

저온환경 적응에 있어서의 갑상선 Hormone의 변동

연세대학교 의과대학 약리학교실

李 香 雨 · 金 源 准 · 洪 思 奭

성균관대학교 약학대학 위생화학교실

金 昊 錫 · 洪 思 澳

= Abstract =

Changes of Thyroid Hormone Levels in Plasma of Rats during Cold Exposure

H.W. Lee, W.J. Kim and S.S. Hong

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine

H.S. Kim and S.U. Hong

Sung Kyun Kwan University College of Pharmacy

The importance of thyroid hormones for the survival of rats in the cold is along-established fact. Hypothyroid animals are unable to survive in a cold environment. It was also reported that acute exposure of rats, guinea pigs and rabbits to cold produced an increased secretion of TSH and thereby thyroid hormone secretion within 10 to 30 min, but this increase of thyroid activity disappeared quite rapidly during warming. However, in human study no significant difference was found in the concentration of T_4 , TSH and cortisol between summer and winter. But plasma T_3 concentration was increased significantly in winter in 56 adult men.

On the other hand, it has been also known that catecholamines are important in the maintenance of body temperature of rat exposed to cold. Abundant evidences suggest that the sympathetic nervous system is involved in the activation of nonshivering thermogenesis and that thyroid hormone metabolism and secretion are influenced by catecholamines and consequently by the activity of the sympathetic-adrenal system.

Many of the metabolic effects of catecholamines are associated with an increase in the level of cAMP mediated through activation of adenylate cyclase which converts ATP to cAMP. Other studies have shown that thyroid hormones affect the amount of adenylate cyclase present in the adipose tissue. On the other hand, it was also reported that a particulate cAMP phosphodiesterase activity in fat cells was modulated by the action of thyroid hormones.

The objective of the present study was to determine the interaction between thyroid activity and cyclic nucleotides during acute exposure to cold.

* 본 연구는 1981, 1982년도 연세의대 교수연구비의 일부보조로 이루어졌음.

Albino rats weighing around 200 g were used as the experimental animal. The room temperature group was kept at 25°C and the cold-exposed group was kept at 4°C for 1 week or 2 weeks. Each group was subdivided into three subgroups; control, KI, and MTU group. At the end of experiment the animals were etherized and blood was taken from abdominal aorta for T_4 , T_3 and cyclic nucleotides. The determinations of T_3 , T_4 and cyclic nucleotides were carried out with a radioimmunoassay(RIA) method.

The results were summarized as followings.

1) A significant increase of thyroid weight was observed in rats exposed to cold for 2 weeks. Furthermore, in rats administered MTU while to exposure to cold the thyroid weight was also increased significantly.

2) After 2 weeks T_3 concentration in the plasma of cold-exposed rats was significantly increased in KI group and MTU group as well as in control group. On the contrary, after 2 weeks of cold exposure T_4 level was decreased in control group.

3) In the case of cyclic nucleotides, plasma cAMP was increased in the control group after 1 or 2 weeks of cold exposure. However, cGMP level in plasma was rather significantly decreased in KI group and MTU group as well as in control group.

緒 論

1943年 Leblond 와 Gross¹⁾는 실험적으로 甲狀腺을 절제한 쥐는 低溫環境에서 短時日內에 죽고 甲狀腺호르몬을 投與하면 生命이 延長됨을 관찰하여 처음으로 甲狀腺이 體溫維持에 有關함을 시사하였다. 또한 Ers-hoff²⁾는 thyroxine의 合成을 抑制하는 thiouracil을 投與하여 甲狀腺의 機能을 低下시킨 쥐는 2°C의 環境에서 약 3~7日 밖에 生存하지 못하였으나 thyroxine을 投與한 예는 계속 生存함을 報告하였다. 그후 많은 研究者들에 의하여 甲狀腺이 低溫環境에서의 體溫을 維持하는데 密接한 關係가 있다고 主張하였다. 즉 低溫環境에 適應한 動物은 ^{131}I 의 吸着이 亢進될 뿐 아니라 甲狀腺機能도 亢進된다고^{3~5)} 報告하였다. 또한 甲狀腺의 重量이 增加함에^{6~8)} 따라 組織內의 血管分布도 增加하고⁹⁾ follicular epithelial height도 增加되어 甲狀腺이 低溫適應에 密接한 關係가 있음이 立證되었다. 그러나 갑자기 低溫에 노출시킨 實驗에서는 매우 복잡한 樣相을 나타내어 처음 24時間 동안 ^{131}I 의 吸着이 감소되는 반면에 代謝反應은 오히려 2~3倍 增加하는데 이와같은 現象은 주로 筋肉運動에 起因하는 것이라고 추리하고 있다^{5,13)}. 더욱 根源的 要因은 norepinephrine과 epinephrine의 遊離에^{14,15)} 依하는 것으로 추측하나 그 機轉은 아직 明確하게 밝혀져 있지 않다^{16~18)}. Chatonnet는^{19,20)} epinephrine 및 norepinephrine이 低溫適應에 중요한 역할을 하나 甲狀腺호르

몬도 基礎代謝反應을 亢進시켜 體溫을 유지하는데 補助的인 역할을 한다고 主張하였다. Tanche 및 Thermanias는²¹⁾ 低溫適應에 대한 catecholamine과 甲狀腺호르몬과의 相互關係는 catecholamine에 의한 生體內 代謝作用이 甲狀腺호르몬으로 相乘效果를 나타내 주는 역할일 것이라 報告하였다.

Catecholamine이 代謝에 미치는 効果는 adenylate cyclase의 활성을 亢進시켜 細胞內에 增加된 cyclic AMP(cAMP)가 catecholamine의 生理現象을 나타내는데 관여되고 있는 것으로 알려져 있다. Lutherer 및 그 共同研究者들은²²⁾ theophylline과 같이 thyroxine이 phosphodiesterase를 抑制하여 細胞內에 cAMP의 濃度を 增加시킨다고 報告하였다. Brodie 및 그 共同研究者는²⁴⁾ 甲狀腺호르몬도 脂肪組織內의 adenylate cyclase의 活性도에 影響을 미친다고 報告하였다.

이와같이 低溫適應에 있어서 catecholamine과 甲狀腺호르몬과는 서로 關係가 있는 것은 明確하나 正確한 機轉은 아직 究明되고 있지 않다. 금번 著者は 甲狀腺과 cyclic nucleotide와의 相互作用도 低溫適應症에 중요한 역할을 할 것이라는데 착안하여 本 實驗에 착수하였다.

實驗材料 및 實驗方法

1) 實驗動物 및 實驗群

實驗動物로는 體重 200 g內외의 흰쥐를 1週 以上 動物室에서 飼育하여 環境에 適應시킨 다음 實驗에 使用

하였다.

實驗期間中 飼料은 단백질이 15%以上이며 脂肪이 3%以上 함유된 市販 混合飼料를 使用하였다.

(1) 室溫環境에서의 實驗: 實驗動物을 室內溫度 25°C로 維持한 動物室에서 飼育하면서 다음의 3群으로 나누어 實驗하였다.

① 對照群: 藥物 대신 상수를 自意로 섭취케 하였다.

② KI 投與群: KI를 상수에 0.015 g/l로 용해시켜 상수대신 自意로 섭취케 하였다.

③ MTU 投與群: Methylthiouracil(MTU)를 homogenizer를 이용하여 均等한 현탁액을 만들어 體重 100 g 當 1 mg을 腹腔內 격일로 투여하였다.

(2) 低溫環境에서의 實驗: 室內溫度 0~4°C되는 低溫室에서 飼育하면서 (1)의 實驗과 같이 3群으로 나누어 同一條件으로 처치하였다.

上記 各群은 藥品을 投與하면서 1週 및 2週 후에 實驗하였다.

2) 實驗方法

(1) 甲狀腺 重量測定 및 採血: 흰쥐를 ether로 마취시킨 후 頸部中央線을 따라 절개하여 聲帶部位에 있는 左右 甲狀腺을 적출 평량하고 腹部中央線을 따라 開腹한 다음 동맥에서 採血하였다. 血液 일부를 취하여 血清을 분리하여 T₃ 및 T₄測定에 使用하고 나머지 血液에 0.05 M EDTA 용액을 넣은 다음 ethanol을 넣어 단백질을 침전시킨 상등액의 血漿을 취하여 cAMP 및 cGMP를 測定하는데 使用하였다.

(2) 호르몬 및 cyclic nucleotide의 測定: 測定方法은 radioimmunoassay 法을 使用하였다.

① Triiodothyronine(T₃)測定: 시험관(12×70 mm)에 측정하고자 하는 抗原(T₃)이 들어있는 血清 100 μl와 0.1% bovine serum albumin(B.S.A.)에 섞여 있는 同位素素 ¹²⁵I로 표지된 ¹²⁵I-T₃試液 100 μl를 넣고 잘 混合시켜 여기에 T₃抗血清 300 μl를 넣어 vortex에서 가볍게 섞은 후 室溫에서 2時間 反應시켰다. 標準曲線 作成은 試料인 血清대신 T₃標準液(0.0~0.8 ng/ml) 100 μl를 利用하였다. 反應後 抗原 및 抗血清의 結合型과 遊離型을 各各 分離하기 위하여 25% polyethylene glycol 6000(PEG 6000) 1 ml씩을 각 시험관에 넣어 混合시킨 후 1,000×g에서 15分 동안 遠心分離하여 上澄液을 제거하고 각 시험관을 열어 놓은 상 태로 3~5分間 방치하여 건조시켰다. 이것을 gamma counter에서 1分間放射能을 測定하여 標準曲線을 作成한 다음 試料안의 T₃濃度에 따라 測定된 cpm을 標準

曲線과 비교하여 血清內 T₃量을 산출하였다.

② Thyroxine(T₄)測定: T₃에서와 같은 원리로 시험관(12×70 mm)에 測定하고자 하는 試料 25 μl에 0.05 M barbital buffer와 0.1% B.S.A.에 섞여있는 ¹²⁵I-T₄試液 100 μl을 넣어 잘 混合시켜 여기에 T₄抗血清 400 μl를 넣어 vortex에서 가볍게 섞은 후 室溫에서 1時間 反應시켰다. 이때 標準曲線 作成은 試料 대신 T₄標準試液(0~24 μg/100 ml) 25 μl을 使用하였다. 反應後 각 시험관에 25% PEG 6000 2 ml씩을 넣고 混合시킨 후 T₃의 測定과 같이 T₄量을 산출하였다.

③ Cyclic nucleotides의 測定

가) cAMP 測定: cAMP測定은 competitive protein binding 方法을 利用하였다. 試料 50 μl에 [³H]cAMP試液 50 μl를 넣고 잘 混合한 後 binding protein 100 μl를 넣어 잘 混合시켜 2時間동안 氷水에 방치시킨 다음 charcoal 용액 100 μl를 넣어 유리 nucleotide를 흡착시킨 후 遠心分離하여 charcoal과 함께 침전시켰다. 여기에서 얻은 上澄液 100 μl를 취하여 Triton X 100: toluene(1:2)용액 1 l에 POPOP 0.3 g 및 PPO 7.0 g이 용해되어 있는 counting solution 10 ml에 넣어 liquid scintillation counter로 測定하였으며 linear standard curve에서 定量하였다.

나) cGMP 測定: 試料 100 μl에 [³H]cGMP試液 50 μl를 넣고 混合後 抗血清試液 50 μl를 넣어 조심스럽게 교반하고 氷水에서 2時間 방치한 다음, 여기에 39% ammonium sulfate 용액 1 ml를 넣고 遠心分離하여 上澄液內의 유리 nucleotide를 分離하였다. 침전물을 증류수 1.1 ml에 녹혀 1 ml를 취하여 liquid scintillation counter로 測定하여 linear standard curve에서 定量하였다.

實驗 結果

1) 흰쥐의 甲狀腺 重量의 變動

對照群의 甲狀腺重量 變動은 第1表에서 보는 바와 같다. 즉, 1週間 室溫 및 低溫環境에 노출할 때 甲狀腺重量은 體重 100 g 當 各各 5.7 mg 및 6.8 mg 이었다. 그러나 KI 投與群에서는 低溫環境에 1週間 노출시켜도 甲狀腺重量은 별 變動이 없었다. 또한 MTU 群 與群에서도 重量이 增加하는 경향은 있으나 의의있는 增加는 볼 수 없었다. 그러나 2週間 노출시킨 對照群에서 體重 100 g 當 甲狀腺重量은 低溫環境에서는 6.1 mg로 室溫環境에서의 4.2 mg에 비하여 增加하였다.

KI 投與群은 2週間 低溫環境에 노출하여도 重量變動

은 볼 수 없었다. 그러나 MTU 投與群은 室溫環境에 비하여 低溫環境에 노출시킨 것이 2週 후에 유의있는 甲状腺重量의 增加를 보여 주었다.

2) T₃濃度の變動

T₃濃度の變動은 第2表에서 보는 바와 같다. 1週間 低溫環境에 노출시킨 對照群의 T₃濃度は 109.9 ng/100 ml로 室溫環境에서의 81.9 ng/100 ml에 비하여 유의 있는 增加를 보여 주었다. 2週後에는 室溫環境에 노출시킨 것은 82.3 ng/100 ml였으나 低溫環境에 노출시킨 것은 128.0 ng/100 ml로 현저히 增加하였다. KI 投與群에서는 1週間 低溫 및 室溫環境에 노출시킬 때 T₃濃度가 增加하는 경향은 있으나 별 의의는 없었다. 그러나 低溫環境에 2週間 노출할 때 T₃濃도가 120.2 ng/100 ml로 室溫環境에 노출한 것의 84.8 ng/100 ml에 비하여 현저히 增加하였다. MTU 投與群에서는 1週間 低溫環境에 노출시킬 때 室溫에 비하여 약간 增加하였으나 低溫環境에 2週間 노출시켰을 때 T₃濃도가 147.0

Table 1. Effect of cold exposure on the weight of thyroid gland in rat administered KI or MTU.

Group	Gland Weight (mg/100 g Body Weight)		
	25°C	4°C	
1 Week	CONTROL	5.7±0.27	6.8±0.54
	KI	5.7±0.36	6.2±0.30
	MTU	5.1±0.32	6.0±0.21
2 Weeks	CONTROL	4.2±0.28	6.1±0.30**
	KI	5.9±0.55	6.1±0.66
	MTU	6.0±0.69	7.7±0.44**

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Table 2. Effect of cold exposure on serum T₃ and T₄ level in rat administered KI and MTU.

Group	T ₃ (ng/100ml serum)		T ₄ (μg/100 ml serum)		T ₃ /T ₄ Ratio		
	25°C	4°C	25°C	4°C	25°C	4°C	
1 Week	CONTROL	81.9±6.21	109.9±5.71**	3.8±0.20	3.3±0.22	26±3.2	34±3.1*
	KI	79.6±4.95	95.8±4.90	—	—	—	—
	MTU	79.4±3.73	101.7±5.36*	—	—	—	—
2 Weeks	CONTROL	82.3±5.78	128.0±7.74***	4.1±0.37	3.1±0.14*	24±2.7	40±1.6***
	KI	84.8±5.37	120.2±8.34**	4.4±0.81	4.8±1.12	24±2.9	26±3.0
	MTU	122.0±2.58	147.0±2.07**	2.8±0.05	2.9±0.22	44±1.6	44±8.0

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

ng/100 ml로 室溫環境에 노출한 것의 122 ng/100 ml에 비하여 유의있는 增加를 나타냈다.

3) T₄濃度の變動

T₄濃度の變動은 第2表에서 보는 바와 같다. 1週間 低溫環境에 노출시킨 實驗에서는 對照群에 있어서 T₄濃度は 3.3 μg/100 ml로 室溫環境에 노출한 것의 3.8 μg/100 ml에 비하여 감소되는 경향은 있으나 별 의의는 없었다. 그러나 2週後의 對照群에 있어서는 T₄濃도가 低溫環境에 노출할 때 3.1 μg/100 ml로써 室溫環境에 노출한 것의 4.1 μg/100 ml에 비하여 유의있는 감소를 보여 주었다.

2週 후의 KI 投與群에서는 低溫 및 室溫環境에서 별

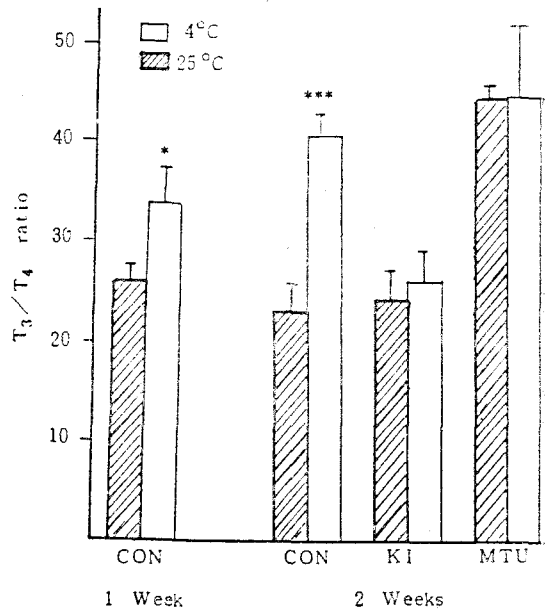


Fig. 1. Effect of cold exposure on T₃/T₄ ratio.

Table 3. Effect of cold exposure on plasma cyclic nucleotides in rat administered KI or MTU.

Group	cAMP(p mole/ml plasma)		cGMP(p mole/ml plasma)		
	25°C	4°C	25°C	4°C	
1 Week	CONTROL	53.7±1.89	62.6± 3.04*	40.8± 2.85	31.6±2.67*
	KI	72.8±4.32	78.3±11.66	60.7±11.65	34.7±3.21***
	MTU	66.0±5.06	65.0± 7.05	35.1± 4.31	41.6±6.03
2 Weeks	CONTROL	43.9±4.46	54.3± 2.62*	45.1± 3.93	32.9±1.83**
	KI	39.0±2.12	45.6± 4.74	25.6± 3.47	29.3±3.47
	MTU	58.2±6.31	61.3± 3.01	64.5± 4.31	44.0±4.25**

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

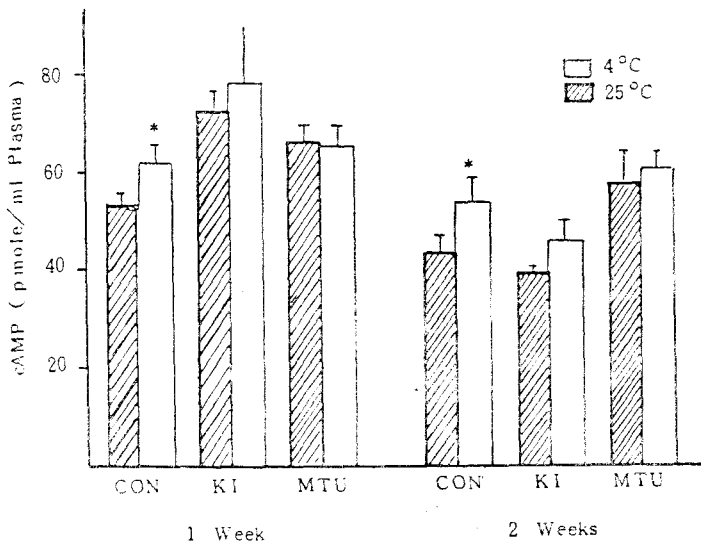


Fig. 2. Effect of cold exposure on plasma cAMP level in rat.

차이는 없으나 對照群과 비할때 低溫環境에서만 T₄濃도가 약간 增加하였다. MTU 投與群에서는 2週後 室溫 및 低溫環境에서 T₄濃도가 各各 2.8 μg/100 ml 및 2.9 μg/100 ml로 별 차이는 없으나 室溫環境에 노출시킨 對照群의 4.1 μg/100 ml에 비하여 현저히 감소되었다.

4) T₃와 T₄ 比率의 變動

T₃/T₄의 變動은 第2表 및 그림 1에서 보는 바와 같다. 對照群의 T₃/T₄의 値는 室溫環境에 2週間 노출시킬 때 24이였으나 低溫環境에 노출시킬 때는 40으로 약 2배 增加하였다.

그러나 KI 投與群의 T₃/T₄値는 室溫 및 低溫環境에 노출시킬 때 各各 24 및 26으로 별 變動이 없었다. 한편 MTU 投與群의 T₃/T₄値는 室溫 및 低溫環境에 노출시킬 때 各各 44로 同一하였으나 室溫環境에 노출시

킨 對照群의 24에 비하여 T₃/T₄値가 현저히 상승하였다.

5) cAMP 濃도의 變動

cAMP 濃度는 第3表 및 그림 2에서 보는 바와 같다. 對照群의 cAMP 濃度는 1週間 低溫環境에 노출시킬 때 62.6 p mole/ml로 室溫環境에 노출한 53.7 p mole/ml에 비하여 의미있는 增加를 보였으며 2週間 低溫環境에 노출시킨 對照群의 cAMP 濃度도 54.3 p mole/ml로 室溫環境에 비하여 의미있는 增加를 보였다. KI 投與群에서 cAMP의 濃度는 室溫 및 低溫環境에서 1週間 및 2週間 노출시킬 때 室溫 및 低溫環境 相互間에 별 變動이 없었다. 그러나 2週間 低溫 및 室溫環境에 노출시킬 때 다같이 1週에 비하여 감소되었다. MTU 投與群에서도 역시 1週間 室溫 및 低溫環境에 노출시킬 때 각각 對照群에 비하여 약간 增加하였

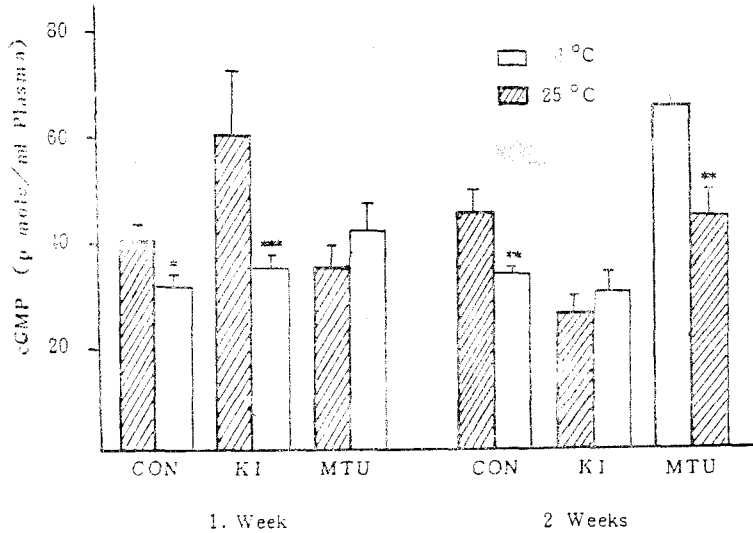


Fig. 3. Effect of cold exposure on plasma cGMP level in rat.

으며 2週後도 1週와 類似하였다.

6) cGMP 濃度の變動

cGMP 濃度の變動은 第3表 및 그림 3에서 보는 바와 같다. 對照群에서 1週 및 2週間 低溫 및 室溫環境에 노출시킬 때 cGMP 濃도가 다같이 의의있는 감소를 보였으며 특히 2週間 低溫環境에 노출시킬 때는 현저히 감소하였다.

KI 投與群의 cGMP 濃도는 1週間 室溫環境에 노출할 때 60.7 p mole/ml 로 對照群의 40.8 p mole/ml 에 비하여 현저히 증가하였다. 그러나 低溫 및 室溫環境에 2週間 노출시킬 때는 다같이 對照群에 비하여 현저히 감소하였다. MTU 投與群의 cGMP 濃도는 2週間 低溫環境에서 노출시킬 때 44.0 p mole/ml 로 室溫環境에 노출한 것의 64.5 p mole/ml 와 比較할 때 현저히 감소되었다.

考 察

사람을 비롯한 모든 溫血動物은 갑자기 低溫에 노출되더라도 體內에서 物理的 혹은 生化學的인 反應으로 熱平衡이 이루어져 體溫을 유지할 수 있는 것이다. 즉 體內에서 熱生産을 증가시키는 반면에 손실을 抑制하여 體溫이 維持하게 되는 것이다. 熱生産 經路에 있어서 骨筋筋의 活動중 shivering 을 할 때 생기는 shivering thermogenesis 가 있다. 이와같은 shivering thermogenesis 는 低溫에 노출된 초기에 일어나며 時間이 경과함에 따라 shivering thermogenesis 는 감소

되고 non-shivering thermogenesis 가 增加된다. Non-shivering thermogenesis 가 增加되는 原因은 catecholamine 과 thyroxine 에 의하여 유도되는 것이라고 報告되고 있다²⁶⁾.

甲狀腺호르몬이 thermogenesis 과정에서 중요한 역할을 한다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다^{30,31)}. Cottle²⁶⁾와 Cadot 및 그의 共同研究者²⁷⁾들은 쥐를 低溫에 長期間 노출시켜 甲狀腺의 重量增加를 관찰하고 甲狀腺이 低溫適應과 關連性이 있을 것이라고 시사하였다. 本實驗에서도 약 2°C 内外의 低溫環境에서 1週 및 2週 노출시킬 때 室溫環境에 비하여 현저히 甲狀腺重量이 增加하였다. KI 投與群은 1週 및 2週間 低溫環境에 노출하여도 별 變動이 없었다. 그러나 甲狀腺호르몬 억제제인 MTU 投與群은 室溫環境에서도 甲狀腺의 重量이 增加되며 低溫環境에 노출시켰을 때는 더욱 뚜렷이 甲狀腺의 重量이 增加하여 低溫適應에 甲狀腺이 關聯되었음을 시사하고 있다.

1948年 Wolff 및 Chaikoff²⁸⁾는 濃도를 달리한 KI 溶液을 쥐의 腹腔內에 주사한 후 體內的 無機 iodide 로부터 有機 iodide 로 變化하는 率을 檢索하였다. 이 實驗에서 血漿內 KI 濃도가 40 μg% 이상에 달하는 過量の KI 溶液을 投與할 때에는 甲狀腺內에서 無機 iodide 가 有機 iodide 로 變化하는 反應이 억제되는 것을 觀察하였다. 이와같은 現象은 과잉의 無機 iodide 는 thyroxine 의 合成을 억제하며 이 現象을 Wolff-Chaikoff effect 라고 稱하였다.

그러나 本實驗에서 사용한 0.015 g/l 濃度の KI 溶液은 오로지 低溫環境에 노출시킬 때 hormonal-iodine

의 排泄充進에 의하여 일시적으로 일어나는 iodide 결핍현상을 방지하기 위한 것이다. 즉, Wolff-Chaikoff effect를 유발하지 않고 단순히 iodide의 결핍을 보충할 목적으로 사용하였다. 血清內 T_3 濃度는 1週 및 2週間 低溫環境에 노출시킨 對照群에서 各各 현저히 增加하였으며 이는 Hardeveld 및 그의 공동연구자들²⁹⁾의 결과와 類似하였다. MTU 投與群의 T_3 濃度는 低室環境에 노출시킬 때는 1週 및 2週에 있어서 對照群과 類似하게 增加하였다. 그러나 2週間 室溫環境에 노출시킨 MTU 投與群의 T_3 濃度는 室溫環境에 노출시킨 다른 實驗群에 비하여 현저히 增加하였다. 또한 低溫環境에 노출시킨 對照群과 MTU 投與群의 T_3 濃度는 1週 및 2週에서 다같이 增加하는 반면 T_4 濃度는 2週間 低溫環境에 노출시킬 때 對照群에서 현저히 감소하였고 MTU 投與群에서는 별 차이가 없었다.

Sellers⁸⁾와 Balsam 및 그의 共同研究者들도³²⁻³⁴⁾ 2週間の 低溫環境에 노출시킬 때 本 實驗과 같이 T_4 濃度가 감소하는 現象을 報告한 바 있다. 이와 같은 現象은 T_4 가 T_3 로 전환되는 것이 아닌가 사료된다. T_3 의 活性도가 T_4 보다 약 4배정도 높다는 것을 감안할 때 이와같은 現象은 生體가 低溫環境에 適應할 때 일어나는 한 方面으로 추리할 수 있다고 사료된다. 한편, Hardeveld 및 그의 共同研究者는²⁹⁾ 低溫環境에서 일시적으로 T_4 가 감소되는 現象이 iodine을 섭취시킬 때 방지되었으나 T_3 의 量은 iodine을 섭취시킬 때에도 하등의 影響을 받지 않는다고 報告하고 그 作用機轉도 서로 相異하다고 추리하고 있다.

그러나 Galton과 Nisula 등은³⁵⁾ 3個月間 쥐를 低溫環境에 노출하여도 T_4 의 變動이 없었다는 의견을 제시한 바도 있었다. 위에서 말한 바와 같이 T_3 의 活性도가 T_4 에 비하여 약 4배程度 강한 반면에 iodine 함량은 T_4 에 비하여 약 75% 정도이므로 T_3/T_4 值가 지나고 있는 의의는 매우 크다고 하겠다.

Greer 및 그의 共同研究者들은³⁶⁾ iodine이 결핍된 쥐에서 T_3/T_4 值가 현저하게 상승되는 것을 관찰하고 이것은 iodine 결핍에 適應할 수 있는 중요한 機轉이라고 說明하였다. 本 實驗에서도 低溫環境에 노출시킬 때 1週 및 2週 後의 T_3/T_4 值는 상당히 상승하였다. 특히 MTU 投與群에서는 低溫 및 室溫環境에 노출시킬 때 對照群에 비하여 현저하게 T_3/T_4 值가 상승되었다. 이와같이 hormone 效能이 4배 以上이나 강한 T_3 濃度가 增加되는 원인은 甲狀腺호르몬 合成의 억제효과에 對應하여 일어나는 生體內 反應이라고 생각된다. KI 投與群에서는 T_3/T_4 值가 對照群에 비하여 별 變動이 없

으며 이와같은 現象은 extra iodine의 供給으로 iodine 결핍에 의하여 일어나는 T_3/T_4 值의 상승이 억압된 것으로 생각된다.

cAMP의 濃度는 低溫環境에 노출시킬 때 일반적으로 增加하였으나 cGMP의 濃度는 반대로 감소되어 相互間에 상반된 現象을 보여 주었다.

Goldberg 및 그의 共同研究者들이^{37,38)} 제창한 陰陽說에 의하면 일반적으로 cAMP와 cGMP는 서로 상반되는 反應을 매개하며 cAMP가 增加할 때는 cGMP가 감소되고 cGMP가 增加할 때는 cAMP는 반대로 감소된다고 한다. 本 實驗에서도 이와같은 假說과 類似한 경향을 보여 주었으며 低溫環境에서 cAMP는 增加하는 반면에 cGMP는 감소되었다. cAMP가 增加하는 현상은 甲狀腺호르몬이 脂肪細胞에서 adenylylase의 活性도를 充進시키는 반면에 phosphodiesterase의 活性도를 抑制하여 結果적으로 cAMP가 增加된다는 Armstrong 등과³⁹⁾ Van Inwegen⁴⁰⁾의 報告와 類似하였다. 한편 catecholamine은 脂肪細胞에서 포도당과 지방산을 유리시켜 non-shivering thermogenesis의 과정에 기질을 제공하는데 이는 주로 β -adrenergic effect에 의한 것으로 알려져 있다⁴¹⁻⁴⁴⁾.

Catecholamine과 甲狀腺호르몬과의 相互關係에 관하여 Lutherer 및 그의 共同研究者들은²³⁾ 甲狀腺호르몬이 catecholamine의 組織에 대한 예민도를 充進시켜 thermogenesis에 관여한다고 주장하고 있다. 특히 Fregly⁴⁵⁾ 및 그의 共同研究者들은 T_4 가 β -adrenergic responsiveness 유지에 중요한 역할을 한다고 報告하였다. 本 實驗에서도 低溫環境에 노출할 때 특히 cAMP가 상승된 것은 T_3 濃度가 增加됨에 따라 adenylylase의 活性도가 상승되는데 起因하며 catecholamine에 의한 non-shivering thermogenesis에 도움을 준다고 추측된다. 한편 cGMP는 위에서 말한 바와 같이 일반적으로 低溫環境에 노출시킬 때 현저히 감소되어 Van Inwegen 및 共同研究者⁴⁰⁾들의 報告와는 相異한 結果를 보여 주었다. Van Inwegen과 共同研究者⁴⁰⁾들은 甲狀腺호르몬이 soluble cGMP-phosphodiesterase를 경미하게 억압한다고 보고하였으나, 本 實驗에서는 cGMP가 감소되었다. 그러나 cGMP가 감소되는 現象을 cAMP의 증가와 比較하여 陰陽說과 關聯지어 생각할 때 興味있는 결과라고 사료된다. 또한 低溫環境에 노출할 때 血中 T_3 濃度, cAMP 및 catecholamine 含量間의 關係는 本 實驗에서는 추구하지 못하였으나 catecholamine이 thermogenesis에 있어서 密接한 關係가 있으며 cAMP는 catecholamine과 긴밀한 關係

가 있는 것으로 보아 cAMP도 thermogenesis와間接的으로나마 密接한 關係가 있는 것으로 생각된다.

結 論

1) 흰쥐를 2週間 低溫環境에서 飼育한 바 室溫에서 飼育한 것에 比하여 MTU 投與群, KI 投與群, 對照群을 막론하고 같이 甲狀腺重量의 현저한 增加를 초래하였다.

2) 血清內 T_3 濃도는 1週 및 2週間 低溫環境에 飼育할 때 對照群에서 다같이 현저히 增加하였으나 T_4 濃도는 반대로 2週 後에 현저히 감소하였다. KI 投與群의 T_3 濃도는 室溫에 比하여 低溫環境에서 2週間 飼育하였을 때만 增加하고 MTU 投與群의 T_3 濃도는 低溫環境에서 1週 및 2週間 飼育하였을 때 增加되었다.

3) 對照群의 T_3/T_4 値는 低溫環境에 1週 및 2週間 飼育하였을 때 현저히 상승되었다. MTU 投與群은 室溫環境에 2週間 飼育하였을 때 현저히 상승하였다.

4) 對照群에서 cAMP 濃도가 1週 및 2週後에 室溫에 比하여 低溫環境에서 飼育하였을 때 의의있게 增加하였으나 이와 반대로 cGMP 濃도는 현저히 감소하였다. KI 投與群의 cGMP 濃도는 低溫環境에 있어서 1週後에 현저히 감소되었다. MTU 投與群의 cGMP 濃도도 低溫環境에서 2週後에 약간 감소하였다.

參 考 文 獻

- 1) Leblond, D. P. and Gross, J.: *Endocrinology*, 33:155, 1943.
- 2) Ershoff, B.H.: *Endocrinology*, 43:36, 1948
- 3) Stevens, C.E., D'Angelo, S.A., Paschkis, K.E., Cantarow, A. and Sunderman, F.W.: *Endocrinology*, 56:143, 1955
- 4) Cottle, M. and Carlson, L.D.: *Endocrinology*, 59:1, 1956
- 5) Knigge, K.K., Goodman, R.S. and Solomon, D.H.: *Amer. J. Physiol.* 189:415, 1957
- 6) Emery, F.E., Emery, L.M. and Schwabe, E.L.: *Growth*, 4:17, 1940
- 7) Rand, C.G., Riggs, D.S. and Talbot, N.B.: *Endocrinology*, 51:562, 1952
- 8) Sellers, E.A. and You, S.S.: *Amer. J. Physiol.* 163:81, 1950
- 9) Kenyon, A.T.: *Amer. J. Pathol.* 9:347, 1933
- 10) Borell, U.: *Acta Med. Scand. Suppl.* 161, 1945.
- 11) Dempsey, E.W.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 50:336, 199.
- 12) Dempsey, E.W. and Astwood, E.B.: *Endocrinology*, 32:509, 1943.
- 13) Sellers, E.A., Scott, J.W. and Thomas, N.: *Amer. J. Physiol.* 177:372, 1954.
- 14) Dawes, G.S. and Mestyan, G.: *J. Physiol. (London)* 168:22, 1963.
- 15) Scopes, J.W. and Yizard, J.P.M.: *J. Physiol. (London)* 165:305, 1963.
- 16) Bottari, P.M.: *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology* 11:52, 1957.
- 17) Brown-Grant, K.: *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology* 10:97, 1957.
- 18) Andersson, B., Elkman, L., Gale, C.C. and Sundsten, J.W.: *Acta Physiol. Scand.* 59:12, 1963.
- 19) Chatonnet, J., Tanche, M. and Guieu, J.D.: *J. Physiol., Paris* 53:296, 1961.
- 20) Tanche, M., Chatonnet, J. and Satta, So.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 141:872, 1962.
- 21) Tanche, M. and Therminarias, A.: *Federation Proceeding* 28:1257, 1969.
- 22) Sutherland, E.W., Robison, G.A. and Butcher, R.W.: *Circulation*, 37:297, 1968.
- 23) Lutherer, L.O., Fregly, M.J. and Anton, A.H.: *Federation Proceeding* 28:1238, 1969.
- 24) Brodie, B.B., Davies, J.I., Hynie, S., Krishna, G. and Weiss, B.: *Pharmacol. Rev.*, 18:273, 1966.
- 25) Hsieh, A.C.L. and Carlson, L.D.: *Am. J. Physiol.* 190:243, 1957
- 26) Cottle, W.H.: *Fed Proc.* 19, *Suppl* 5:59, 1960.
- 27) Cadot, M., Julien, M. and Chevillard, L.: *Fed. Proc.* 28:1228, 1969
- 28) Wolff, J. and Chaikoff, I.L.: *J. Biol. Chem.* 174:555, 1948.
- 29) Hardeveld C., van, Zuidwijk, M.J. and Kasseenaar, A.A.H.: *Acta endo.* 91:473, 1979.
- 30) Smith, R.E. and Hoijer, D.J.: *Physiol Rev.* 42:60, 1962.

- 31) Hoch, F.L.: *Metabolic effects of thyroid hormones*, In Greer, M.A. and D.H. Solomon(eds.). *Handbook of physiology section 7, Endocrinology, Vol. III, Thyroid, American Physiological Society Washington D.C. p 391 1974.*
- 32) Balsam, A. and Leppo, L.E.: *J. Clin. Invest.* 53:980, 1974.
- 33) Bernal, J. and Escobar, del Rey F.: *Horm. Metab. Res.* 7:222, 1975.
- 34) Reichlin, S. Bollinger, J. Nejad, I. and Sullivan, P.: *Mt Sinai J. Med.* 40:502, 1973.
- 35) Calton, V.A. and Nisula, B.C.: *Endocrinology* 85:97, 1969.
- 36) Greer, M.A., Grimm, Y. and Studer, H.: *Endocrinology* 83:1193, 1968.
- 37) Goldberg, N.D., Haddox, M.K., Hartle, D.K. and Hadden, J.W.: *In Pharmacology and the Future of Man, ed. R.A. Maxwell, G.H. Acheson* 5:146, 1973. *Barsal: Karger*
- 38) Goldberg, N. D. Haddox, M.K., Dunham, E. Lopez, D. and Hadden, J.W.: *In the cold spring Harbor Symposium on the Regulation of Proliferation in Animal Cells, ed. B. Clarkson, R. Baserga, p.609, 1974.* Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Lab.
- 39) Armstrong, K.J., Stouffer, J.E., Van Inwegen, R.G., Thompson, W.L. and Robison, R.A.: *J Biol. Chem.* 249:4226, 1974
- 40) Van Inwegen, R.G., Robison, R.A., Thompson, W.J., Armstrong, K.J. and Stouffer, J.E.: *J. Biol. Chem.* 250:2452, 1975.
- 41) Gothelf, B. and Ellis, S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 147:259, 1974
- 42) Krishna, G., Hynic, S. and Brodie, B.B.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 59:884, 1968.
- 43) Malbon, C.C., Moreno, F.J., Cabelli, R.J. and Fain, J.N.: *J. Biol. Chem.* 253:671, 1978.
- 44) Pilkington, T.R.E., Lowe, R.D., Foster, R.B.F., Robinson, B.F. and Antonis, A.: *J. Lipid Res.* 7:73, 1966.
- 45) Fregly, M.T., Nelson, E.L., Reach, G.E., Field, E.P. and Lutherer, L.O.: *Am. J. Physiol.* 229: 919, 1975.