The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Inhibitory effect of lithium on the release of thyroid hormones from thyrotropin-stimulated mouse thyroids in a perifusion system
Author(s)	田仲, みすず
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37554
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

【34】

氏名・（本籍）	田（た） 仲（なか） みすず
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9284 号
学位授与の日付	平成 2 年 7 月 11 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	Inhibitory effect of lithium on the release of thyroid hormones from thyrotropin-stimulated mouse thyroids in a perifusion system （マウス甲状腺周辺灌流系における、リチウムの甲状腺ホルモン分泌抑制について）
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〕

リチウムは躁鬱病などの精神科疾患で広く用いられており，甲状腺をはじめとする内分泌，代謝系に多彩な影響を及ぼすことが知られている。特に，リチウムの作用の1つにcyclic AMP 産生の抑制があげられ，脳，腎，甲状腺膜におけるアデニレートシクラーゼ活性の抑制が報告されている。臨床的には，リチウム投与により時に甲状腺の腫大や甲状腺機能低下症をきたすが，その成因については未だに明らかでない点が多い。

本研究はマウス甲状腺の周辺灌流法（perifusion method）を用いて，リチウムの甲状腺ホルモン放出に及ぼす作用を検討することを目的とした。

〔方 法〕

標準食で飼育した7週令のBALB/cまたはddY 雄マウス（体重25－30g）を使用した。摘出した甲状腺の各片葉を2分割し，37℃恒温下で95％O_2－5％CO_2にて飽和したKrebs-Ringer bicarbonate buffer（0.1％ glucose，0.3％ BSA含有，pH 7.4）中で90分間preincubationした。その後20切片ずつ0.25mlのchamberに入れ，はじめの1時間はbufferのみで，続く3時間は塩化リチウム単独または，TSH，3-isobutyl-1-methylxanthine（IBMX）と共に5.7ml/hの速度で周辺灌流し，採取した灌流液中のcyclic AMP，3, 5, 3'-トリヨードサイロニン（T_3），サイロキシン（T_4）をRIAで測定した。甲状腺組織内cyclic AMP 含有量は，TSHとIBMX で1時間周辺灌流後の甲状腺切片を6％のtrichloroacetic acid でホモゲナイズし，遠心後上清液中のcyclic AMPをRIA で測定して求めた。また，cyclic AMP 産生以後の過程におけるリチウムの効果を検討するた

めに，dibutyryl cyclic AMP（DBc AMP）で甲状腺切片を刺激し，この場合のT_3，T_4放出に及ぼす塩化リチウムの作用を観察した。

〔成　績〕

(1) TSHを添加しない条件下で，塩化リチウム（10mM）はマウス甲状腺からのT_3，T_4放出には変化を及ぼさなかった。

(2) TSH（10mU/ml）で甲状腺切片を刺激すると，T_3，T_4放出は著明に増加し，各々前値の2.9倍，2.2倍となった。塩化リチウム（10mM）は，TSHによるT_3，T_4放出の増加を有意に抑制し，その頂値の抑制率は，各々55.0％，55.4％であった。また，リチウムのT_3，T_4放出に及ぼす抑制効果は用量依存性であった。

(3) IBMX（0.25mM）存在下において，TSH（10mU/ml）による灌流液中へのcyclic AMP，T_3，T_4放出と甲状腺組織内cyclic AMP含有量の増加を，塩化リチウム（10mM）はいずれも有意に抑制した。

(4) DBc AMP（0.2mM）の添加によりT_3，T_4の放出はTSH刺激時と同様に増加した。
このDBcAMP刺激によるT_3，T_4放出は，塩化リチウム（10mM）により有意に抑制され，cyclic AMP産生以降の過程においてもリチウムの作用が認められた。

〔総　括〕

マウス甲状腺を用いた周辺灌流法において，リチウムは，TSH刺激によるcyclic AMP，T_3，T_4放出の増加，DBcAMP刺激によるT_3，T_4放出の増加をいずれも抑制した。

以上より，リチウムはcyclic AMPの産生を抑制するだけでなく，cyclic AMP産生以降の過程においても作用し，甲状腺ホルモン分泌を抑制することが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

リチウムは躁鬱病などの精神科疾患で広く用いられており，甲状腺機能をはじめとする内分泌，代謝系に多彩な影響を及ぼすことが知られている。しかし，リチウム投与に伴う甲状腺機能異常の成立機序については，充分明らかにされていなかった。

本研究は，マウス甲状腺の周辺灌流実験法を用いて，リチウムがcyclic AMPの産生を抑制するだけでなく，cyclic AMP産生以降の過程においても作用し，甲状腺ホルモン分泌を抑制することを明らかにした点で重要であり，学位論文に値すると判断される。