

Adult male rats (Wister strain) weighing between 250 g and 300 g were used in this investigation. Hypothyroidism was produced by surgical thyroidectomy. Rats subjected to thyroidectomy were used for experiemnts more than 20 days after the operation. Hyperthyroidism was produced by an intraperitoneal injection of thyroxine, 100 μ g/100 g body wt, for 5 days. Pentobarbital, 5 mg/100 g body wt, was injected intraperitoneally DNP 0.5–2.0 mg/100 g body wt, was injected intraperitoneally. Oxygen consumption was measured by a closed-circuit method for an hour, just before the rats were injected and between 8 and 28 min. after injection pentobarbital, between 0 and 180 after injection DNP.

Results and Discussions

Thyroxine potentiated DNP-induced calorigenesis, on the other hand thyroidectomy diminished DNP-induced calorigenesis. Pentobarbital blocked the calorogenesis and the potentiation of DNP-induced calorigenesis of thyroxine. In thyroidectomized rats, pentobarbital had little effect on DNP-induced calorigenesis.

From the results shown above, it is assumed that a part of calorigenesis and potemtiation of DNP-induced calorigenesis of thyroid hormones, depend on the sympathetic nerve system.

(See pp. 800~803)

甲状腺及びチロキシン投与ラットの酸素消費量に対する ペントバルビタール及びジニトロフェノールの効果

東京薬科大学生理学教室

倉 橋 昌 司

(昭和45年3月16日受付)

甲状腺及びチロキシン投与ラットの酸素消費量に対するジニトロフェノール及びペントバルビタールとジニトロフェノールの効果を検討した。甲状腺状態が高いほど、ジニトロフェノール感受性は高かった。ペントバルビタール前処置は甲状腺群において、ジニトロフェノール感受性に変化を見なかったが、チロキシン投与群において、明らかな感受性の低下を見た。

I. 緒 言

甲状腺ホルモンは uncoupler 2, 4. ジニトロフェノール (以下, DNP と略す) の酸素消費量に対する感受性を増加させる^{1)~6)}。また交感神経遮断剤 *Dibenzylamine*⁶⁾, *Guanethidine*⁷⁾等は甲状腺ホルモンによる酸素消費量の増加を抑える。以上の報告は、甲状腺ホルモンの酸素消費量に対する作用におけるミトコンドリアと交感神経系の関係を示唆する。また中枢麻酔薬のペントバルビタールにも交感神経遮断剤同様の効果が認められた⁸⁾。そこで甲状腺ホルモンの DNP 感受性増加作用を確かめ、その作用機序を明らかにする目的で、甲状腺及びチロキシン投与ラットを用い、その酸素消費量に対する DNP 及びペントバルビタールと DNP の効果を検討し、知見を得たので報告する。

II. 実験材料及び方法

実験動物は、雄性 Wistar 系アルビノラット、体重 250~300 g のものを用いた。甲状腺摘出は、体重が 100~130 g 前後の時に、外科的に行ない、摘出後20日以上経過したものを用いた。チロキシン投与群は L-チロキシンナトリウムを 100 μ g/100g 体重を5回連日腹腔内注射したものを用いた。ペントバルビタールは 5 mg/100g 体重を腹腔内注射を行なった。DNP は水酸化ナトリウムにて中和し、0.5~2.0mg/100g 体重を腹腔内注射を行なった。実験2において、DNP はペントバルビタール投与30分後に投与した。酸素消費量は自作閉鎖式酸素消費量測定装置を用い、正常時は27℃において1時間、ペントバルビタール投与時は投与8分後より20分間、DNP 投与時は投与直後より5分毎に3時間測定した。

III. 実験 結 果

1. DNP の酸素消費量に対する効果 (Table 1, Fig. 1 (a)(b)(c))

DNP 投与による酸素消費量の増加を正常時の酸素消費量に対するパーセントで表わしたものを感受性として表わした。DNP 投与量が 5 mg/kg の場合は DNP 感受性の最高値は甲状腺状態により差がなかったが、甲状腺群では最高値を示した後、急速な感受性の低下を見た。DNP 投与量が 10mg/kg の場合は甲状腺状態が高いほど感受性は高く、甲状腺群とチロキシン投与群では有意な感受性の差を見た。DNP 投与量が 20mg/kg の場合はコントロール群と甲状腺群において有意な感受性の差を見たが、チロキシン投与群においては DNP 投与量が大量のため最大の感受性を示す以前に死亡した。

2. ペントバルビタールと DNP の酸素消費量に対する効果 (Fig. 2)

ペントバルビタール投与による酸素消費量の低下は、チロキシン投与群で最も大きく、甲摘群、コントロール群であることが確認された。DNP 投与量は甲状腺状態により DNP 感受性は明らかな差のできるように甲摘およびコントロール群においては 20mg/kg を用いたが、チロキシン投与群においてはその薬用量では最大感受性を示す以前に死亡するため、10mg/kg を用いた。甲摘群ではペントバルビタールの前処置が DNP 感受性にほとんど効果がないのに比べ、チロキシン投与群では明らかな感受性の低下を見た。

Table 1. Oxygen consumption and DNP-induced calorigenesis in hypothyroid, normal and hyperthyroid rats

Dose mg/kg	Thyroid State	N	oxygen consumption (l/hr/kg ^{3/4})	DNP-induced calorigenesis %
5	Hypothyroid	4	1.04±0.04	22.0± 6.8
	Normal	4	1.39±0.09	33.1± 4.2
	Hyperthyroid	4	1.67±0.08	25.6± 4.9
10	Hypothyroid	4	0.93±0.05	27.6± 5.9
	Normal	4	1.34±0.04	43.2±10.1
	Hyperthyroid	4 (1 ^a)	1.85±0.05	64.3±11.2
20	Hypothyroid	4	1.02±0.06	64.6±15.3
	Normal	4 (3 ^b)	1.49±0.12	111.3±19.7
	Hyperthyroid	4 (4 ^c)	1.99±0.06	71.2±10.3

Each group describes the average value of four rats (Mean values±Standard error)

a. Died with in 60min. b. Died with in 120min. c. Died with in 15min.

Fig. 1. Effects of DNP on oxygen consumption in hypothyroid, normal and hyperthyroid rats

Fig. 2. Effects of pentobarbital and DNP on oxygen consumption in hypothyroid, normal and hyperthyroid rats

Each group describes the average values of four rats

IV. 考 察

甲状腺ホルモンによる DNP 感受性増加の作用機序について, Hoch⁴⁾ は甲状腺ホルモンの作用として, 蛋白合成によるミトコンドリア電子伝達成分の増加だけ考えたものでは^{9)~12)}, DNP はすべてのミトコンドリアに同様に作用するので, 呼吸調節を低下させ, 酸素消費量を増加させる割合に変化はないと述べてい

る。さらに Hoch はチロキシンが血漿蛋白と結合し, free DNP を増加させる可能性¹³⁾¹⁴⁾, チロキシンが DNP の分野を抑制する可能性も否定し, 甲状腺ホルモンはミトコンドリアに直接作用し, 永久的な変化を起し, DNP に対する感受性を高めるものと主張している¹⁵⁾。肝ミトコンドリアは DNP 投与後数分で最も呼吸調節が低下し, 投与後30分ではほとんど完全に正常状態に戻ると報告されているが¹⁶⁾, whole animal における酸素消費量の増加は DNP 投与後15~30分で最大となり, 以後徐々に低下した。これは DNP の作用部位として, 骨格筋の重要性を示唆する。DNP による酸素消費量の増加は甲摘群においても見られること, DNP 投与量が低い時は甲状腺状態により感受性の差が見られなかつたこと, DNP 投与量が高い時は甲状腺状態により感受性の差が見られたことは, DNP の酸素消費量増加作用に甲状腺ホルモンが関与するものと, 甲状腺ホルモンを必要としないものの二つの機序があることが推定される。ペントバルビタールは骨格筋が重要と考えられる交感神経系を介した熱産生機構を遮断するが⁸⁾, 甲状腺ホルモンによる DNP 感受性増加をも押えた。以上のことから, 甲状腺ホルモンが関与する熱産生機構は交感神経系により活性化されるが, さらにその部位を DNP が活性化するものと考えられる。

本論文要旨は, 第43回日本内分泌学会総会に於て発表した。

文 献

- 1) Hoch, F.L. : *Physiol. Rev.*, 42 : 605, (1962).
- 2) Aivall, N. : *Skand. Arch. Physiol., Suppl.* 72 : 1, (1936).
- 3) Hoch, F.L. : *Fed. Proc.*, 23 : 433, (1964).
- 4) Hoch, F.L. : *Endocrinology*, 76 : 335, (1965).
- 5) Hoch, F.L. : *Endocrinology*, 77 : 991, (1965).
- 6) Ramey, E.R., Bernstein, H. & Goldstein, M.S. : *Fed. Proc.*, 14 : 118, (1955).
- 7) Gaffney, T.E. & Braunwald, E. : *J. Clin. Invest.*, 40 : J. Clin. Invest., 40 : 1040, (1961).
- 8) 倉橋昌司 : *日内分泌誌*, 46 : 796 (1970).
- 9) Tata, J.R. : *Nature*, 197 : 1167, (1963).
- 10) Weiss, W.P., & L. Sokoioff : *Science*, 140 : 1324, (1963).
- 11) Ernster, L., & R. Luft : *Advances Metabol. Dis.*, 1 : 95, (1964).
- 12) Tata, J.R., L. Ernster, O. Lindberg, E. Arrhenius, S. Pedersen, & R. Hedman : *Biochem. J.*, 86 : 408, (1963).
- 13) Osorio, C. : *J. Physiol.* 163 : 151, (1962).
- 14) Hershman, J.M. : *Endocrinology*, 72 : 799, (1963).
- 15) Hoch, F.L. : *Arch. Biochem. Bio phys.*, 124 : 248, (1968).