



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	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33014">https://hdl.handle.net/11094/33014</a>
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</a>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)	眞下 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(perfusion)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、10 mU/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 ~ 10 mU/ml の範囲で容量反応性

$T_3$ 放出を認め、さらに高濃度のTSHでは  $T_3$ 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  $T_3$ の上昇は見られなかった。

次に phosphodiesterase の阻害剤である IBMX  $3 \times 10^{-4}M$ での刺激により TSH  $10mU/ml$ の場合とほぼ同程度の  $T_3$ 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  $T_3$ 放出は、 $1 \times 10^{-3}M$ の PTU によりほぼ完全に抑制された。MMI  $1 \times 10^{-3}M$ 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  $T_4$ 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  $T_3$ 放出は KI  $1 \times 10^{-3}M$ により有意に抑制され、NaI  $1 \times 10^{-3}M$ 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  $T_3$ 放出及び IBMX 刺激後の  $T_3$ 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  $T_3$ 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  $T_3$ 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  $T_4$ から  $T_3$ 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  $T_3$ 放出を有意に抑制したが、basal な  $T_3$ 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、甲状腺ではまだ報告されていない周辺灌流法を確立したことにより最大の価値を認める。さらに、本法を用い① IBMX による  $T_3$ 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<sub>3</sub>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しうる。