

Title	遊離型甲状腺ホルモン測定法とその臨床応用に関する研究
Author(s)	土井, 啓
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33087
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	土 井 啓
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 5 5 4 2 号
学位授与の日付	昭和 57 年 3 月 3 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	遊離型甲状腺ホルモン測定法とその臨床応用に関する 研究
論文審査委員	(主査) 教授 宮井 潔 (副査) 教授 熊原 雄一 教授 垂井清一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

甲状腺ホルモンである thyroxine (T_4), 3, 5, 3'-triiodothyronine (T_3)は循環血液中で、特異結合蛋白と可逆的に結合し、その結合型と遊離型との間に平衡関係が成立することが知られており、実際に作用を発揮するのは、遊離型甲状腺ホルモンであると考えられている。そこで血中遊離型甲状腺ホルモンの測定に関し、Sterling & Brenner らの平衡透析法の基礎的条件を検討し、遊離型 T_4 、遊離型 T_3 濃度の同時測定法を開発して臨床応用を試みた。また T_4 を段階的に添加した血清の遊離型 T_4 濃度を本法で測定し、その値から Scatchard-plot を作成して、3種類の T_4 結合蛋白の結合親和定数、結合能を求めると共に、これによって遊離型測定法の妥当性を裏づけた。

〔方法ならびに成績〕

1) 平衡透析による遊離型 T_4 、遊離型 T_3 濃度の同時測定法。

平衡透析法の基礎的検討の結果、次の方法を確立した。予備透析により精製した $^{131}I-T_4$ 、 $^{125}I-T_3$ のそれぞれを追跡子として 20ng/ml, 0.3 ng/ml となるよう添加した被験血清 0.5 ml を 18 倍容のリン酸塩類緩衝液に対し、37℃にて 18~24 時間平衡透析を行った後、透析外液にプール血清 1 ml を添加して甲状腺ホルモンを結合させ、一方陰イオン交換樹脂を添加して無機ヨードを除去した。次いで一定容積の透析外液と内液の放射活性を測定し遊離型 T_4 、 T_3 分画を算出、他に Radioimmunoassay (RIA) により求めた T_4 、 T_3 濃度を乗じて遊離型 T_4 、 T_3 濃度を算出した。本同時測定法で求めた血中遊離型 T_4 、 T_3 濃度と、それぞれを単独に測定した濃度との間には有意の差は認められなかった。また本法により得られた遊離型 T_4 濃度と、透析外液を直接高感度 RIA 法により測定した遊離型 T_4 濃度との間に

は、 $Y = 0.86 X + 0.49$, $r = 0.84$ と良好な相関関係が認められた。

2) Scatchard-plotによる解析

健常人プール血清に T_4 を $2000 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ まで段階的に添加した血清系列につき、平衡透析法を用い遊離型 T_4 濃度を測定し、Scatchard-plot を作成し、得られた曲線を最小 2 乗法により 3 つの直線への回帰を行った。それぞれが T_4 と thyroxine binding globulin (TBG), thyroxine binding prealbumin (TBPA), albumin との結合を表すとして、その勾配と横軸との切片より、それぞれの親和定数、結合能を求め、従来の電気泳動法によって求めた値と比較した。これらの成績から、透析液には生理的濃度のクロールイオンが必要であること、透析外液の容積を増加させると albumin と T_4 との結合が若干低下することが判明した。本法により算定した健常人の TBG, TBPA, albumin の親和定数は、それぞれ 1.90×10^{10} , 4.41×10^8 , $7.51 \times 10^5 \text{ L/mol}$, 結合能は 24.0, 241, 58300 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であり、従来の報告値とよく一致した。 T_4 結合蛋白量が異なる正常妊娠、低蛋白血症を伴う肝硬変患者血清の TBG の T_4 結合能は妊娠で高値、肝硬変では低値となったが、それぞれの親和定数は健常血清のそれと、ほぼ同様な値を示した。

3) 臨床成績

本測定法により求めた遊離型 T_4 濃度は健常人 2.44 ± 0.42 (Mean \pm S. D.), 甲状腺機能亢進症 8.66 ± 2.78 , 同機能低下症 0.32 ± 0.23 , 正常妊娠 2.38 ± 1.01 , TBG 減少症 1.50 ± 0.33 , 肝硬変 1.85 ± 0.88 , ネフローゼ症候群 $2.31 \pm 0.79 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ であった。遊離型 T_3 濃度は、健常人 0.31 ± 0.07 , 甲状腺機能亢進症 1.41 ± 0.64 , 同機能低下症 0.09 ± 0.04 , 正常妊娠 $0.24 \pm 0.08 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ であった。

〔総括〕

1) 平衡透析法の基礎検討を行ない、 $^{131}\text{I}-T_4$, $^{125}\text{I}-T_3$ を用いた遊離型 T_4 , 遊離型 T_3 分画の同時測定法を開発した。本法による測定値は、それぞれを単独で測定した値及び、透析外液中 T_4 を高感度RIA で直接測定した値とも、よく一致した。

2) T_4 を段階的に添加した血清系列につき、本法で遊離型 T_4 濃度を測定し、Scatchard-plot の解析から 3 種類の T_4 結合蛋白 (TBG, TBPA, albumin) の親和定数と結合能を求め得た。この値は従来の他の方法のそれとよく一致することから本法の妥当性が裏づけられた。

3) 各種疾患々者の遊離型 T_4 , 遊離型 T_3 濃度を本法により測定し、甲状腺機能亢進症で高値、低下症で低値、 T_4 結合蛋白の異常 (妊娠、肝硬変、ネフローゼ) では正常という結果を得た。

したがって本法は T_4 結合蛋白の異常にかかわらず、甲状腺機能を示す検査として有用と考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は血中遊離型一サイロキシン (FT_4) 及びトリヨードサイロニン (FT_3) の測定に関し、 $^{131}\text{I}-T_4$, $^{125}\text{I}-T_3$ を用いた平衡透析による同時測定法を開発し、さらに T_4 の段階的添加血清の FT_4 から

Scatchard-plotの解析によりT₄結合蛋白(TBP)の親和定数と結合能を求める方法を考案した。そして甲状腺機能異常者におけるFT₄、FT₃の変化及びTBP異常症におけるTBP親和定数の不変を示した。

以上本論文は生理学的、病態学的に重要な遊離型甲状腺ホルモン測定に関し、新しい方法を開発したもので学位論文として価値あるものを評価される。