

Title	ラット甲状腺からのT3, cyclic AMP放出に及ぼす無機ヨード, PTUの影響 : 周辺灌流 (perifusion) 法による検討
Author(s)	真下, 一彦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/33014
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	真 下 一 彦
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5564 号
学位授与の日付	昭和57年3月16日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	ラット甲状腺からの T_3 , cyclic AMP 放出に及ぼす無機ヨード, PTUの影響—周辺灌流(perifusion)法による検討—
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 藤田 尚男 教授 宮井 潔

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

ヨードはバセドウ病治療のため臨床上広く用いられてきた。すなわちヨードは、少量では甲状腺ホルモン合成の素材として利用されるが、大量になるとホルモン分泌を抑制することが知られている。一方、PTU、MMIは甲状腺ペルオキシダーゼの阻害剤であり、甲状腺ホルモン合成を阻害するが、PTUにはこの作用以外に T_4 から T_3 への脱ヨード抑制効果も見られる。

本研究は甲状腺では未だ報告されていないin vitroの系である周辺灌流法を確立するとともに、この系を用いて、 T_3 , cyclic AMP 放出に及ぼす無機ヨードやPTUの影響を検討することを目的とした。

〔方 法〕

SD系雄ラット(体重190~240 g)を使用、摘出甲状腺は各葉を二分割し、37°C恒温下に95% O_2 —5% CO_2 にて飽和したKrebs-Ringer bicarbonate(KRB) buffer (0.1% glucose 及び0.3% BSA含有、pH 7.4)中で60分間preincubationした。その後、6切片ずつ容量0.3 mlのchamber内に入れ、1.9 ml/20分の速度でKRB bufferなどを持続注入した。灌流液は20分毎に採取し、 T_3 , T_4 はLieblichらの方法により、またcyclic AMPはHarperらの方法によりアセチル化し、それぞれ1抗体法RIAで測定した。

〔成 績〕

周辺灌流開始60分後から6時間にわたりTSHで刺激した場合、10mU/mlの濃度では40~60分後から T_3 放出は有意に上昇し、5時間後に頂値に達した。TSH濃度0.1~10mU/mlの範囲で容量反応性

T₃放出を認め、さらに高濃度のTSHでは T₃放出はこれ以上増加しなかった。なおKRB bufferのみでは溶液中のT₃の上昇は見られなかった。

次に phosphodiesterase の阻害剤である IBMX 3×10^{-4} Mでの刺激により TSH 10mU/ml の場合とほぼ同程度の T₃放出が見られ、この時 cyclic AMP 放出は著明に増加した。IBMX と TSHとの併用により、20分後から cyclic AMP 放出は有意に上昇し、IBMX 単独刺激の場合と比べ著しく増強された。しかし TSH 単独刺激では溶液中の cyclic AMP 増加は殆んど見られなかった。

本法は、感度、再現性などの点で非常にすぐれている。そこでまず、甲状腺ホルモン合成阻害剤の効果を検討した。TSH 刺激による T₃放出は、 1×10^{-3} Mの PTU によりほぼ完全に抑制された。MMI 1×10^{-3} Mでは PTU の場合に見られたような完全な抑制は見られなかった。ところが T₄放出に対しては、PTU、MMI ともに殆んど影響しなかった。

無機ヨードの影響については、TSH 刺激後の T₃放出は KI 1×10^{-3} Mにより有意に抑制され、NaI 1×10^{-3} Mでもほぼ同じ結果が得られた。ところがこの場合、ヨードのみでも刺激開始直後から cyclic AMP の著増が見られ6時間にわたり高値を持続することが判明した。ヨードと TSH を併用しても、cyclic AMP 放出はヨード単独の場合と比べ何ら変わらなかった。ヨードは、basal な T₃放出及び IBMX 刺激後の T₃放出に対して何ら影響を及ぼさなかったが、ヨードと IBMX 併用によりそれぞれ単独で見られた cyclic AMP 放出の増加は相加的に増強された。また IBMX による cyclic AMP の増加は PTU により影響されなかったが、ヨードによる cyclic AMP の上昇は、PTU の併用により完全に抑制された。

〔総括〕

1. ラット甲状腺を用いた周辺灌流法を確立した。この系は、甲状腺ホルモン及び cyclic AMP 放出を動的に把握でき非常に有用である。
2. TSH により容量反応性 T₃放出をみとめたが、灌流液中の cyclic AMP は増加しなかった。
3. TSH 刺激による T₃放出は、PTU により完全に抑制されたが、MMI では抑制は軽度であった。これは、PTU による T₄から T₃への脱ヨード抑制によると考える。
4. 無機ヨード単独刺激にて灌流液における cyclic AMP 濃度の著増が見られ、この効果は6時間にわたり持続した。またこれは PTU により完全に抑制されたこと、ヨードは TSH 刺激後の T₃放出を有意に抑制したが、basal な T₃放出には影響しなかったことなどから、無機ヨードによる組織障害は否定できる。この効果は cyclic AMP の分解抑制によるものではなく、組織外への cyclic AMP 放出の増加によると考えられる成績が得られた。

論文の審査結果の要旨

本論文は、甲状腺ではいまだ報告されていない周辺灌流法を確立したことに最大の価値を認める。さらに、本法を用い① IBMX による T₃放出の促進、② PTU による甲状腺内脱ヨードの抑制、③

TSH刺激による T_3 放出の無機ヨードによる抑制などを証明した点はいずれも重要であり、また、ヨードの作用機構解明の手がかりとして、無機ヨードによる甲状腺からの cyclic AMP 放出促進の事実を証明したことも評価する。