

抗甲状腺剤投与とセレン欠乏がラットの尿中ケトン体排泄に及ぼす影響

吉 田 宗 弘

関西医科大学公衆衛生学教室

Effect of Administration with Anti-thyroid Drug and Selenium Deficiency on Urinary Ketone Body Excretion in Rats

Munehiro YOSHIDA

Department of Public Health, Kansai Medical University

Effect of administration with 6-propyl-2-thiouracil (PTU) to selenium (Se)-deficient or-adequate rats on the urinary ketone body excretion was studied. Rats (50 to 60g) were fed on Torula yeast-based Se deficient diet (Se content, $<0.01 \mu\text{g/g}$) or the diet supplemented with sodium selenite ($0.1 \mu\text{g Se/g}$). The rats were given 0.05% PTU solution or deionized water as a drinking water. After the feeding for 6 weeks, the PTU-loading made a severe inhibition in the growth. The rats fed the Se-deficient diet showed remarkably low hepatic Se contents and glutathione peroxidase activities compared to the Se-adequate rats irrespective of the PTU-loading. Serum thyroid hormone levels were remarkably decreased in the PTU-received rats. In the rats without PTU, the Se deficiency made significantly higher serum T4 and lower T3 levels. Urinary ketone body excretion during the fasting was significantly higher in the Se-deficient rats than in the adequate rats irrespective of serum thyroid hormone levels. These results indicate that the increase of urinary ketone body excretion in the Se-deficient rats is independent to the serum thyroid hormone levels.

必須微量元素であるセレンはグルタチオンペルオキシダーゼの形態で過酸化物代謝に寄与しており、セレン欠乏時に発生する所見の多くは、過酸化物との関連で説明可能である。

一方、セレン欠乏ラットでは絶食時の尿中ケトン体の排泄が対照に比較して著しく増加することが認められているが^{1,2)}、この現象は他のセレン欠乏所見のようにグルタチオンペルオキシダーゼ活性の低下だけでは説明できない。最近、甲状腺ホルモンのT4をT3に変換するType I deiodinaseがセレン酵素であることが判明した³⁾。このことは、セレン欠乏によって生じる変化のいくつかが甲状腺ホルモ

ンを介在させることで説明できる可能性のあることを意味している⁴⁾。本研究では、セレン欠乏および充足ラットに抗甲状腺剤を投与したとき、尿中ケトン体排泄がどのように変化するかを観察し、セレン欠乏によって生じる尿中ケトン体排泄増加に甲状腺ホルモンが関与しているかどうかを検討した。

方 法

離乳直後のウィスター系雄ラットに、トルラ酵母をタンパク質源としたセレン欠乏飼料（セレン含量：0.01 $\mu\text{g/g}$ 未満）、またはセレン充足飼料（セレン欠乏飼料にセレンを亜セレン酸ナトリウムとして0.1 $\mu\text{g/g}$ 添加）を与えて飼育した。飼育期間中、セレン欠乏、および充足両群をそれぞれ2群に分け、1群には抗甲状腺剤である6-プロピル-2-チオウラシル（PTU）の0.05%水溶液、もう1群には脱イオン蒸留水を飲料水として与えた。飼育5週間後に48時間絶食を行い、絶食開始24～48時間の尿を採取してケトン体（アセト醋酸と3-ヒドロキシ酪酸）を酵素法で測定した。飼育6週間後に全ラットを処理し、血清甲状腺ホルモン濃度、および肝臓中のセレン濃度とグルタチオンペルオキシダーゼ活性を測定した。

結 果 と 考 察

PTUを投与したラットでは、セレン状態とは無関係に、食欲不振がおり、著しい発育阻害（平均体重：PTU投与、137g；蒸留水投与、278g）が認められた。

Table 1に肝のセレン含量とグルタチオンペルオキシダーゼ活性をまとめた。肝のセレン含量とグルタチオンペルオキシダーゼ活性はセレン欠乏飼料投与群で顕著に低下しており、セレン欠乏飼料での飼育によりセレン欠乏状態が生じていることが確認できた。PTUを投与すると肝臓グラムあるいは肝臓のタンパク質量あたりで表示したセレン含量とグルタチオンペルオキシダーゼ活性はやや増加する傾向が認められた。この原因およびその意味するところは不明である。

Table 1 Selenium content (ng/g) and glutathione peroxidase activity (unit/g protein) in liver

PTU	Selenium		Glutathione peroxidase	
	+Se	-Se	+Se	-Se
—	320 ± 8	39 ± 5 * * *	595 ± 37	54 ± 3 * * *
+	381 ± 16 # # #	80 ± 6 * * * # #	704 ± 66	131 ± 11 * * *

Values are means $\pm$ SEM ($n = 6$), * * *, Significant difference was observed between “+Se” and “-Se” at $p < 0.001$.

and # # #, Significant difference was observed between “-PTU” and “+PTU” at $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively.

Table 2 に血清甲状腺ホルモン濃度をまとめた。PTU を投与したラットでは、血清甲状腺ホルモン濃度はセレン状態とは無関係に著しく減少しており、甲状腺機能が著しく低下していることが確認された。また PTU を与えない場合、セレン欠乏飼料での飼育により、血清 T4 は上昇し T3 は低下していた。これは肝臓において、T4 を T3 に変換する Type I deiodinase の活性がセレン欠乏によって低下したことを意味すると考えられる。

Table 3 に絶食時の尿中ケトン体排泄量をまとめた。PTU 投与の有無によって生じた体重差により、1 日あたりの尿量には著しい差があったが、体重あたりのクレアチニン排泄量は各群でほぼ等しい値であったので、尿中ケトン体排泄量はクレアチニン量あたりで表示した。セレン欠乏は PTU 投与とはまったく無関係に尿中ケトン体排泄量を増加させた。

セレン欠乏では T4 から T3 への変換が阻害されるため、血清の活性型甲状腺ホルモンである T3 の濃度がわずかに減少して、軽度の甲状腺機能低下といえる状態が生じる。しかし、Table 3 に示したように、尿中ケトン体排泄は PTU によって人工的に甲状腺機能低下を起こしただけでは増加せず、セレン欠乏によってはじめて増加した。すなわち、セレン欠乏による尿中ケトン体排泄の増加という現象は、甲状腺機能とはまったく無関係に生じた。したがって、今回の実験結果は、セレン欠乏時に生じる尿中ケトン体排泄量の増加に甲状腺ホルモンが関与していないことを示唆するものと考えられる。

Table 2 Serum thyroid hormone concentration (nM)

PTU	T4		T3	
	+Se	-Se	+Se	-Se
-	66.6±3.3	87.5±7.1**	1.5±0.08	1.2±0.07*
+	11.6±0.4 ###	9.9±0.2 ###	0.4±0.05 ###	0.4±0.05 ###

Values are means ± SEM (n = 6). * and **, Significant difference was observed between "+Se" and "-Se" at p<0.05 and p<0.01, respectively. ###, Significant difference was observed between "-PTU" and "+PTU" at p<0.001.

Table 3 Urinary ketone body excretion (mmol/g creatinine)

PTU	Acetoacetate		3-Hydroxybutyrate	
	+Se	-Se	+Se	-Se
-	0.2(0.1-0.3)	0.7(0.3-1.8)**	0.2(0.1-0.5)	1.2(0.3-4.9)**
+	0.3(0.1-0.8)	0.6(0.3-0.9)	0.3(0.1-0.5)	1.1(0.5-2.4)*

Values are geometrical means with SD ranges in the parentheses (n = 6). * and **, Significant difference was observed between "+Se" and "-Se" at p<0.05 and p<0.01, respectively.

文 献

- 1) OLSSON, U. (1985) Metabolism 34 : 993
- 2) YOSHIDA, M. (1991) J. Nutr. Sci. Vitaminol. 37 : 425
- 3) BERRY, M. J., L. BANU, Y. CHEN, S. J. MANDEL, J. D. KIEFFER, J. W. HARNEY, and P. R. LARSEN (1991) Nature 353 : 273
- 4) FOSTER, H. D. (1993) Medical Hypotheses 40 : 61