第 18 回 日本臨床薬理学会 1997 年 12 月 11~12 日 東京

ニワトリ胚を用いた甲状腺機能低下症モデルに関する研究

杉 山 隆*¹ 斉 藤 嘉 鶴*² 島 田 英 世*^{1,2}
 島 田 恵*²

目的

前回、ニワトリ胚に適量の thyroxine を投与すると甲状腺機能亢進症の所見を示して頻脈となり、このモデルに digoxine を負荷すると徐脈となった。しかし、digoxine 単独処置に比較して心拍数の低下の程度は少なく、心臓に対する影響はヒトの場合と同様に感受性が低下したことを報告した。今回、ニワトリ胚に thiamazole を処置して甲状腺機能低下症モデルの作製を試み、さらこのモデルを用いて強心薬に対する反応性も観察し、ニワトリ胚の病態モデルとしての有用性を検討した。

実験材料と実験方法

白色レグホン種の卵令 9 日目の受精卵を用い、thiamazole 0.6~6 mg /0.2ml/卵を卵白内投与した。卵令 16 日目に麻酔薬 (urethane と α -chloralose の混合液) の 0.1 ml /卵を気室内に投与し、従来の方法¹⁾を用いて心電図波形を記録し、R-R 間隔より心拍数を算出した。次いで、甲状腺、心臓、肝臓を摘出し、重量を測定した。摘出器官は 10%ホルマリン緩衝液

にて固定後、H E 染色を施して光学的顕微鏡観察を行った。さらに、卵令 9 日目に thiamazole 1.2 及び 2.4 mg を処置した卵令 16 日目の受精卵に digoxin 25 μ g/卵を気室内に投与し、その心拍数に及ぼす影響を観察した。

実験結果

ニワトリ胚の生存率は thiamazole の用量を増すごとに低下し、2.4 mg, 4.8 mg, 6 mg ではそれぞれ 88.9, 66.7, 12.5% の

Fig.1 Changes in body, thyroid weights and its ratio in chick embryos treated with thiamazole

Mean $\pm$ S.E. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

*¹ 北里大学薬学部臨床薬学病態解析部門

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

*² 北里研究所病院

Fig.2 Bradycardia in chick embryos treated with thiamazole

Thiamazole was injected into the albumen of egg on the 9th day of incubation and ECG was recorded on the 16th day of incubation.

生存率であった。生存胚の体重は用量依存的に減少した。thiamazole 1.2 mg 以上の投与により甲状腺の湿重量及び相対重量とも有意に増加し(Fig.1)、組織学的観察では甲状腺の濾胞上皮細胞は肥大し、コロイドは少なく全体に濾胞は発育不良であった。心臓および肝臓の肉眼及び病理学的観察では対照群と差を示さなかった。また thiamazole 投与群の心拍数は徐脈の傾向にあった(Fig.2)。Thiamazole 1.2 mg/卵以上の投与によりニワトリ胚甲状腺は機能低下症の所見を示した。甲状腺機能低下症を呈したニワトリ胚に digoxin 25 μ g/卵を負荷したところ、digoxin 単独処置と比較してより徐脈となり、感受性は高められた。

結論

ニワトリ胚における甲状腺機能低下症及び亢進症モデルは生理学および組織学的所見より哺乳動物と同様の傾向を示したことから、代替実験動物として循環器系作用薬の予測に応用することの可能性が示唆された。

1) T. Sugiyama, et al., Toxicol. Appl.

Pharmacol., 138:262-267, 1996.