

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、〈a href="https://www.library.osaka- u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

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

論文審查委員 (主查)

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)

脱ョード機転は 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ョード 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ったので, 専ら 3',5' 位を標識したものが用いられて来た。そのため 3,5 位のョ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 $^{125}I_2$ 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- 131 I-diiodotyrosine の標識も行なった。

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 ¹³¹I 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 μCi/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った。

3) ¹²⁵I, ¹³¹I 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 7 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 $(80^{\circ}\text{C}, 60 \text{分})$ にては有意な脱ョ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 $20\text{分} \sim 40$ 分間に 3',5'位、3,5位 共脱ョードは同程度に起り、これらは thiouracil、propylene glycohol、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 の脱ョード
- a) in vitro において rat 各組織の homogenate 及び slice による脱ョードは 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ョ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ョ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,夾雑物が多いため 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 3 一 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 I/ 131 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 を介する代謝径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 3,5-¹³¹I-thyroxine の合成に成功した。

ア線の spectrometry にて ¹²⁵I, ¹³¹I の分離測定を可能にした。

- 2) 3',5'位、3,5位の脱ョードを比較すると、紫外線に対しては 3,5位のョードも、3',5'位のョードと同様不安定であり、これらは thiouracil, propylene glycohol, 人血清によって安定化された。組織 homogenate, slice によっては 3',5'位の脱ョードは3,5位に比して大であった。又、rat にて二重標識 thyroxine 静注後の尿中のョードは 3',5'位由来のものと、3,5位由来のものがほぱ平行した。
- 3) Paperchromatogram 上 thyroxine 代謝物の同定を行なう際,3',5'- 125 I,並びに3,5- 131 I 二重標識 thyroxine を用い,各 spot の 125 I/ 131 I 比から,3',5' 位と3,5 位のョード原子数の比を求めること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,これを径由する代謝径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 の脱ョード代謝研究は従来専ら3′, 5′位 131 I 標識 thyroxine を用いた tracer 実験によりなされて居り、3,5 位ョ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 125 I, 3,5 位 131 I, 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 の脱ョード代謝を研究、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 125 I と 131 I 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てれを径由する代謝径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。