



| | |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | 二重標識放射性Thyroxineの合成とその代謝 |
| Author(s) | 木村, 和文 |
| Citation | 大阪大学, 1967, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/29142 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | |
|---------|----------------------------------------|
| 氏名・(本籍) | 木 村 和 文 |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 1153 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和42年3月28日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科内科系 学位規則第5条第1項該当 |
| 学位論文題目 | 二重標識放射性 Thyroxine の合成とその代謝 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 近藤 宗平 教授 西川 光夫 |

論文内容の要旨

〔目的〕

脱ヨード機転は thyroxine の主要な代謝経路の一つと考えられており、その研究には放射性ヨード標識 thyroxine の使用が有用である。しかし、従来は、3,5位の標識が困難で比放射能の高いものが得られなかつたので、専ら 3',5'位を標識したものが用いられて來た。そのため 3,5 位のヨードの代謝態度については未だ明らかにされていない。そこで私は以下の方法で比放射能の高い 3,5-¹³¹I-thyroxine, 及び 3',5'-¹²⁵I-thyroxine の合成を試み、両者を混合し二重標識 thyroxine として 3',5' 位及び 3,5 位のヨード代謝を比較追究した。また、これを用い従来問題の多かった胆汁中 thyroxine 代謝物の同定を試みた。

〔方法ならびに成績〕

1) 3',5'-¹²⁵I-thyroxine の作成

Na^{125}I を HCl , H_2O_2 にて $^{125}\text{I}_2$ に酸化、これを ethylether にて抽出し、thyroxine の 50% ethanol 溶液 (pH 5.0) に加え交換反応をさせる新標識法を考案した。収率は ^{125}I について約 70% であった。 ^{125}I を 1 mCi 用いて比放射能 1 mCi/mg 程度のものを得た。尚、本法にて 3,5-¹³¹I-diiodotyrosine の標識も行なつた。

2) 3,5-¹³¹I-thyroxine の合成

Shiba らの thyroxine の微量合成反応を応用し、上記 ^{131}I を標識した diiodotyrosine と DIHPPA (4-hydroxy-3,5-diiodophenyl pyruvic acid) とを反応させ 3,5-¹³¹I-thyroxine を作成した。生成物の精製は paperchromatography にて行ない、比放射能 400~600 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ のものを得た。

両標識 thyroxine 共、その同定及び純度検定は 3 種の溶媒系による paperchromatography, 高圧沪紙電気泳動法、及び再結晶法により行なつた。

3) ^{125}I , ^{131}I の分離測定

^{125}I , ^{131}I 混合試料の分離測定は well-type scintillation counter に二台の波高分析器を接続し, ^{125}I は 35keV, ^{131}I は 364 keV の γ 線光電ピークにて測定を行ない, ^{125}I 測定域での ^{131}I の count は補正した。本測定法による誤差は崩壊の確率誤差範囲内であり, ^{125}I , ^{131}I 夫々 $\pm 1.6\%$, $\pm 1.4\%$ 以内の精度で測定した。

4) 標識 thyroxine の安定性に関する基礎的検討

Thyroxine の各種溶液中及び沪紙附着後の乾燥又は加熱 (80°C, 60分) にては有意な脱ヨードは起らなかった。次に 10W 殺菌灯 (距離 28 cm) にて紫外線を照射すると20分～40分間に 3',5' 位, 3, 5 位共脱ヨードは同程度に起り, これらは thiouracil, propylene glycol; 人血清などの添加により抑制された。そこで以下の実験は遮光下に行ない, 試料及び paperchromatography の溶媒に少量の thiouracil を添加して行なった。

5) 二重標識 thyroxine の脱ヨード

a) in vitro において rat 各組織の homogenate 及び slice による脱ヨードは 3',5' 位が 3, 5 位に比して大で, 肝, 下垂体及び脳組織にて著明であった。

b) in vivo にて rat に両標識 thyroxine を静注した際, 尿中には24時間以内に投与放射能の約10% が排泄され, ^{125}I , ^{131}I 共平行し, 電気泳動法にてその大部分が無機ヨードであることを確認し, また総胆管カテーテルにて採取した胆汁中には24時間以内に約20%が排泄され, ^{131}I が ^{125}I に比してやや多い傾向を示し, 電気泳動法にて大部分が有機ヨウ化物であることが分った。

6) 胆汁中の thyroxine 代謝物の分離同定

Thyroxine の中間代謝物は主として glucuron 酸抱合物として胆汁中に排泄されることが知られているが, 極く微量で, 夾雜物が多いため paperchromatogram 上, Rf, 或いは標準物質との混合展開による方法ではその同定は困難であった。私は上記二重標識 thyroxine を用い paperchromatogram 上で autoradiography にて検出した各 spot の ^{125}I と ^{131}I の比より, 3', 5' 位と 3, 5 位のヨード原子の数の比を求める方法を考案し, その化合物の推定を容易にした。

rat に二重標識 thyroxine を静注, その胆汁抽出物を二次元 paperchromatography にて展開分離し, 上述の $^{125}\text{I}/^{131}\text{I}$ 比をみる方法で同定を試みた結果 thyroxine, tetraiodothyroacetic acid, 3,5,3'-triiodothyronine 及び glucuron 酸抱合物が主要な放射性化合物であった。更に, glucuron 酸抱合物を沪紙より溶出, β -glucuronidase にて加水分解し, 除蛋白後再び二次元 paperchromatography にて展開分離したところ thyroxine と 3,3',5'-triiodothyronine (reverse triiodothyronine) とその他未同定の spot が認められた。これは犬にて Flock らが想定した reverse triiodothyronine を介する代謝経路の存在を支持するものである。

〔総括〕

1) 3', 5'- ^{125}I -thyroxine, 3, 5- ^{131}I -diiodotyrosine の容易な新標識法を考案した。

Shiba らの反応と上記 diiodotyrosine の標識法を組合せて比放射能の高い 3, 5- ^{131}I -thyroxine の合成に成功した。

γ 線の spectrometry にて ^{125}I , ^{131}I の分離測定を可能にした。

2) 3',5' 位, 3, 5 位の脱ヨードを比較すると, 紫外線に対しては 3,5 位のヨードも, 3',5' 位のヨードと同様不安定であり, これらは thiouracil, propylene glycol, 人血清によって安定化された。組織 homogenate, slice によっては 3', 5' 位の脱ヨードは 3, 5 位に比して大であった。又, rat にて二重標識 thyroxine 静注後の尿中のヨードは 3', 5' 位由来のものと, 3, 5 位由来のものがほぼ平行した。

3) Paperchromatogram 上 thyroxine 代謝物の同定を行なう際, 3',5'-¹²⁵I, 並びに 3,5-¹³¹I 二重標識 thyroxine を用い, 各 spot の ¹²⁵I/¹³¹I 比から, 3', 5' 位と 3, 5 位のヨード原子数の比を求めるこによりその同定を容易にする方法を考案し, 本法を rat 胆汁中の諸種 thyroxine 代謝物同定に応用した。特に, 3,3',5'-triiodothyronine の glucuron 酸抱合物を相当量検出したことは, これを経由する代謝経路の存在を示唆するものである。

論文の審査結果の要旨

Thyroxine の脱ヨード代謝研究は従来専ら 3', 5' 位 ¹³¹I 標識 thyroxine を用いた tracer 実験によりなされて居り, 3, 5 位ヨードの代謝に関してはその標識が困難な点より未だ明らかにされてなかった。

著者は 3', 5' 位 ¹²⁵I, 3, 5 位 ¹³¹I, 二重標識放射性 thyroxine の新しい合成法に成功した。これを用い thyroxine の脱ヨード代謝を研究, 3, 5 位と 3', 5' 位の比較により幾つかの新知見を得た。更に ¹²⁵I と ¹³¹I の比よりその中間代謝物を同定する方法を考案し, この方法にて胆汁中の thyroxine 中間代謝物の同定を試み, 特に 3,3',5'-triiodothyronine の glucuron 酸抱合物の存在を明らかにしこれを経由する代謝経路のあることを示唆した。

以上の点より医学博士の学位を授与する価値があると認めた。