



Title	Ultrastructural and histochemical studies of the black thyroid induced in rats by 2,4-diaminoanisoole sulfate
Author(s)	松井, 育子
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37638">https://hdl.handle.net/11094/37638</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	松 井 育 子
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 9 8 8 5 号
学位授与年月日	平 成 3 年 8 月 8 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Ultrastructural and histochemical studies of the black thyroid induced in rats by 2,4-diaminoanisole sulfate (2,4-diaminoanisole sulfate によるラット甲状腺の黒色化に 関する超微形態学および組織化学的研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 大手前病院顧問 垂井清一郎 (副査) 教 授 宮 井 潔 教 授 藤 田 尚 男

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

毛髪染料として使用されていた 2,4-diaminoanisole sulfate (DAAS) は、その安全性の検討過程で、経口投与によりラット甲状腺に黒色化 (black thyroid) の生じることが報告された。一方、抗生物質である minocycline を長期大量投与すると甲状腺の黒色化を生じることが知られており、その形態学的変化や甲状腺機能に及ぼす影響について当教室でも検討がなされてきたが、黒色化の機構については未だに明らかでない点が多い。

本研究は DAAS による甲状腺黒色化を形態学的に検討するとともに、黒色化を生じる生化学的機構を明らかにすることを目的とした。

### 〔方 法〕

(実験1) Sprague-Dawley (SD) 系雄ラット (150 g) に 0.5 % DAAS (東京化成社) を含む普通食 (オリエンタル酵母社) を与え、2, 6 週間後に甲状腺組織を光顕 (hematoxylin-eosin 染色, Fontana-Masson 染色, oil red O 染色, Berline blue 染色) および電顕で観察するとともに、6 週間後の血清  $T_4$ ,  $T_3$ , TSH を測定した。

(実験2) 甲状腺黒色化に対するヨード代謝の関与を明らかにする目的で、SD系雄ラット20匹を4群にわけ、group 1: 標準食 + 0.5 % DAAS, group 2: 標準食 + 0.5 % DAAS + 0.1 % PTU (Sigma), group 3: 標準食 + 0.5 % DAAS + 0.2 % 甲状腺末, group 4: 低ヨード食 (オリエンタル酵母社) + 0.5 % DAAS を与え、6 週間後に甲状腺組織を観察した。

(実験3) 甲状腺黒色化に及ぼす peroxidase の影響を検討するため、in vitro にて DAAS 溶液に  $H_2O_2$  と lactoperoxidase (lactoperoxidase はヨードの有機化および縮合を peroxidase とほぼ同様に触媒することが知られている) を添加し、1) DAAS 溶液 (3 mg / ml) 2) DAAS + 3 %  $H_2O_2$  3) DAAS +  $H_2O_2$  + lactoperoxidase (30  $\mu$ g / ml) 4) DAAS +  $H_2O_2$  + lactoperoxidase (60  $\mu$ g / ml) 5) DAAS +  $H_2O_2$  + lactoperoxidase (120  $\mu$ g / ml) の溶液の吸光度 (450 nm) の変化を経時的に測定した。

#### 〔成 績〕

(実験1) 0.5 % DAAS 投与 6 週間後に甲状腺組織は肉眼的に黒色を呈した。光顕 (H.E. 染色) では、濾胞上皮細胞内に褐色顆粒の沈着を認め、この顆粒は Fontana-Masson 染色陽性であった。電顕では、投与開始後 2 週間で濾胞上皮細胞のライソゾーム内に電子密度の高い沈着物がみられた。この沈着物は 6 週間後には、電子密度がさらに高くなるとともに数も増加し、ライソゾーム内に充満するようになり、ライソゾームの限界膜は不明瞭となった。またこの沈着物は濾胞上皮細胞にのみ出現し、傍濾胞細胞や血管内皮細胞には認められなかった。DAAS は発ガン物質であるが、この時点では明らかな核の異型性は認められなかった。甲状腺機能は DAAS 投与 6 週間後には有意な血清  $T_4$ 、 $T_3$  の低下および TSH の上昇を認めた。

(実験2) 甲状腺組織への黒色顆粒の沈着 (Fontana-Masson 染色) は、DAAS のみを投与した群 (group 1) には見られたが、PTU、甲状腺末、低ヨード食を同時に投与した群 (group 2, 3, 4) には、観察されなかった。

(実験3) DAAS 溶液は最初、淡紫色を呈しており、徐々に黒色に変化していくが、 $H_2O_2$  の存在下に peroxidase を添加すると peroxidase の濃度に依存性に黒色化が促進された。

#### 〔総 括〕

DAAS 投与によりラット甲状腺組織は肉眼的に黒色を呈し、その本体は、濾胞上皮細胞のライソゾーム内の DAAS に由来する沈着物であることが明らかとなった。DAAS 投与により甲状腺機能は抑制されており、沈着物がライソゾームの水解機能に影響を与え、甲状腺機能を障害している可能性が示唆された。DAAS と同時に PTU、甲状腺末や低ヨード食を投与すると黒色化を生じないこと、また DAAS 溶液の黒色化が  $H_2O_2$  の存在下で peroxidase の添加により促進されることより、DAAS による甲状腺黒色化には peroxidase 活性が関与しており、甲状腺のヨード代謝とも関連を有することが明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

2,4-diaminoanisole sulfate (DAAS) は、酸化型毛髪染料であり、実験的にラットに経口投与す

ることにより、甲状腺に黒色化をきたすことが知られていたが、その発現の詳細なメカニズムについてはほとんど明らかにされていなかった。

本研究では、まずDAASによる黒色化甲状腺を形態学的に検討し、甲状腺濾胞上皮細胞のライソゾーム内にDAASに由来する沈着物が生じることを明らかにした。さらにDAAS投与により甲状腺機能が抑制されること、またこの黒色化には、甲状腺におけるヨード代謝およびperoxidase活性が関与していることを示した。この成績は黒色化甲状腺の成立機序を明らかにした点で重要であり、学位に値すると判断される。