

# Neural Regulation in Acute Changes of Thyroid Hormone Secretions under Various Fuel Supplies

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8493">http://hdl.handle.net/2297/8493</a>

## 生体へのエネルギー供給変動に対する甲状腺ホルモン 分泌応答：自律神経系による分泌調節

金沢大学医学部内科学第二講座（主任：竹田亮祐教授）

藤井 寿美枝

種々のエネルギー供給状態において甲状腺ホルモン濃度が変化することが示唆されている。まず第1に、このホルモン濃度変動に甲状腺交感神経遠心性機構がどのように関与しているかを知るために、著者は以下の実験を行った。上頸神経節切除術施行 (superior cervical ganglionectomy, SCGX) 群と SCGX の偽手術施行群を作製し、術後14日目に以下3種のエネルギー修飾グループに分類した (n=18 または 20)。結果は、以下の様であった。1) 自由摂食グループでは、体重、液性因子 [血漿グルコース濃度 (plasma glucose, PG), ヘマトクリット, 血中遊離脂肪酸濃度, 血中甲状腺刺激ホルモン濃度, 血中リパーゼ・トリヨードサイロニン濃度], および血中各甲状腺ホルモン [遊離サイロキシン (free thyroxine, fT<sub>4</sub>), サイロキシン (thyroxine, T<sub>4</sub>), 遊離トリヨードサイロニン (free triiodothyronine, fT<sub>3</sub>) およびトリヨードサイロニン (triiodothyronine, T<sub>3</sub>)] 濃度には両群間で有意差はなかった。2) 18時間の絶食グループでは、血中甲状腺ホルモン濃度は、両群共、自由摂食グループに比し有意に低値であった。そして、SCGX 群の体重および血中甲状腺ホルモン濃度は、偽手術群に比し有意に低値であった (p<0.005)。一方、両群間で、液性因子には有意差はなかった。3) 18時間の絶食状態に引き続いてグルコース (2.5g/kg・体重) を胃管にて投与し3時間経過した (3 hr after post-fasting glucose repletion, PFGR-3) グループでは、SCGX 群では血中 fT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub> および T<sub>3</sub> 濃度は絶食グループに比し有意に大きく高値であった (p<0.005)。一方、偽手術群では有意差はなかった。また SCGX 群の血中 fT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub> および T<sub>3</sub> 濃度は偽手術群に比し有意に高値であった。再び、両群において液性因子には有意差はなかった。4) PFGR-3 時の血中甲状腺ホルモン・レベルと絶食による体重減少度との間には、SCGX 群において有意の正の相関 (p<0.001) があり、偽手術群では有意の負の相関 (p<0.001) があった。5) さらに、麻酔下、正常ラットにおいて SCG からの甲状腺枝への遠心性電気活動と、レーザードップラ血流計を用いて甲状腺血流量を同時測定した。18時間の絶食後にグルコース (2.5g/kg・体重) を腹腔内に投与すると3時間後、電気活動は投与前の2倍に増加し、甲状腺血流量は60%に減少した。第2には、肝門脈領域にはグルコレセプターが存在することがいわれているが、迷走神経肝臓枝の求心性機構が、種々のエネルギー供給下の甲状腺ホルモン濃度変動に関与するか否かを検討した。迷走神経肝臓枝切断術施行 (hepatic vagotomy, HVX) 群と HVX の偽手術施行群を作製し、術後14日目に以下の4種のエネルギー修飾グループに分類した (n=16)。結果は以下の様であった。1) 自由摂食グループでは両群とも体重、液性因子、および血中甲状腺ホルモン濃度には有意差はなかった。2) 18時間の絶食グループでは両群共に血中甲状腺ホルモン濃度は、自由摂食グループに比し有意に低値であった。そして HVX 群の体重および血中 fT<sub>3</sub>, T<sub>3</sub> 濃度は偽手術群に比し、有意に低値であった。一方、両群間で液性因子には有意差はなかった。3) 18時間の絶食状態に引き続いてグルコース (2.5g/kg・体重) を胃管にて投与し、3時間経過 (PFGR-3)、5時間経過 (5 hr after post-fasting glucose repletion, PFGR-5) した両グループでは、HVX 群の甲状腺ホルモン濃度は絶食時に比し有意に大きく低値であった。一方、偽手術群の甲状腺ホルモン濃度には有意差はなかった。さらに、PFGR-3 および PFGR-5 状態では、HVX 群の甲状腺ホルモン濃度は偽手術群に比し、有意に大きく低値であり、液性因子は両群間で有意差はなかった。以上の結果より、種々の急性のエネルギー供給下での甲状腺ホルモン濃度変動には、神経性調節機構が存在し、迷走神経肝臓枝の求心性入力機構と甲状腺交感神経遠心性機構が存在することが示唆された。

**Key words** thyroid sympathetic nerve, hepatic vagal nerve, post-fasting oral glucose repletion, thyroid sympathetic impulses, thyroid blood flow

甲状腺ホルモン分泌は、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) とその視床下部性調節、血中ヨード濃度による自律性調節 (autoregulation), 外気温などによる環境因子、さらに甲状腺の自律神経による調節、などの影響下

にある。すなわち、甲状腺には液性因子と神経性因子が作用し、そのホルモン分泌を支配することになる。

一方、甲状腺ホルモン、サイロキシン (thyroxine, T<sub>4</sub>) とトリヨードサイロニン (triiodothyronine, T<sub>3</sub>) の血中濃度は甲状腺

平成5年11月17日受付, 平成5年12月13日受理

Abbreviations: BW, body weight; DMV, dorsal motor vagal nucleus; fT<sub>3</sub>, free T<sub>3</sub>; fT<sub>4</sub>, free T<sub>4</sub>; Ht, hematocrit; HVX, hepatic vagotomy; LHA, lateral hypothalamic area; NEFA, nonesterified fatty acids; NPY, neuropeptide Y; NTI, nonthyroidal illness; NTS, nucleus tractus solitarius; PFGR, post-fasting glucose repletion; PG, plasma glucose; PHI, peptide histidine isoleucine; RIA, radioimmunoassay; rT<sub>3</sub>, reverse T<sub>3</sub>;

からの分泌のみならず、甲状腺ホルモン結合蛋白 [サイロキシン結合グロブリン (thyroxine-binding globulin, TBG) とサイロキシン結合プレアルブミン (thyroxine-binding prealbumin, TBPA)] の血中濃度、およびそれらと  $T_4$ ,  $T_3$  との結合状態、組織内分布、脱ヨード化および非脱ヨード化代謝、などの因子により影響される。これら因子が変動する代表的な病態として、血中甲状腺ホルモン濃度異常を招来する、非甲状腺疾患 (nonthyroidal illness, NTI) がある。NTI においては血中  $T_3$  濃度低下 (低  $T_3$  症候群) を来すことが多いが、さらに重篤になると血中  $T_4$  濃度も減少する。NTI は、外傷、敗血症、悪性腫瘍、熱性疾患、低栄養など多岐にわたるが、生理的に近い状況としては絶食時に見られる血中甲状腺ホルモン・レベル変動が NTI 時のそれに匹敵する。そして、この NTI 時にみられる病態において、甲状腺の自律神経系のはたす役割に関しては全く報告がない。

絶食により熱源平衡を負にすると、1)  $T_4$  の産生と分泌の低下、2)  $T_4$ ,  $T_3$  の代謝清掃率 (metabolic clearance rate, MCR) の低下、3) 甲状腺ホルモン結合蛋白 (TBG および TBPA) の減少のみならずそれらとホルモンの結合を阻害する物質 (遊離脂肪酸または他の脂肪酸) の増加、4) 5'-脱ヨード酵素活性の低下による  $T_4$  から  $T_3$  への転換の減少とリバース・トリヨードサイロニン (reverse  $T_3$ ,  $rT_3$ ) の 5'-脱ヨード反応の低下、とにより血中  $T_3$  低下と  $rT_3$  上昇が生じる。さらに、下垂体-甲状腺系では、血中 TSH レベルの不変または減少と、同時に甲状腺刺激ホルモン遊離ホルモン (thyrotropin releasing hormone, TRH) に対する TSH 反応が低下することも知られている<sup>1)</sup>。最も興味深いのは、絶食による血中  $T_4$  および  $T_3$  低値は、引き続いてグルコース投与 (post-fasting glucose repletion, PFGR) を行うとは正されることである。しかもこの正は、PFGR が経静脈的ではなく経口的になされた時のみ<sup>2)-8)</sup>に、認められる。

さて、甲状腺には自律神経系遠心性線維 (ノルアドレナリン系、アセチルコリン系、ペプチド系) が分布し、組織学的にこれら神経終末は濾胞細胞に近接して存在することが知られている<sup>9)-11)</sup>。ノルアドレナリン系線維は、上頸神経節由来の交感神経節後線維であり、甲状腺の血管のみならず濾胞細胞周囲に終わっている<sup>9)-11)</sup>。アセチルコリン系線維は、迷走神経の上喉頭神経および下喉頭神経 (反回神経由来) として甲状腺内動脈壁や甲状腺濾胞に存在する<sup>12)-13)</sup>。ペプチド含有線維は、ノルアドレナリン系とアセチルコリン系のいずれの神経にも存在する。ノルアドレナリン系線維にはニューロペプチド Y (neuropeptide Y, NPY)、ペプチドヒスチジンイソロイシン (peptide histidine isoleucine, PHI) が、アセチルコリン系線維には血管作用性小腸ペプチド (vasoactive intestinal peptide, VIP) が、第一次知覚線維にはサブスタンス P (substance P)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene related peptide, CGRP) が、存在することが知られている<sup>14)-15)</sup>。

上述の甲状腺自律神経が直接甲状腺機能に及ぼす影響の検討はかなり以前より行われてきた。しかし、それらの結果からは必ずしも一定の見解が得られていない。即ち甲状腺交感神経系

については、頸部交感神経を電気刺激すると、甲状腺濾胞細胞よりの  $T_4$  放出と<sup>16)</sup>、濾胞細胞でのコロイド生成や、甲状腺血流量の減少<sup>17)</sup>、<sup>125</sup>I 標識甲状腺からの甲状腺静脈血中 <sup>125</sup>I 放出<sup>18)</sup> が見られる。甲状腺交感神経系の除神経 (上頸神経節切除) を行うと、血中甲状腺ホルモン濃度は上昇、不変、低下するとの様々の報告があり、甲状腺血流量 (<sup>86</sup>Rb カプセル法) は減少する<sup>19)-20)</sup> とされている。カテコールアミンを全身および局所に投与すると、血中甲状腺ホルモン・レベルは増加<sup>21)-22)</sup>、不変<sup>23)-24)</sup>、減少<sup>25)-27)</sup> するとのいろいろの報告がある。化学的に交感神経機能を障害する目的で 6-水酸化ドーパミン (6-OH dopamine) を全身注入すると、濾胞細胞でのコロイド分泌抑制と、<sup>125</sup>I または <sup>125</sup>I 標識甲状腺よりの放射性物質の放出の低下をみる<sup>28)</sup>。以上述べた如く、交感神経系は甲状腺ホルモン分泌を刺激する一方で、甲状腺血流を減少させるとの成績が多いが、その解釈には慎重でなければならない。なぜなら従来の研究は、甲状腺ホルモン合成分泌を組織化学的にのみならず、甲状腺ホルモン放出を間接的 (放射性ヨード放出量の測定) に評価したり、アドレナリン、ノルアドレナリンや 6-水酸化ドーパミンの投与 (それらは直接に甲状腺に働く以外に、他の内分泌臓器を介して間接的に血中甲状腺ホルモン濃度に作用する可能性がある) を行っているからである。第 2 に頸部副交感神経については、頸部迷走神経を電気刺激すると、甲状腺血流量と血中 VIP 濃度の増加をみるも<sup>29)</sup>、血中甲状腺ホルモン濃度は不変<sup>17)</sup> または増加する<sup>30)</sup> とされている。甲状腺副交感神経の除神経により、血中  $T_4$  濃度の減少と<sup>31)</sup>、形態学的な甲状腺濾胞細胞の変性<sup>32)</sup> が知られている。また、アセチルコリンを注入すると、TSH 作用に拮抗し<sup>33)</sup>、アトロピンを甲状腺動脈内に注入すると、甲状腺血流量と甲状腺静脈中の VIP 濃度は減少する<sup>34)</sup> とされている。結局、副交感神経は、甲状腺ホルモン分泌の刺激と甲状腺血流を増加させるとの成績が多いが、これもまた確立した見解とはみなしがたい。第 3 のペプチド含有神経系については、VIP<sup>35)</sup>、PHI<sup>36)</sup> は甲状腺血流量を増加、NPY は減少<sup>37)</sup> するとされている。甲状腺ホルモン分泌については、ソマトスタチン<sup>38)</sup> は減少、VIP<sup>39)-40)</sup>、PHI<sup>41)</sup>、NPY<sup>42)</sup>、サブスタンス P<sup>43)</sup> は増加すると報告されている。しかしながら、これらのペプチドが生理的状況下で甲状腺ホルモン放出にどのような役割を果たしているかについては殆ど解明されていない。

絶食時の甲状腺ホルモン変動は、前述の如く、経口的エネルギー補給によってのみは正される。このような観点よりみると、Russek らにより行動学的に<sup>44)</sup>、Nijima により電気生理学的に証明された肝門脈内グルコレセプターの存在とその情報を伝える迷走神経肝臓枝の求心性線維活動<sup>45)</sup> の役割が注目される。そこで著者はこのエネルギー供給変動時の甲状腺ホルモン濃度変化への神経機構の関与に興味をもった。即ち、無麻酔、無拘束ラットにおいて、エネルギー供給が正から負に、さらに負から正に変化した際の、甲状腺ホルモン濃度変動に関する、求心性情報経路として肝門脈域迷走神経に、遠心性情報経路として頸部交感神経に注目した。その結果、エネルギー供給変動時の甲状腺ホルモン分泌調節には、液性因子である TSH や甲状腺ホルモン結合阻害物質を介さない甲状腺交感神経遠心性機

SCGX, superior cervical ganglionectomy; SHAM, sham operation;  $T_3$ , triiodothyronine;  $T_4$ , thyroxine; TBG, thyroxine-binding globulin; TBPA, thyroxine-binding prealbumin; TSH, thyroid stimulating hormone; VIP, vasoactive intestinal peptide; VMH, ventromedial hypothalamic nucleus

構と肝臓における迷走神経求心性機構が関与する新しい事実を見出したので報告する。

### 対象および方法

#### 1. 実験方法

##### 1. 実験動物飼育と実験前・中の処置

体重 180g~200g のウイスター (Wistar) 系雄ラット (Slc) を、以下各実験系毎に一括購入し、明暗調節下 (明; 08:00~20:00) に、空調飼育室 (室温 23±2°C, 湿度 55±5%) にて一週間普通食 (ヨード含量は 0.93ppm/100g) にて飼育した。各実験系内のサブグループ設定はラットの無作為抽出によった。

甲状腺の交感神経支配の解剖学的修飾として、Cardinali らの方法<sup>46)</sup> に基づく両側上頸神経節切除術 (superior cervical ganglionectomy, SCGX) を、ペントバルビタール麻酔 (45mg/kg・体重) 下に施行した。また、迷走神経肝臓枝の解剖学的修飾として Lee らの方法<sup>47)</sup> に基づく、肝臓からの求心性線維の主幹である迷走神経肝臓枝切断術 (hepatic vagotomy, HVX) を同じくペントバルビタール麻酔下施行した。なお、SCGX および HVX の完全性は実験終了後全て剖検にて確認した。

甲状腺交感神経電気活動の測定に際しては、体重約 250g~300g のウイスター系雄ラット (Slc) (n=10) を用い、ウレタン (urethane) (700mg/kg・体重) およびアルファクロロローゼ ( $\alpha$ -chloralose) (70mg/kg・体重) を腹腔内に投与し麻酔した。その後気管内挿管を行い、直腸温はヒータリングパッドを用いて 38±0.1°C に維持した。両側大腿動脈にはポリエチレンカテーテル PE60 (NBD, Parsippany, U.S.A.) を挿入した。カテーテルの一方は採血用に、他方は直接血圧連続測定用とした。

##### 2. 採血方法および検体の保存

断頭法、またはカテーテル法にて採血し、エチレンジアミンテトラ酢酸ナトリウム塩 (ethylenediamine-tetraacetic acid disodium salt, EDTA-2Na) を加えた試験管に血液を移し、速やかに遠心分離し、血漿は測定時まで -20°C に保存した。

#### II. 甲状腺交感神経機構とエネルギー供給変動時の甲状腺ホルモン濃度に関する実験系の設定

##### 1. 両側上頸交感神経節切除および偽手術ラットにおけるエネルギー供給の修飾

SCGX ラットと、その偽手術を施行したラットを対象に、いずれも全身状態、飲食の良好なことを確認の上、術後14日目に以下のエネルギー供給の修飾を行った。即ち、以下の3グループを設けた。

1) 自由摂食グループ (ad lib.): 自由摂食状態で断頭採血 (偽手術群, SCGX 群とも n=20), 2) 絶食グループ (fasting): 前日 18:00 から18時間の絶食状態で採血 (偽手術群 n=18, SCGX 群 n=20), 3) グルコース投与グループ (3 hr after post-fasting glucose repletion, PFGR-3): 絶食グループと同様の18時間の絶食に引き続き、12:00 からグルコース投与を開始し、3時間目に採血 (偽手術群, SCGX 群とも n=18)。その際、グルコース投与量は 2.5g/kg・体重とし、予め約38°C に保温した50%グルコース溶液 (約 0.6ml 溶液/匹) を用い、12:00 より90分間隔で胃管にて2回等分割投与し、15:00 に採血した。

以上、3グループの他に、偽手術群についてはより長時間 (48時間) 絶食時と、それに引き続く前述のグルコース投与をも

行った (各グループとも n=18)。

##### 2. 正常ラットにおける PFGR 時の甲状腺交感神経の遠心性電気活動および甲状腺血流量の測定

一般に内分泌腺からのホルモン放出量は、局所静脈におけるホルモン濃度と血流量とにより算出される。そこでグルコース投与後の甲状腺交感神経活動と甲状腺血流量を測定した。

この群のグルコース投与は18時間絶食ラットを用い、2.5g/kg・体重のグルコースを5%溶液 (38°C に加温) として、0分と90分に2等分割し、予め挿入したポリエチレンカテーテルを介し腹腔内に投与した (約 7.5ml/匹)。グルコース測定用に -15, 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 分に 200 $\mu$ l ずつ動脈血を採血し、その都度同量の生理食塩水 (約38°C) で体液補充を行った。

甲状腺交感神経の電気活動測定は、Nijjima らの既報の方法<sup>48)</sup> により実施した。即ち、上頸神経節由来の甲状腺に分布する交感神経枝を剝離切断し、その遠心端の電気活動を磁気テープに連続記録した。各時点のインパルス数は、5秒間毎のインパルスを連続10回 (50秒間) 算定、その平均値で表示した。

甲状腺血流量は、レーザードブラ血流計 LBF-III (バイオメデカルサイエンス, 東京) を用いて、電気活動記録と対側甲状腺葉においてニードル型センサー LFN-50 (径 450 $\mu$ m) を甲状腺の表面から約 0.5mm の部位に刺入固定し、連続測定した [上記の血流計はヘリウム-ネオンレーザー光を送信ファイバーを介して被体に照射し、受信ファイバーに受光された反射光から平均血流量 (FLOW: ml/min/100g) を産出・表示する]。

#### III. 肝臓の迷走神経機構とエネルギー供給変動時の甲状腺ホルモン濃度に関する実験系の設定

##### 迷走神経肝臓枝切断およびその偽手術ラットにおけるエネルギー供給の修飾

HVX ラットと、HVX の偽手術を施行したラットを対象に、いずれも全身状態、飲食の良好なことを確認の上、術後14日目に以下のエネルギー供給の修飾を行った (II., 1. と同様)。さらにこの実験系では、HVX 群、偽手術群につきグルコース投与開始 5 時間後での検討 (5 hr after post-fasting glucose repletion, PFGR-5) も行った (ともに n=16, 両群それぞれ 4 グループを設けた)。

##### IV. 測定項目および測定方法

測定項目は、ヘマトクリット (hematocrit, Ht), 血漿グルコース濃度 (plasma glucose, PG), および遊離脂肪酸 (non-esterified fatty acids, NEFA), TSH, rT<sub>3</sub>, free T<sub>4</sub> (fT<sub>4</sub>), T<sub>4</sub>, free T<sub>3</sub> (fT<sub>3</sub>), および T<sub>3</sub> である。PG はグルコースオキシダーゼ法, NEFA は酵素法, TSH, rT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub> および T<sub>3</sub> はそれぞれ 2 抗体法ラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay, RIA) を用い、TSH は NIH 検定キット RP-1 (Bethesda, U.S.A.), rT<sub>3</sub> はダイナボット rT<sub>3</sub> キット (松戸), fT<sub>4</sub> はアマシャム fT<sub>4</sub> キット (Buckingham, U.K.), T<sub>4</sub> はダイナボット T<sub>4</sub> キット, fT<sub>3</sub> はアマシャム fT<sub>3</sub> キット, T<sub>3</sub> は RIA ビーズダイナボットを用いた。

##### V. 統計学的検討

成績は全て平均値±標準誤差 (S.E.M.) で表わし、二元配置分散分析法を用い検討した後、Friedman 検定を行った。

絶食前後における体重変化の程度と絶食状態および PFGR-3 状態での血中甲状腺ホルモンレベルの相関については、Spearman の順位相関分析を用いて検定した。即ち、各群で体重減少度 = [1 - (絶食後の体重/絶食前の体重)] × 100 を小さい順に、各血中甲状腺ホルモン濃度を低い順に配列し、統計

処理を行った。

成 績

1. 甲状腺交感神経機構のエネルギー供給変動に対する甲状腺ホルモン分泌応答に与える影響

1. 上頸交感神経節切除およびその偽手術ラットにおける、絶食および PFGR-3 状態での諸因子 (体重, ヘマトクリット, 血漿グルコース濃度, 遊離脂肪酸濃度, 甲状腺刺激ホルモン濃度) と血中甲状腺ホルモン濃度の変動

1) 自由摂食状態での諸因子と血中甲状腺ホルモン濃度 (表 1, 図 1)

表 1 に示す如く, 自由摂食状態では, 偽手術群と SCGX 群間で, 体重 (body weight, BW), Ht, 液性因子 (PG, NEFA, TSH, および  $rT_3$ ) には有意差をみなかった. この状況下で各甲状腺ホルモン濃度は, 偽手術群と SCGX 群においてそれぞれ,  $fT_4$  は  $3.6 \pm 0.1$  と  $3.7 \pm 0.2 \text{ ng/dl}$  を,  $T_4$  は  $6.0 \pm 0.2$  と  $6.1 \pm 0.2 \mu\text{g/dl}$  を,  $fT_3$  は  $1.7 \pm 0.2$  と  $1.9 \pm 0.1 \text{ pg/ml}$  を,  $T_3$  は  $0.75 \pm 0.04$  と  $0.8 \pm 0.07 \text{ ng/ml}$  を示した. これら甲状腺ホルモン・レベルは両群間で全て有意差を示さなかった.

2) 絶食状態での諸因子と血中甲状腺ホルモン濃度 (表 1, 図 1)

偽手術群では自由摂食状態に比較し, 18時間絶食後には

Table 1. Changes of body weight (BW), hematocrit (Ht), and levels of plasma glucose (PG), nonesterified fatty acids (NEFA), thyroid stimulating hormone (TSH) and reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) concentrations in ad lib., fasting, and PFGR-3 states in conscious rats with or without superior cervical ganglionectomy (SCGX)

Experimental condition <sup>a</sup>	Number of rats examined	BW (g)	Ht (%)	PG (mg/dl)	NEFA (mEq/l)	TSH (ng/ml)	$rT_3$ (pg/ml)
SHAM ad lib.	20	268 ± 3	43 ± 1	146 ± 2	1.23 ± 0.08	221.5 ± 19.0	53.9 ± 2.1
SHAM Fasting	18	244 ± 3 <sup>§</sup>	45 ± 2 <sup>§</sup>	80 ± 2 <sup>§</sup>	1.56 ± 0.15 <sup>§</sup>	215.2 ± 17.9	66.4 ± 8.3 <sup>§</sup>
SHAM PFGR-3	18	243 ± 4 <sup>§</sup>	45 ± 2 <sup>§</sup>	131 ± 3 <sup>§, #</sup>	1.37 ± 0.10 <sup>§</sup>	206.3 ± 17.3	38.4 ± 3.1 <sup>§, #</sup>
SCGX ad lib.	20	267 ± 3	43 ± 1	147 ± 2	1.22 ± 0.07	237.9 ± 22.7	55.1 ± 2.1
SCGX Fasting	20	224 ± 4 <sup>*, §</sup>	46 ± 1 <sup>§</sup>	79 ± 2 <sup>§</sup>	1.54 ± 0.09 <sup>§</sup>	206.8 ± 19.6	78.6 ± 8.9 <sup>§</sup>
SCGX PFGR-3	18	231 ± 3 <sup>*, §</sup>	45 ± 3 <sup>§</sup>	127 ± 3 <sup>§, #</sup>	1.36 ± 0.09 <sup>§</sup>	198.9 ± 16.5	45.2 ± 4.1 <sup>§, #</sup>

Values are expressed as the mean ± S.E.M.

a) SHAM, sham operation rats; SCGX, SCGX rats; ad lib., ad lib. fed; PFGR-3, 3 hr after post-fasting glucose repletion

\*p < 0.05 vs. SHAM rats, §p < 0.05 vs. ad lib. group, #p < 0.05 vs. fasting group.

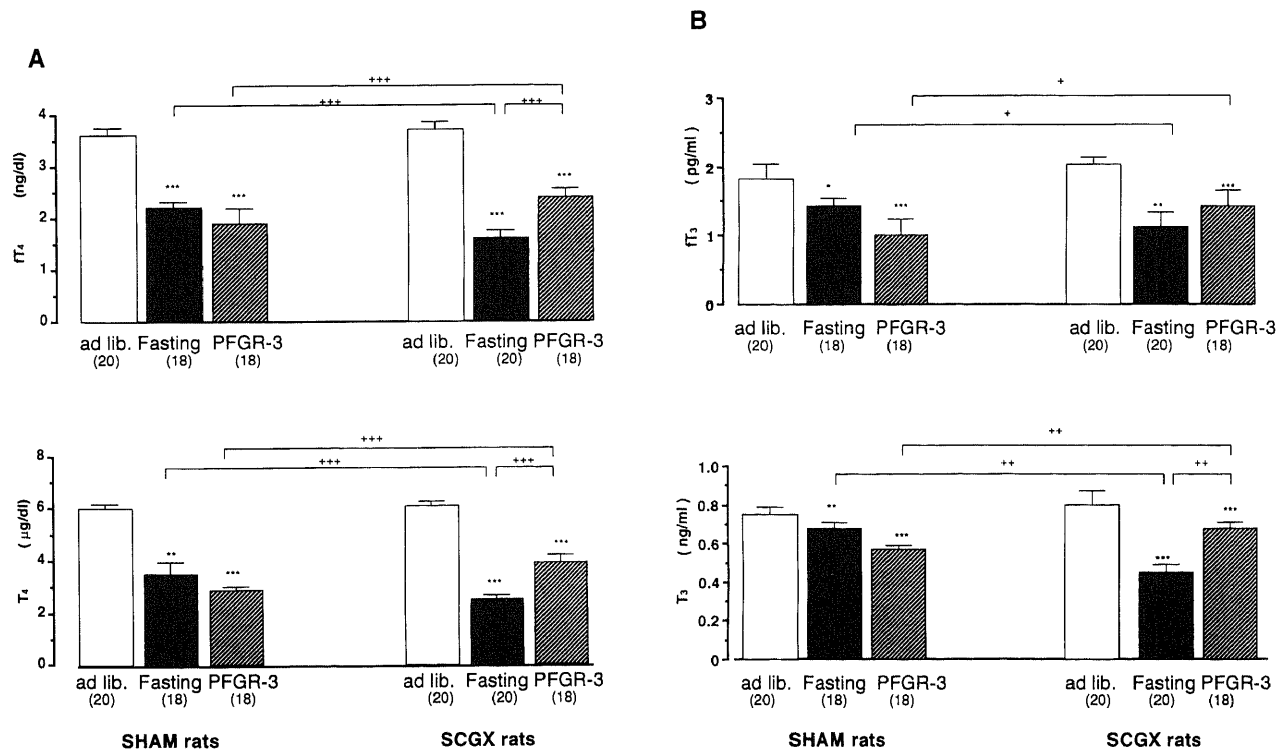


Fig. 1. Changes of plasma free thyroxine ( $fT_4$ ) and thyroxine ( $T_4$ ) (A), and free triiodothyronine ( $fT_3$ ) and triiodothyronine ( $T_3$ ) (B) concentrations in ad lib., fasting and 3 hr after post-fasting glucose repletion states in conscious rats with or without the superior cervical ganglionectomy (SCGX). ( ), number of rats, +p < 0.05, ++p < 0.001, +++p < 0.005, respectively. \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.005 vs. ad lib. group. ad lib., ad lib. fed group; fasting, 18 hr fasting group; PFGR-3, 3 hr after post-fasting glucose repletion (2.5 g/kg·body weight) group. Vertical bars represent mean ± S.E.M. SHAM, sham operation.

BW は91%の, PG は55%の,  $fT_4$  は  $3.6 \pm 0.1$  に比し  $2.2 \pm 0.1 \text{ ng/dl}$  と62%の,  $T_4$  は  $6.0 \pm 0.2$  に比し  $3.5 \pm 0.5 \mu\text{g/dl}$  と58%,  $fT_3$  は  $1.7 \pm 0.2$  に比し  $1.3 \pm 0.1 \text{ pg/ml}$  と76%の,  $T_3$  は  $0.75 \pm 0.04$  に比し  $0.68 \pm 0.03 \text{ ng/ml}$  と90%の, それぞれ有意の低値を示した.

一方, SCGX 群でも, 偽手術群と同様に自由摂食状態に比較し, 18時間絶食後には, BW は84%の, PG は54%の,  $fT_4$  は  $3.7 \pm 0.2$  に比し  $1.6 \pm 0.1 \text{ ng/dl}$  と43%の,  $T_4$  は  $6.1 \pm 0.2$  に比し  $2.5 \pm 0.1 \mu\text{g/dl}$  と40%の,  $fT_3$  は  $1.9 \pm 0.1$  に比し  $1.0 \pm 0.2 \text{ pg/ml}$  と53%の,  $T_3$  は  $0.8 \pm 0.07$  に比し  $0.45 \pm 0.04 \text{ ng/ml}$  と56%の, それぞれ有意の低値を示した. 絶食状態の SCGX 群におけるこれら数値は偽手術群のそれらに比し, BW は  $p < 0.005$  の,  $fT_4$  は  $p < 0.005$  の,  $T_4$  は  $p < 0.005$  の,  $fT_3$  は  $p < 0.05$  の,  $T_3$  は  $p < 0.01$  と有意の低値であった. 他の因子 [Ht, 液性因子 (PG, NEFA, TSH, および  $rT_3$ )] には両群間の絶食状態で有意差をみなかった.

3) PFGR-3 状態での諸因子と血中甲状腺ホルモン濃度 (表1, 図1)

偽手術群および SCGX 群において, PFGR-3 状態での, BW, Ht, NEFA, および TSH は各群の絶食状態時のそれらと比べて有意差を示さなかった. PFGR-3 状態での両群の PG はそれぞれ絶食状態に比べて当然高値であり ( $p < 0.005$ ),  $rT_3$  は低値であった ( $p < 0.005$ ) が, PG,  $rT_3$  のレベルには両群間で有意差をみなかった.

上記の状況下において, 偽手術群の PFGR-3 状態での  $fT_4$  は  $1.9 \pm 0.3 \text{ ng/dl}$  と絶食状態に比べると86%の,  $T_4$  は  $2.9 \pm 0.1 \mu\text{g/dl}$  と83%の,  $fT_3$  は  $0.9 \pm 0.2 \text{ pg/ml}$  と69%の,  $T_3$  は  $0.57 \pm 0.02 \text{ ng/ml}$  と84%の, それぞれ低値をみたが, 有意差はなかった.

このような偽手術群の甲状腺ホルモン低値傾向とは対照的に, SCGX 群の PFGR-3 状態での,  $fT_4$  は  $2.4 \pm 0.2 \text{ ng/dl}$  と絶食状態に比べ150% ( $p < 0.005$ ) の,  $T_4$  は  $3.9 \pm 0.3 \mu\text{g/dl}$  と156% ( $p < 0.005$ ) の,  $T_3$  は  $0.68 \pm 0.03 \text{ ng/ml}$  と151% ( $p < 0.01$ ) の, それぞれ有意の高値を示し,  $fT_3$  は  $1.3 \pm 0.2 \text{ pg/ml}$  と130%の高値傾向を示した. しかも, PFGR-3 における SCGX 群の各甲状腺ホルモン・レベルは偽手術群に比し,  $fT_4$

( $p < 0.005$ ),  $T_4$  ( $p < 0.005$ ),  $fT_3$  ( $p < 0.05$ ),  $T_3$  ( $p < 0.01$ ) といずれも有意の高値を示した.

4) 絶食および PFGR-3 状態での各甲状腺ホルモン濃度と先行する絶食による体重減少度との相関

SCGX 群の各甲状腺ホルモン・レベルが, 偽手術群に比し, 絶食状態でもより低値を示し, PFGR-3 状態で明らかに高値を示した. 著者は SCGX 群の絶食時の体重減少度が偽手術群に比べて大きいことに注目し, この体重減少度と各甲状腺ホルモン

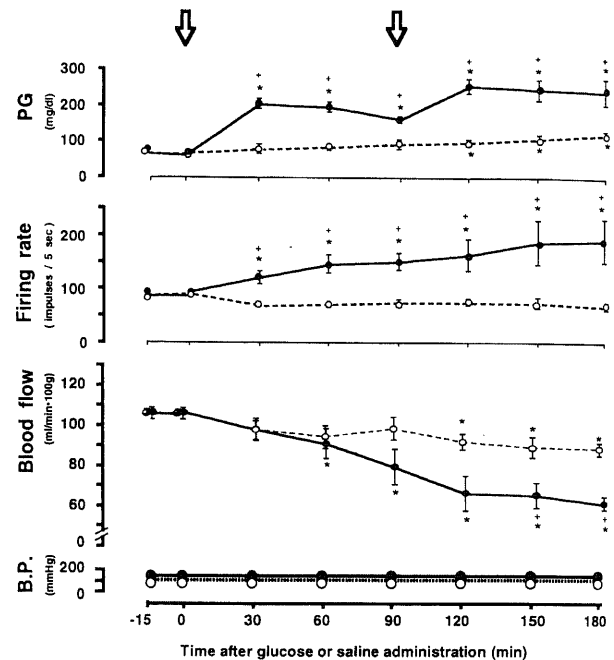


Fig. 2. Effect of intraperitoneal (i.p.) glucose or saline administration after 18 hr fasting on levels of plasma glucose (PG), thyroid sympathetic discharge rate (firing rate), thyroid blood flow (blood flow), and mean blood pressure (B.P.) in anesthetized rats. \*  $p < 0.05$  vs. mean basal values. +  $p < 0.05$  vs. values in rats administered saline. ●—●, five rats administered glucose (1.25 g/kg, i.p., 2x); ○-----○, five rats administered saline (3.8 ml, i.p., 2x).

Table 2. Relationship between plasma levels of each thyroid hormone and degree of body weight reduction during fasting

Thyroid hormone	Correlation coefficient between plasma level of each thyroid hormone and degree of body weight reduction during fasting in					
	Fasting			PFGR-3		
	Antecedent fasting time (hr) and group			Antecedent fasting time (hr) and group		
	18 SHAM (18) <sup>a)</sup>	48 SHAM (18)	18 SCGX (20)	18 SHAM (18)	48 SHAM (18)	18 SCGX (18)
$fT_4$	-0.008	-0.442**	-0.493*	-0.677****	-0.581***	0.712****
$T_4$	0.254	0.252	0.228	-0.062	-0.080	0.225
$fT_3$	-0.516*	-0.433*	-0.482*	-0.514*	-0.540**	0.455*
$T_3$	-0.402	0.129	0.119	-0.649****	-0.650***	0.045
$rT_3$	0.336	0.384	0.390	0.310	0.343	0.387

a) Number of rats examined  
 \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.005$ , \*\*\*\* $p < 0.001$  (Spearman's rank method).  
 SHAM, sham operation group; SCGX, SCGX group; PFGR-3, 3 hr after post-fasting glucose repletion

濃度との相関を検討した。

絶食状態では、偽手術群の  $fT_3$  と体重減少度は有意の負の相関を、また SCGX 群の  $fT_4$ ,  $fT_3$  と体重減少度もそれぞれ有意の負の相関を示した (表 2)。

一方、PFGR-3 状態では、偽手術群の  $fT_4$ ,  $fT_3$  と体重減少度はそれぞれの有意の負の相関 ( $r = -0.677$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.514$ ,  $p < 0.05$ ) を示した。ところが、偽手術群とは対照的に SCGX 群では  $fT_4$ ,  $fT_3$  と体重減少度はそれぞれ有意の正の相関 ( $r = 0.712$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = 0.455$ ,  $p < 0.05$ ) を示した。そこで偽手術群をより長時間 (48時間) 絶食状態に保ち、SCGX 群の 18時間絶食時と同じ程度の体重減少度を促した後に、同様のグルコース投与を行った。その結果、偽手術群での体重減少度と  $fT_4$ ,  $fT_3$  レベルは絶食および PFGR-3 状態いずれにおいてもそれぞれやはり有意の負相関 ( $r = -0.581$ ,  $p < 0.005$ ;  $r = -0.540$ ,  $p < 0.01$ ) を示した。従って、先行する絶食による体重減少度と  $fT_4$  および  $fT_3$  が、SCGX 群で正の相関を示すことは、甲状腺交感神経除神経に特異的現象であることが示唆された。

## 2. 正常ラットの PFGR 状態における交感神経甲状腺枝の電気活動と甲状腺血流量

前述の PFGR-3 状態における甲状腺ホルモン変動が SCGX 群と偽手術群では著しく異なることより、同様状況下での交感神経甲状腺枝の遠心性電気活動と甲状腺血流量を測定した (図 2)。

正常ラットを用い麻酔下に、グルコース (1.25g/kg・体重) を 0分と 90分に 2回腹腔内に投与すると、PG は前 69±5mg/dl より 180分で 243±56 へと明らかに上昇した (前値に比し全時点で有意)。また交感神経甲状腺枝の遠心性電気活動は、グルコース投与前平均 99.8±2.8impulses/5sec より投与開始 30分には既に 126.0±12.1 となり、以後、180分での 197.0±40.7 へと全時点で投与前値より有意に増加した ( $p < 0.005 \sim 0.05$ )。一方、甲状腺血流量は、グルコース投与前 105.1±1.4ml/min・100g より、投与後 60分から前値より有意に低下し、180分には 59.9±3.3 と前値の 57%にまで減少した ( $p < 0.05$ )。このグルコース投与後の甲状腺血流量減少と、電気活動の増加 (197%) とは鏡像的であった。因みに、収縮期および拡張期の血圧は全経過中有意に変動しなかった。

以上のグルコース投与による甲状腺交感神経活動と血流量の興味深い変動は、対照の生理的食塩水投与群での、PG の軽度上昇傾向と、血圧の変化もない状況下での、電気活動は変化せず、血流量の軽度低下をみる成績と明らかな差を示した。

## II. 肝迷走神経機構のエネルギー供給変動に対する甲状腺ホルモン分泌応答に与える影響

迷走神経肝臓枝切断およびその偽手術ラットにおける、絶食および PFGR 状態での諸因子 (BW, Ht, PG, NEFA, TSH) と血中甲状腺ホルモン濃度の変動

### 1. 自由摂食状態での諸因子と血中甲状腺ホルモン濃度 (表 3, 図 3)

表 3 に示す如く、自由摂食状態では偽手術群と HVX 群間で、BW, Ht, 液性因子 (PG, NEFA, TSH, および  $rT_3$ ) には有意差をみなかった。この状況下で、各甲状腺ホルモン濃度は偽手術群と HVX 群においてそれぞれ、 $fT_4$  は 3.7±0.8 と 3.2±0.5ng/dl を、 $T_4$  は 6.1±1.0 と 5.6±0.9 $\mu$ g/dl を、 $fT_3$  は 1.9±0.2 と 1.7±0.3pg/ml を、 $T_3$  は 1.02±0.09 と 0.91±0.12 ng/ml を示した。これら甲状腺ホルモン・レベルは両群間で全

て有意差を示さなかった。

### 2. 絶食状態での諸因子と血中甲状腺ホルモン濃度 (表 3, 図 3)

自由摂食状態に比べ偽手術群の 18時間の絶食後においては、体重は 91%の、血糖は 49%の、 $fT_4$  は 76%の、 $T_4$  は 85%の、 $fT_3$  は 89%の、 $T_3$  は 78%の低値を示し、これらはいずれも有意であった。

一方、HVX 群でも、偽手術群と同様に、自由摂食状態に比較し、絶食後には、体重は 82%の、血糖は 61%の、 $fT_4$  は 69%の、 $T_4$  は 71%の、 $fT_3$  は 59%の、 $T_3$  は 75%の低値を示し、これらはいずれも有意であった。さらに、HVX 群では偽手術群に比し、体重は  $p < 0.05$ ,  $fT_3$  は  $p < 0.01$ ,  $T_3$  は  $P < 0.01$  と有意の低値であった。しかし、両群間で、Ht, 液性因子 (PG, NEFA, TSH, および  $rT_3$ )、および  $fT_4$ ,  $T_4$  には有意差をみなかった。

### 3. PFGR 状態での諸因子と血中甲状腺ホルモン濃度 (表 3, 図 3)

偽手術群および HVX 群において、PFGR-3 状態での BW, Ht, NEFA と TSH は絶食状態と比べ有意差をみなかった。また、偽手術群, HVX 群ともに、PG は絶食状態に比べ共に高値を示し ( $p < 0.005$ ),  $rT_3$  は低値を示した ( $p < 0.001$ )。しかし、PG,  $rT_3$  の程度には両群間で有意差をみなかった。

このような状況下で、偽手術群の PFGR-3 状態での  $fT_4$  は 2.5±0.4ng/dl と絶食状態のそれらと比べ 89%の、 $T_4$  は 4.5±1.0 $\mu$ g/dl と 87%の、 $fT_3$  は 1.4±0.5pg/ml と 82%の、 $T_3$  は 0.8±0.12ng/ml と 90%の低値を示したが、いずれも有意ではなかった。

ところが HVX 群の PFGR-3 状態での  $fT_4$  は 1.5±0.4ng/dl と絶食状態のそれに比べ 68%の ( $p < 0.05$ ),  $T_4$  は 2.8±0.7 $\mu$ g/dl と 70%の ( $p < 0.05$ ),  $fT_3$  は 0.6±0.2pg/ml と 60%の ( $p < 0.05$ ),  $T_3$  は 0.49±0.10ng/ml と 72%の ( $p < 0.05$ ), それぞれ有意の明らかな低値を示した。しかも、HVX 群の甲状腺ホルモン・レベルは偽手術群のそれらに比し、 $fT_4$  ( $p < 0.01$ ),  $T_4$  ( $p < 0.01$ ),  $fT_3$  ( $p < 0.01$ ),  $T_3$  ( $p < 0.01$ ) と、いずれも有意の明らかな低値であった。従って、PFGR-3 状態で甲状腺ホルモン・レベルは偽手術群に比べ、HVX 群ではより大きく有意に低値であった。

前述の PFGR-3 状態での有意に低値を示す甲状腺ホルモン・レベルが、さらなる時間経過によって自由摂食状態の甲状腺ホルモン・レベルまで到達するか否かに関して、さらに PFGR 後の時間を 5時間と長くして検討した。偽手術群および HVX 群において、PFGR-5 状態での、BW, Ht, NEFA と TSH は絶食状態に比べ有意差を示さなかった。PFGR-5 状態での両群の PG はそれぞれ絶食状態に比べて当然高値であり ( $p < 0.005$ ),  $rT_3$  は低値 ( $p < 0.001$ ) であったが、PG,  $rT_3$  レベルには両群間で有意差をみなかった。

上記の状況下において、偽手術群の PFGR-5 状態での  $fT_4$  は 2.4±0.4ng/dl と絶食状態に比べると 86%の、 $T_4$  は 4.5±0.7 $\mu$ g/dl と 87%の、 $fT_3$  は 1.3±0.4pg/ml と 76%の、 $T_3$  は 0.81±0.11ng/ml と 90%の低値を示したが、いずれも有意ではなかった。ところが HVX 群の PFGR-5 状態での  $fT_4$  は 1.5±0.5ng/dl と絶食状態に比べ 68%の ( $p < 0.05$ ),  $T_4$  は 2.7±0.7 $\mu$ g/dl と 68%の ( $p < 0.05$ ),  $fT_3$  は 0.6±0.2pg/ml と 60%の ( $p < 0.05$ );  $T_3$  は 0.55±0.11ng/ml と 80%の ( $p < 0.05$ ), それぞれ有意の明らかな低値を示した。しかも、HVX 群の各甲状腺ホルモン・レベ

ルは、偽手術群のそれらに比し、 $fT_4$  ( $p<0.01$ ),  $T_4$  ( $p<0.01$ ),  $fT_3$  ( $p<0.01$ ),  $T_3$  ( $p<0.01$ ) と有意の明らかな低値であった。従って、PFGR-5 状態での甲状腺ホルモン・レベルは、偽手術群に比べ、HVX 群ではより有意に大きく低値であり、自由摂食状態でのホルモン・レベルまでには到達しなかった。

### 考 察

著者の今回の一連の実験成績を要約すると以下の如くなる。  
1) 無麻酔・無拘束下で、SCGX ラットでは、絶食により体重および血中甲状腺ホルモン濃度は偽手術ラットに比較して、よ

Table 3. Changes of body weight (BW), hematocrit (Ht), and levels of plasma glucose (PG), nonesterified fatty acids (NEFA), thyroid stimulating hormone (TSH) and reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) concentrations in ad lib., fasting, PFGR-3, and PFGR-5 states in conscious rats with or without hepatic vagotomy (HVX)

Experimental condition <sup>a)</sup>	Number of rats examined	BW (g)	Ht (%)	PG (mg/dl)	NEFA (mEq/l)	TSH (ng/ml)	$rT_3$ (pg/ml)
SHAM ad lib.	16	264±24	43±1	142±17	1.13±0.01	222±19	45.0±2.1
SHAM Fasting	16	241±10 <sup>§</sup>	45±2 <sup>§</sup>	70±8 <sup>§</sup>	1.53±0.07 <sup>§</sup>	215±18	64.5±5.2 <sup>§</sup>
SHAM PFGR-3	16	244±25 <sup>§</sup>	45±2 <sup>§</sup>	116±23 <sup>§,*</sup>	1.38±0.03 <sup>§</sup>	206±17	46.2±3.0 <sup>§,*</sup>
SHAM PFGR-5	16	247±25 <sup>§</sup>	45±1 <sup>§</sup>	125±19 <sup>§,*</sup>	1.45±0.06 <sup>§</sup>	209±23	45.4±3.1 <sup>§,*</sup>
HVX ad lib.	16	256±27	43±1	127±11	1.16±0.03	214±31	46.4±2.0
HVX Fasting	16	210±29 <sup>*,§</sup>	45±1 <sup>§</sup>	78±12 <sup>§</sup>	1.31±0.12 <sup>§</sup>	209±31	69.1±5.3 <sup>§</sup>
HVX PFGR-3	16	220±29 <sup>*,§</sup>	45±1 <sup>§</sup>	112±22 <sup>§,*</sup>	1.35±0.07 <sup>§</sup>	209±30	46.4±3.8 <sup>§,*</sup>
HVX PFGR-5	16	218±28 <sup>*,§</sup>	45±2 <sup>§</sup>	123±12 <sup>§,*</sup>	1.39±0.08 <sup>§</sup>	208±29	44.7±3.6 <sup>§,*</sup>

Values are expressed as the mean±S.E.M.

a) SHAM, sham operation rats; HVX, HVX rats; ad lib., ad lib. fed; PFGR-3, 3 hr after post-fasting glucose repletion, PFGR-5, 5 hr after post-fasting glucose repletion

\* $p<0.05$  vs. SHAM rats, <sup>§</sup> $p<0.05$  vs. ad lib. rats, <sup>\*</sup> $p<0.05$  vs. fasting group.

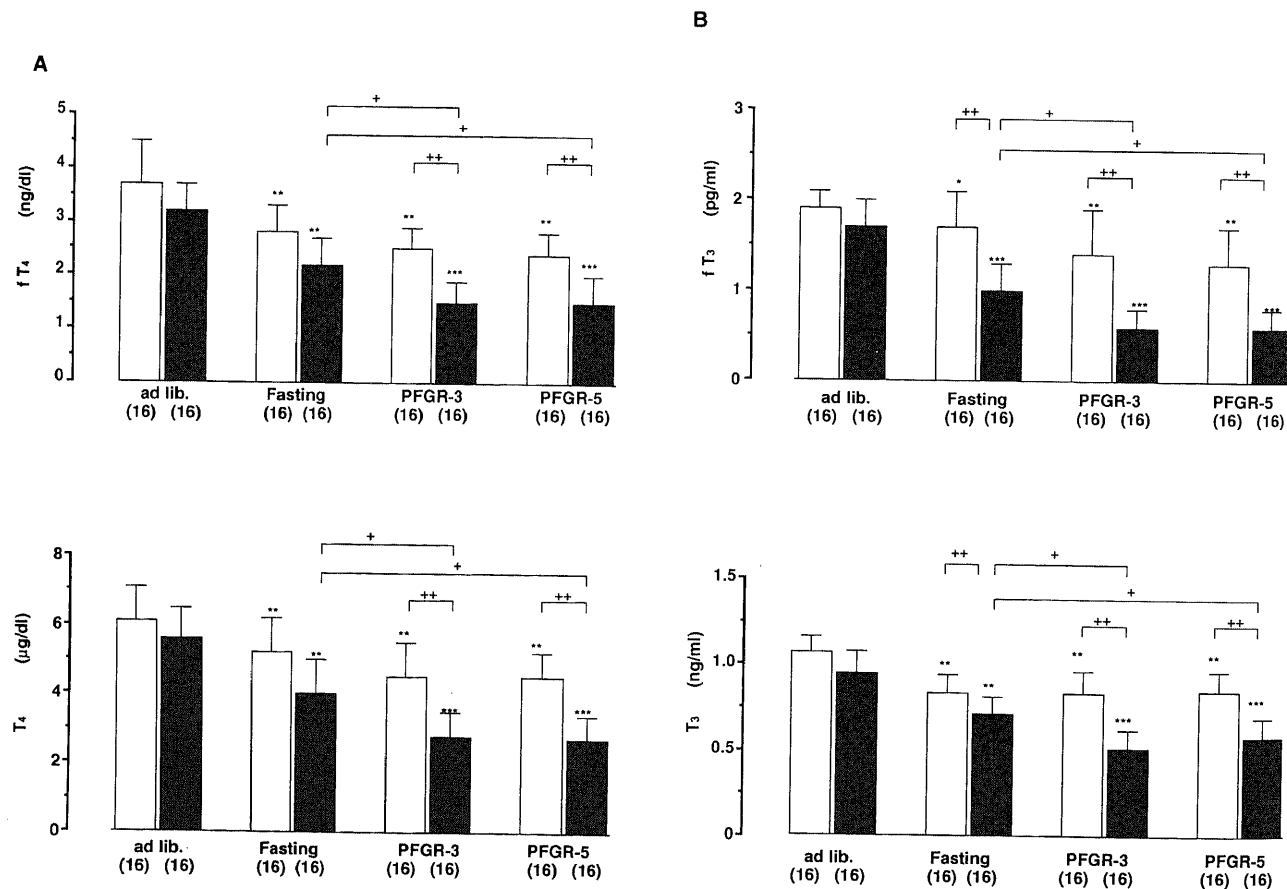


Fig. 3. Changes of plasma  $fT_4$  and  $T_4$  (A), and  $fT_3$  and  $T_3$  (B) concentrations in ad lib., fasting and PFGR-3 (2.5 g/kg·body weight), and 5 hr after post-fasting glucose repletion (PFGR-5) (2.5 g/kg·body weight) states in conscious rats with or without the hepatic vagotomy (HVX). ( ), number of rats. + $p<0.05$ , ++ $p<0.001$ . \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.005$  vs. ad lib. group. □, sham operation rats; ■, HVX rats. Vertical bars represent mean±S.E.M.



り大きく低下した。また、SCGX ラットは PFGR により血中甲状腺ホルモン濃度は上昇するが、偽手術ラットでは低下傾向を示した。2) SCGX ラットでは、絶食による体重減少が著しいほど PFGR により血中甲状腺ホルモン濃度は上昇した。一方、偽手術ラットでは絶食による体重減少が大きいほど PFGR により血中甲状腺ホルモン濃度は上昇しなかった。3) 正常ラットに PFGR と同様の状況を設定すると、麻酔下に甲状腺交感神経の遠心性電気活動はグルコース投与後約 2 倍に増加し、甲状腺血流量は投与前値の 60% に減少した。4) 無麻酔・無拘束下で、HVX ラットでは、偽手術ラットに比較して、絶食により体重は大きく有意に低下した血中甲状腺ホルモン濃度 ( $fT_4$ ,  $T_4$ ) はより低値を示した。PFGR により HVX ラットの血中甲状腺ホルモン濃度は絶食状態時よりさらに有意の低値を示し、偽手術ラットより有意の低値であった。一方、偽手術ラットの血中甲状腺ホルモン濃度はわずかの低値傾向を示したにすぎなかった。しかも、上記の各検討群における PG, TSH, NEFA,  $rT_3$  等の液性因子は対照群と有意差を示さなかった。以上の結果は、種々のエネルギー供給状態における甲状腺ホルモン濃度の急性変動には、甲状腺交感神経遠心性機構と肝迷走神経求心性機構が関与することを示唆する。

甲状腺の交感神経支配を修飾する目的で、著者は SCGX を施行し、その 14 日後に一連の実験を行った。その際、交感神経線維の再生の有無が問題となるが、SCGX 後 14 日<sup>20)</sup> および 38 日<sup>40)</sup> 経過したマウス (ラット) において、甲状腺 (および SCG の支配領域の脈絡動脈) のノルアドレナリン系神経線維の再生が解剖学的にみられないことが知られている。従って、従来のノルアドレナリン系神経線維中に共存することが知られている NPY<sup>40)</sup> と、PHI, ソマトスタチン含有線維<sup>50)</sup> とが、SCGX により存在しなくなったと想定される。次に、SCGX により松果体、頭蓋内血管、脈絡叢、両眼、頸動脈小体、唾液腺、および視床下部底部 (正中隆起付近) の交感神経系の除神経も行われたと考えられる<sup>18)</sup>。さらに、今回の一連の検討は甲状腺の副交感神経系の有意支配下に行われたことになる。しかしながら、SCGX 2 週間後のラットとその偽手術群の間では、自由摂食状態での食事摂取量、行動パターン、体重、Ht、とりわけ TSH 濃度、および各甲状腺ホルモン濃度には全く有意差をみなかった。従って、絶食および PFGR 時の各甲状腺ホルモン変動には、甲状腺を中心とする交感神経欠落状態が特異的に作動したものと考えられる。

次に SCGX 群でみられた血中甲状腺ホルモン濃度変動が甲状腺からのホルモン分泌変化に由来したか否かは興味深い。一般に、血中甲状腺ホルモン濃度は甲状腺からの  $T_4$  および  $T_3$  の分泌、血中甲状腺ホルモン結合蛋白の濃度と  $T_4$ ,  $T_3$  との結合、組織内の分布、脱ヨード化および非脱ヨード化代謝などの因子の影響下にある (以下、甲状腺ホルモン濃度影響因子と称する)。さらに甲状腺からのホルモン放出に関する甲状腺血流量なども関与する。今回の著者の成績は、ラットにおいて血中  $T_4$  および  $T_3$  濃度、 $T_4$  および  $T_3$  と結合蛋白との結合状況、脱ヨード化代謝の一部、甲状腺血流量に関し主に検討したことになる。この点、まず自由摂食状態についてみると、SCGX 群と偽手術群では、PG と体重は有意差がない事実より、14 日間の餌 (ヨード) の摂取量が等しいと考えられる。さらに、遊離および結合型甲状腺ホルモン濃度より、血中結合蛋白濃度も等しいと考えられる。また Ht に有意差がないことより飲水量や、甲

状腺ホルモンとその結合蛋白との結合阻害物質である血中 NEFA の濃度に有意差がない事実より、他の結合阻害物質であるアラキドン酸 (arachidonic acid), リノール酸 (linolenic acid) およびローリン酸 (lauric acid) なども同レベルと考えられる。血中  $rT_3$  濃度に有意差がないことより甲状腺ホルモンの脱ヨード化代謝も同程度であると考えられる。また血中 TSH 濃度にも有意差がなかった。このような甲状腺ホルモン濃度影響因子に差のない状況下の血中甲状腺ホルモン濃度の変動は、甲状腺からのホルモン分泌変動を表していると考えられる。つづいて絶食および PFGR 状態における血中甲状腺ホルモン濃度の興味ある変動について言及すると、いずれの状態でも結果に述べた如く甲状腺ホルモン濃度影響因子には SCGX および偽手術群で差を見なかった。従って、甲状腺からの合成に特異的な差が存在することになる。

さらに著者は SCGX ラットでの絶食状態における血中甲状腺ホルモン濃度と、体重減少度に注目した。前述の如く、SCGX 群は 18 時間の絶食により体重、血中  $fT_4$ ,  $T_4$ ,  $fT_3$  および  $T_3$  濃度は偽手術群に比較し有意の低値を示した。しかも、甲状腺ホルモン濃度影響因子には両群間で差をみなかった。この SCGX 群の絶食時の体重に相当する体重を、偽手術ラットで 48 時間絶食することにより達成すると、甲状腺ホルモン濃度は、 $fT_4$   $1.7 \pm 0.1 \text{ ng/dl}$ ,  $T_4$   $2.4 \pm 0.2 \mu\text{g/dl}$ ,  $fT_3$   $1.1 \pm 0.2 \text{ pg/ml}$ ,  $T_3$   $0.50 \pm 0.05 \text{ ng/ml}$ , TSH  $210.4 \pm 18.7 \text{ ng/ml}$ ,  $rT_3$   $74.3 \pm 9.0 \text{ pg/ml}$  と、SCGX (18 時間絶食) 群と略同レベルになった (未発表成績)。さらに、この偽手術群の長時間絶食時の甲状腺ホルモン ( $fT_4$  と  $fT_3$ ) 濃度と体重減少度は短時間絶食状態に比しより強い有意の負相関を示したが、その程度は SCGX 群の 18 時間絶食時と同程度であった。一方、脱ヨード化代謝に関する  $rT_3$  濃度と体重減少度の間には、偽手術群の絶食時間の長短により有意な相関関係をみなかった。従って、SCGX 群の絶食時の甲状腺ホルモン濃度減少が大きい現象は、長時間絶食状態での偽手術ラットのそれと質的に差がないこととなる (表 2)。では、なぜ SCGX ラットは絶食時に大きく体重を減少するのかに興味がもたれる。その理由として、熱放散の立場から、SCGX は寒冷刺激に対して、血中 TSH と  $T_4$  の反応が低下して生存率が低いこと<sup>51)</sup> より、頸部交感神経支配領域の血管が拡張し、熱の放散が起こり易いことが原因と考えられるが、基礎代謝率を含め上昇しているのかもしれない。なぜなら、ラットは足底にわずかの汗腺を持つのみで、高温下での体温調節は大量唾液を全身に塗布してその蒸発熱にて体温の上昇を防止している<sup>52)</sup>、皮膚血管拡張もまた熱放散に重要な因子と考えられるからである。今後の検討が必要である。

絶食時グルコースを経腸管的に補給した際に、SCGX ラットの血中甲状腺ホルモン濃度が有意に上昇した (偽手術群では低値のままであった) 成績は、SCGX 群に特異的にみられるが、あるいは先行する絶食状態での体重減少度が大きい結果であるのかについて考察してみたい。まず、ラットにおける絶食後に糖投与を行った際の甲状腺ホルモン変動について、今回使用したラットより老齢ラット (体重 300~350g) を約 3 日間もの長時間絶食後、炭水化物を経口大量投与 (5g/匹<sup>53)</sup> または 8g/匹<sup>54)</sup> すると、3~6 時間経過後には血中  $T_4$ ,  $T_3$  と TSH 濃度が上昇することが報告されている。しかし、著者の成績のように、より若齢ラットでより短時間の絶食状態から、より少ないグルコース投与に関する報告はなく、上述の成績<sup>53)54)</sup> とは直ちに比

較できない。しかし、今回は偽手術群、SCGX 群共に PFGR 状態での PG (中枢神経での血糖認識) と、甲状腺ホルモン濃度影響因子とは両群間で差はない。さらに著者は、体重減少度でも、偽手術群において絶食時間を更に48時間まで延長し、SCGX 群に匹敵する体重減少を得た後に、グルコースを投与しても甲状腺ホルモン濃度は決して SCGX 群にみられる様に絶食時より高値とならなかった。しかも、表2に示すごとく、この状態での甲状腺ホルモン濃度と体重減少度は負相関を示し、決して SCGX 群のように正相関をみなかった。従って、SCGX ラットで PFGR-3 状態にみられる甲状腺ホルモン濃度高値は SCGX に特異的な現象であり、絶食状態による体重減少度とは関係がないことになる。この点、偽手術群における PFGR 時の甲状腺ホルモン低値化には、今回著者が見出した PFGR 状態での甲状腺交感神経系賦活と甲状腺血流量の減少が関与していると考えられる。そして、この甲状腺ホルモン放出に対する抑制的機序とりわけ血流減少には、交感神経線維のノルアドレナリン、ドーパミン、ソマトスタチン、および NPY の神経伝達または修飾因子の動員<sup>73)78)</sup> が想定される。

甲状腺交感神経系が生体に最も関与すると考えられる、PFGR 状態での遠心性情報がどのように惹起されるかについて、著者は NTI における経口エネルギー補給の重要性から、肝・門脈系に存在するグルコースセンサーに注目し、迷走神経肝臓枝切断ラットを用い検討を行った。迷走神経肝臓枝の神経線維は殆ど無髄線維であり<sup>59)</sup>、75~90% が求心性線維である<sup>59)</sup>。従って、今回の検討は、肝の迷走神経の求心路が主に切断された状態で行われたことになる。迷走神経切断術後21日経過しても胃への遠心性線維は再生しないとされている<sup>57)</sup>が、求心性線維再生に関して全く報告はない。しかし、求心性線維再生は乏しいものと想定される。

絶食状態での HVX ラットは、偽手術ラットに比し、体重と甲状腺ホルモン ( $fT_3$  と  $T_3$ ) が有意により低値 ( $fT_4$ ,  $T_4$  は低値傾向) であった事は興味深い。迷走神経肝臓枝を切断しても4日を過ぎると餌摂取量は切断前と変わらない<sup>58)</sup>と報告されているが、本実験でも術後餌摂取量および体重は、HVX ラットと偽手術ラットで有意差を示さなかった。また、前述の甲状腺ホルモン濃度影響因子は、HVX 群と偽手術群で同じレベルであった。従って両群間の諸因子中、体重差が最も注目された。そこで偽手術群の絶食時間を延長し、HVX 群の体重に匹敵するように体重減少を図ると、偽手術群の血中甲状腺ホルモン ( $fT_4$ ,  $T_4$ ,  $fT_3$ , および  $T_3$ ) 濃度は有意に低下し、HVX 群のそれに略等しくなった (未発表成績)。このことは、HVX 群の絶食時の  $fT_3$ ,  $T_3$  低値が体重減少度に大きく依存することを示唆する。この点、肝迷走神経は肝グリコーゲンなどの熱源量を感知すること<sup>59)</sup>、また迷走神経肝臓枝切断したラットを半絶食状態にすると、偽手術ラットに比し、筋肉内グリコーゲン量が減少している<sup>60)</sup>ことが知られているので、同様の機序が本実験系についても作用したものと考えられる。

HVX ラットに、PFGR を行うと3ないし5時間目いずれにおいても甲状腺ホルモン濃度は絶食状態より有意の低値を示した。一方、偽手術群では絶食時と同レベルを保った。この状況における HVX 群、SCGX 群の PG および甲状腺ホルモン濃度影響因子には差はないので、HVX 群での先行する絶食時の体重減少が大きいことが、PFGR 状態の甲状腺ホルモン濃度のさらなる低下を促している可能性も考えられた。しかし、偽手術

群により長い絶食を行い体重を HVX 群に匹敵させた後に、グルコース投与を行っても、HVX 群の様な甲状腺ホルモンは低下をみず、絶食時と同レベルを保った (未発表成績)。従って、HVX 群で PFGR 時に甲状腺ホルモン ( $fT_4$ ,  $T_4$ ,  $fT_3$  および  $T_3$ ) 濃度が有意に低値となる現象は求心性肝迷走神経機構とも最も密接に関連した出来事と考えられた。

さて、上述の如く、絶食後の経口糖補給時の甲状腺ホルモン変動が、質的にもっとも神経性調節を受けていると考えられる。しかしながら、遠心性交感神経情報を遮断した SCGX ラットでは甲状腺ホルモン高値を、求心性迷走神経情報を遮断した HVX ラットでは対照的に低値を示した成績は興味深い。このように、生体にエネルギーが補給されたことを遠心性に甲状腺に伝える際に、求心路としての肝迷走神経機構はグルコレセプターから中枢神経へ、さらに中枢神経から甲状腺への情報経路の入り口に当たる。よって、この経路を遮断すればグルコース到達という神経情報の経路のみを欠くことになり (神経情報としては、HVX、偽手術群でも同じように存在し、感知だけはされる)、このことが絶食の延長状態と認識され、ヒトにおける NTI と同じ血中甲状腺ホルモン濃度変動を惹起するものと推測される。著者は、このような事実は、生体における (すくなくともラットにおいては) エネルギー供給変動に伴う甲状腺ホルモン変動に、神経性調節が存在することを一層強く支持する、と考えたい。

最後に、PFGR 状態での甲状腺への交感神経遠心性情報は、肝求心路以外からの入力情報の総合結果でもありうる。今回、ブドウ糖受容ニューロン (glucoreceptor neuron: グルコースにより活動促進をみる) は視床下部外側核 (lateral hypothalamic area, LHA)<sup>61)</sup>、孤束核 (nucleus tractus solitarius, NTS)<sup>62)</sup> と舌の味蕾<sup>63)</sup> に存在し、ブドウ糖感受性ニューロン (glucosensitive neuron: グルコースにより活動低下をみる) は視床下部腹内側核 (ventromedial hypothalamic nucleus, VMH)<sup>64)65)</sup> と肝臓門脈内における求心性迷走神経の一部として存在することが知られている。これらのニューロンやその情報は主に視床下部において連絡している。著者は、無麻酔ラットにて VMH からのシグナルも届く迷走神経背側核 (dorsal motor vagal nucleus, DMV)<sup>66)</sup> の電気活動を記録したところ、18時間絶食では電気活動は低下し、引き続き実験 II., 2. と同量のグルコースを腹腔内に投与すると、グルコース投与後には電気活動は増加した。従って、VMH や DMV も本実験系のシグナル伝達に関与していると考えられる。しかし、少数例の検討であり、更に検討中である。いずれにせよ、グルコース、NEFAなどを介する液性情報が直接 LHA, VMH, NTS, DMV に働くよりは、本実験系の成績から示唆されるように肝門脈内に存在するブドウ糖感受性ニューロンを介する神経性情報の方が (経口の投与による刺激)、より効果的な甲状腺ホルモン調節を行うことに興味深い。そして、このような神経性調節機構は、生体のエネルギー供給が変化した際のエネルギー消費を、甲状腺ホルモンを介し、有効に統御しているものと考えられる。

## 結 論

種々のエネルギー供給状態における、血中甲状腺ホルモン濃度の急性変動とその神経性調節機構の存在を検討した。

その結果、

1. 無麻酔・無拘束下で、上頸神経節切除 (SCGX) ラットで

は、絶食により体重および血中甲状腺ホルモン濃度は偽手術ラットに比較して、より大きく低下した。また、SCGX ラットは PFGR により血中甲状腺ホルモン濃度は上昇するが、偽手術ラットでは低下傾向を示した。しかも、各検討群における PG, TSH, NEFA, rT<sub>3</sub> 等の液性因子は SCGX ラットと偽手術ラット間で、有意差を示さなかった。

2. SCGX ラットでは、絶食による体重減少が著しいほど PFGR により血中甲状腺ホルモン濃度は上昇した。一方、偽手術ラットでは絶食による体重減少が大きいほど PFGR により血中甲状腺ホルモン濃度は上昇しなかった。

3. 正常ラットに PFGR と同様の状況を設定すると、麻酔下に甲状腺交感神経の電気活動はグルコース投与後3時間目に約2倍に増加し、甲状腺血流量は投与前値の60%に減少した。

4. 無麻酔・無拘束下で、迷走神経肝臓枝切断 (HVX) ラットでは、偽手術ラットに比較して、絶食により体重は大きく有意に低下し、また血中甲状腺ホルモン濃度 (特に fT<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>) はより有意に低値を示した。PFGR により HVX ラットの血中甲状腺ホルモン濃度は絶食状態時よりさらに有意の低値を示し、偽手術ラットより有意の低値を示した。一方、偽手術ラットの血中甲状腺ホルモン濃度は、わずかの低値傾向を示したにすぎなかった。しかも、各検討群における PG, TSH, NEFA, rT<sub>3</sub> 等の液性因子は HVX ラットと偽手術ラット間で、有意差を示さなかった。

以上の結果は、種々のエネルギー供給状態における甲状腺ホルモン濃度の急性変動には、甲状腺交感神経遠心性機構と肝迷走神経求心性機構が関与することを示唆する。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導・御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します。また本研究を終始直接御指導・御教示頂きました金沢大学保健管理センターの中林 肇教授並びに厚生連高岡総合病院内科の川東正範博士に深く感謝し、併せて本研究の遂行に際して多大なる御協力を頂きました新潟大学医学部第一生理学教室の新島 旭教授並びに横浜市立大学医学部第二生理学教室の貴邑富久子教授、同研究室の諸先生方の他、金沢大学医学部第二内科第二研究室 B グループの先生方に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第60回日本内分泌学会総会 (1987年京都)、第62回日本内分泌学会総会 (1989年東京)、第63回日本内分泌学会総会 (1990年大阪)、第17回日本内分泌学会神経内分泌分科会 (1990年京都)、第72回米国内分泌会議 (1990年アトランタ)、第64回日本内分泌学会総会 (1991年東京)、第73回米国内分泌会議 (1991年ワシントン) にて発表した。

## 文 献

- 1) Wartofsky, L. & Burman, K. D.: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocri. Rev.*, **3**, 164-217 (1982).
- 2) Westgren, U., Ahrén, B., Burger A. & Melander A.: Stimulation of peripheral T<sub>3</sub> formation by oral but not by intravenous glucose administration in fasted subjects. *Acta Endocrinol.*, **85**, 526-530 (1977).
- 3) Croxson, M. S., Hall, T. D., Kletzky, O. A., Jaramillo, J. E. & Nicoloff, J. T.: Decreased serum thyrotropin induced by fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **45**, 560-568 (1977).
- 4) Azizi, F.: Effect of dietary composition on fasting-induced changes in serum thyroid hormones and thyrotropin. *Metabolism*, **27**, 935-942 (1978).
- 5) Burman, K. D., Dimond, R. C., Harvey G. S., O'Brian, J. T., Georges L. P., Bruton J., Wright, F. D. & Wartofsky, L.: Glucose modulation of alterations in serum iodothyronine concentrations induced by fasting. *Metabolism*, **28**, 291-299 (1979).
- 6) Nonidez, J. F.: Innervation of the thyroid gland. *Am. J. Anat.*, **57**, 135-169 (1935).
- 7) Holmgren, H. & Naumann, B.: A study of the nerves of the thyroid gland and their relationship to glandular function. *Acta Endocrinol.*, **3**, 215-235 (1949).
- 8) Cunliffe, W. J.: The innervation of the thyroid gland. *Acta Anat.*, **46**, 135-141 (1961).
- 9) Melander, A.: Thyroid hormone secretion. *suppl. Acta Physiol. Scand.*, **370**, 1-31 (1971).
- 10) Melander, A.: Aminergic regulation of thyroid activity: Importance of the sympathetic innervation and of the mast cells of the thyroid gland. *Acta Med. Scand.*, **201**, 257-262 (1977).
- 11) Melander, A., Nilsson, E. & Sundler, F.: Sympathetic activation of thyroid hormone secretion in mice. *Endocrinology*, **90**, 194-199 (1972).
- 12) Sande, J. V., Dumont, J. E., Melander, A. & Sundler, F.: Presence and influence of cholinergic nerves in the human thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **51**, 500-502 (1980).
- 13) Amenta, F., Caporuscio, D., Ferrante, F., Porcelli, F. & Zomparelli, M.: Cholinergic nerves in the thyroid gland. *Cell Tissue Res.*, **195**, 367-370 (1978).
- 14) Hedge, G. A., Huffman, L. J., Grunditz, T. & Sundler, F.: Immunocytochemical studies of the peptidergic innervation of the thyroid gland in the brattleboro rat. *Endocrinology*, **115**, 2071-2076 (1984).
- 15) Grunditz, T., Sundler, F., Håkanson, R. & Uddman, R.: Regulatory peptides in the thyroid gland. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **261**, 121-149 (1989).
- 16) Green, S. T.: Intrathyroidal autonomic nerves can directly influence hormone release from rat thyroid follicles: A study in vitro employing electrical field stimulation and intracellular microelectrodes. *Clin. Sci.*, **72**, 233-238 (1987).
- 17) Söderberg, U.: Short term reactions in the thyroid gland. *Acta Physiol. Scand.*, **42**, 1-113 (1958).
- 18) Cardinali, D. P., Vacas, M. I., Gejman, P. V., Pisarev, M. A., Barontini, M., Boado, R. J. & Juvenal, G. J.: The sympathetic superior cervical ganglia as "little neuroendocrine brains". *Acta Physiol. Latinoam.*, **33**, 205-221 (1983).
- 19) Cardinali, D. P., Pisarev, M. A., Barontini, M., Juvenal, G. J., Boado, R. J. & Vacas, M. I.: Efferent neuroendocrine pathways of sympathetic superior cervical ganglia. *Neuroendocrinology*, **35**, 248-254 (1982).
- 20) Cardinali, D. P., Romeo, H. E., Boado, R. J. & Deza, S.: Early inhibition and changes in diurnal rhythmicity of the pituitary-thyroid axis after superior cervical ganglio-

- nectomy of rats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **16**, 13-21 (1986).
- 21) **Melander, A., Ranklev, E., Sundler, F. & Westgren, U.**: Beta<sub>2</sub>-adrenergic stimulation of thyroid hormone secretion. *Endocrinology*, **97**, 332-336 (1975).
- 22) **Melander, A., Nilsson, E. & Sundler, F.**: Sympathetic activation of thyroid hormone secretion in mice. *Endocrinology*, **90**, 194-199 (1972).
- 23) **Botkin, A. L. & Jensen, H.**: The effect of epinephrine and thyrotropin on thyroid function in rats. *Endocrinology*, **50**, 68-72 (1952).
- 24) **Maayan, M. L., Debons, A. F., Krinsky, I., Volpert, E. M., From, A., Dawry, F. & Siclari, E.**: Inhibition of thyrotropin- and dibutyl cycle AMP-induced secretion of thyroxine and triiodothyronine by catecholamines. *Endocrinology*, **101**, 284-291 (1977).
- 25) **Ahn, C. S., Athans, J. C. & Rosenberg, I. N.**: Effects of epinephrine and of alteration in glandular blood flow upon thyroid function: Studies using thyroid vein cannulation in dogs. *Endocrinology*, **84**, 501-507 (1969).
- 26) **Ericson, L. E., Melander, A., Owman, C. H., Sundler, F.**: Endocytosis of thyroglobulin and release of thyroid hormone in mice by catecholamines and 5-hydroxytryptamine. *Endocrinology*, **87**, 915-923 (1970).
- 27) **Falconer, I. R.**: The effect of adrenaline and noradrenaline on hormone secretion and blood flow from the thyroid vein in sheep with exteriorized thyroids. *J. Physiol.*, **188**, 425-434 (1967).
- 28) **Melander, A., Ericson, L. E., Sundler, F. & Ingbar, S. H.**: Sympathetic innervation of the mouse thyroid and its significance in thyroid hormone secretion. *Endocrinology*, **94**, 959-966 (1974).
- 29) **Ito, H., Matsuda, K., Sato, A. & Tohgi, H.**: Cholinergic and VIPergic vasodilator actions of parasympathetic nerves on the thyroid blood flow in rats. *Jpn. J. Physiol.*, **37**, 1005-1017 (1987).
- 30) 石井 淳: 迷走神経刺激の甲状腺ホルモン分泌機構に及ぼす影響. *日内分泌会誌*, **35**, 1433-1463 (1968).
- 31) **Pilo, B., John, T. M., Pemsingh, R. S. & George, J. C.**: Post-vagotomy changes in the ultrastructure of the thyroid and circulating levels of its hormones in the pigeon. *Cytobios*, **41**, 175-180 (1984).
- 32) **Romeo, H. E., Díaz, M. C., Ceppi, J., Zaninovich, A. A. & Cardinali, D. P.**: Effect of inferior laryngeal nerve section on thyroid function in rats. *Endocrinology*, **122**, 2527-2532 (1988).
- 33) **Maayan, M. L., Volpert, E. M. & From, A.**: Acetylcholine and norepinephrine: Compared actions on thyroid metabolism. *Endocrinology*, **112**, 1358-1362 (1983).
- 34) **Gavin, L. A., Moeller, M., McMahon, F. A., Castle, J. N., Gulli, R. & Cavalieri, R. R.**: Carbohydrate feeding increases total body and specific tissue 3, 5, 3'-triiodothyronine neogenesis in the rat. *Endocrinology*, **123**, 1075-1081 (1988).
- 35) **Huffman, L. & Hedge, G. A.**: Effects of vasoactive intestinal peptide on thyroid blood flow and circulating thyroid hormone levels in the rat. *Endocrinology*, **118**, 550-557 (1986).
- 36) **Lundberg, J. M. & Tatemoto, K.**: Vascular effects of the peptides PYY and PHI: Comparison with APP and VIP. *Eur. J. Pharmacol.*, **83**, 143-146 (1982).
- 37) **Lundberg, J. M., Terenius, L., Hökfelt, T., Martling, C. R., Tatemoto, K., Mutt, V., Polak, J., Bloom, S. & Goldstein, M.**: Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol. Scand.*, **116**, 477-480 (1982).
- 38) **Ahrén, B., Hedner, P., Melander, A. & Westgren, U.**: Inhibition by somatostatin of mouse thyroid activity following stimulation by thyrotrophin, isoprenaline, and dibutyl cyclic-AMP. *Acta Endocrinol.*, **86**, 323-329 (1977).
- 39) **Ahrén, B., Alumets, J., Ericsson, M., Fahrenkrug, J., Fahrenkrug, L., Håkanson, R., Hedner, P., Lorén, I., Melander, A., Rerup, C. & Sundler, F.**: VIP occurs in intrathyroidal nerves and stimulates thyroid hormone secretion. *Nature*, **287**, 343-345 (1980).
- 40) **Toccafondi, R. S., Brandi, M. L. & Melander A.**: Vasoactive intestinal peptide stimulation of human thyroid cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **58**, 157-160 (1984).
- 41) **Grunditz, T., Håkanson, R., Hedge, G., Rerup, C., Sundler, F. & Uddman, R.**: Peptide histidine isoleucine amide stimulates thyroid hormone secretion and coexists with vasoactive intestinal polypeptide in intrathyroid nerve fibers from laryngeal ganglia. *Endocrinology*, **118**, 783-790 (1986).
- 42) **Grunditz, T., Håkanson, R., Rerup, C., Sundler, F. & Uddman, R.**: Neuropeptide Y in the thyroid gland: Neuronal localization and enhancement of stimulated thyroid hormone secretion. *Endocrinology*, **115**, 1537-1542 (1984).
- 43) **Yamashita, K., Koide, Y. & Aiyoshi, Y.**: Effects of substance P on thyroidal cyclic AMP levels and thyroid hormone release from canine thyroid slices. *Life Sci.*, **32**, 2163-2166 (1983).
- 44) **Russek, M.**: Participation of hepatic glucoreceptors in the control of intake of food. *Nature*, **4862**, 79-80 (1963).
- 45) **Nijima, A.**: Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **157**, 690-700 (1969).
- 46) **Cardinali, D. P., Gómez, E. & Rosner, J. M.**: Changes in <sup>3</sup>[H] leucine incorporation into pineal proteins following estradiol or testosterone administration: Involvement of the sympathetic superior cervical ganglion. *Endocrinology*, **98**, 849-858 (1976).
- 47) **Lee, K. C. & Miller, R. E.**: The hepatic vagus nerve and the neural regulation of insulin secretion. *Endocrinology*, **117**, 307-314 (1985).
- 48) **Harrell, L. E., Parsons, D. S., Peagler, A. & Barlow, T. S.**: Alterations in regulatory behaviors induced by medial septal lesions and superior cervical ganglionectomy. *Brain Res.*, **408**, 131-140 (1987).

- 49) Grunditz, T., Håkanson, R., Rerup, C., Sundler, F. & Uddman, R.: Neuropeptide Y in the thyroid gland: Neuronal localization and enhancement of stimulated thyroid hormone secretion. *Endocrinology*, **115**, 1537-1542 (1984).
- 50) Grunditz, T., Håkanson, R., Hedge, G., Rerup, C., Sundler, F. & Uddman, R.: Peptide histidine isoleucine amide stimulates thyroid hormone secretion and coexists with vasoactive intestinal polypeptide in intrathyroid nerve fibers from laryngeal ganglia. *Endocrinology*, **118**, 783-790 (1986).
- 51) Romeo, H. E., Cardinali, D. P., Boado, R. J., Zaninovich, A. A.: Effect of superior cervical ganglionectomy on thyroidectomy-induced increase of serum TSH and on survival of rats in a cold environment. *Neuroendocrinol. Lett.*, **6**, 269-273 (1986).
- 52) 中山昭雄: 自律神経 (改訂版). 最新の知識 (入来正躬編), 改訂第2版, 324-346頁, 藤田企画出版, 埼玉, 1985.
- 53) Burger, A. G., Berger, M., Wimpfheimer, K. & Danforth, E.: Interrelationships between energy metabolism and thyroid hormone metabolism during starvation in the rat. *Acta Endocrinol.*, **93**, 322-331 (1980).
- 54) Hugues, J. N., Burger, A. G., Grouselle, D., Voirol, M. J., Chabert, P., Modigliani, E. & Seboun, J.: Evidence of a thyrotropin-releasing hormone-dependent increase in plasma thyrotropin during refeeding of starved rats. *Endocrinology*, **112**, 715-719 (1983).
- 55) Alexander, W. F.: The innervation of the biliary system. *J. Comp. Neurol.*, **72**, 357-370 (1940).
- 56) Evans, D. H. L. & Murray, J. G.: Histological and functional studies on the fiber composition of the vagus nerve of the rabbit. *J. Anat.*, **88**, 320-337 (1954).
- 57) Urakawa, T., Nagahata, Y., Azumi, Y., Hashimoto, Y., Itoh, A., Takeda, K., Sano, I. & Saitoh, Y.: Experimental study of vagotomy for prevention of stress ulcer after hepatectomy of cirrhotic livers. *Scand. J. Gastroenterol.*, **23**, 705-711 (1988).
- 58) Sakaguchi, T., Yamazaki, M., Tamaki, M. & Niiijima, A.: Changes in food intake after hepatic vagotomy at a stage of development in rats. *Neurosci. Lett.*, **61**, 317-320 (1985).
- 59) Lavoie, J. M., Lord, M. & Paulin, A.: Effect of selective hepatic vagotomy on plasma FFA levels in resting and exercising rats. *Am. J. Physiol.*, **254**, R602-R606 (1988).
- 60) Lavoie, J. M., Paulin, A. & Lord, M.: Effect of hepatic vagotomy on postexercise substrate levels in food-restricted rats. *J. Appl. Physiol.*, **66**, 1965-1969 (1989).
- 61) Oomura, Y.: Glucose as a regulator of neuronal activity. *Adv. Metab. Dis.*, **10**, 31-65 (1983).
- 62) Kadekaro, M., Timo-Laria, C. & Vicentini, M. D. L. M.: Gastric secretion provoked by functional cytoglucopenia in the nuclei of the solitary tract in the cat. *J. Physiol.*, **299**, 397-407 (1980).
- 63) Steffens, A. B.: Influence of the oral cavity on insulin release in the rat. *Am. J. Physiol.*, **230**, 1411-1415 (1976).
- 64) Sakaguchi, T. & Bray, G. A.: The effect of intrahypothalamic injections of glucose on sympathetic efferent firing rate. *Brain Res. Bull.*, **18**, 591-595 (1987).
- 65) Niiijima, A.: Neural control of blood glucose level. *Jpn. J. Physiol.*, **36**, 827-841 (1986).

**Neural Regulation in Acute Changes of Thyroid Hormone Secretions under Various Fuel Supplies.** Sumie Fujii, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **102**, 868—880 (1993)

**Key words** thyroid sympathetic nerve, hepatic vagal nerve, post-fasting oral glucose repletion, thyroid sympathetic impulses, thyroid blood flow

#### Abstract

Involvement of neural regulation in thyroid hormone secretory responses to various fuel supplies was investigated. First, as to the role of the thyroid efferent sympathetic system, rats were subjected to different nutritional manipulations 14 days after bilateral superior cervical ganglionectomy (SCGX) or its sham operation (SHAM) (n=18 or 20 for each group). (1) In ad lib. fed state, BW, humoral factors influencing plasma concentrations of thyroid hormones, such as levels of hematocrit, plasma glucose, non-esterified fatty acids, thyroid stimulating hormone, reverse T<sub>3</sub>, and levels of thyroid hormones [free T<sub>4</sub> (fT<sub>4</sub>), T<sub>4</sub>, free T<sub>3</sub> (fT<sub>3</sub>), and T<sub>3</sub>] were not significantly different between the SCGX and the SHAM. (2) After 18 hr fasting, plasma levels of thyroid hormones decreased significantly in both groups. But the decreases in the SCGX were greater than those in the SHAM (p<0.005), accompanying significantly smaller BW in the SCGX. (3) With post-fasting glucose repletion, namely, intragastric glucose (2.5 g/kg · BW) administration, fT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, and T<sub>3</sub> levels in the SCGX increased significantly 3 hr after post-fasting glucose repletion (PFGR-3) (p<0.005), and significantly higher than those in the SHAM which showed no changes in those hormone levels. No significant changes of the humoral factors in both groups at fasting and PFGR-3 were noticed. (4) The levels of thyroid hormones at PFGR-3 correlated with the degree of BW loss during the fasting positively in the SCGX (p<0.001) and negatively in the SHAM (p<0.001). (5) The efferent activity in the thyroid sympathetic

nerve measured electrophysiologically in anesthetized rats increased 2-fold with PFGR, and thyroid blood flow decreased significantly, reaching 60% of the baseline. Second, as to the role of the hepatic *afferent* vagal nerve pertinent to the hepatoportal glucoreceptor, rats were subjected to different nutritional manipulations 14 days after hepatic vagotomy (HVX) or its sham operation (SHAM) (n=16 in each group). (1) In ad lib. state, BW and the humoral factors and levels of thyroid hormones were not significantly different between the HVX and the SHAM. (2) After 18 hr fasting, levels of thyroid hormones decreased significantly in both groups, and BW and levels of  $fT_3$  and  $T_3$  in the HVX were lower than those in the SHAM. (3) Levels of thyroid hormones in the HVX decreased further at the PFGR-3 and -5, and were significantly lower than those in the SHAM in which those remained unchanged. Again, the humoral factors at fasting, PFGR-3, and -5 were similar in both groups. The present results indicate that there exists a neural regulation, via the hepatic vagal *afferent* and the thyroid sympathetic *efferent* pathways, in the acute changes of thyroid hormone secretions under various fuel supplies.