

氏名	日下部恒輔 くさ か べ つね すけ
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第91号
学位授与の日付	昭和37年12月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	<b>L-Diiodotyrosine の代謝に関する研究</b>

論文調査委員 (主査) 教授 三宅 儀 教授 前川孫二郎 教授 脇坂行一

### 論文内容の要旨

#### 〔研究目的〕

甲状腺におけるホルモン合成の機序特にそれに関与する酵素の作用が最近次第に明らかにされつつある。また散発性クレチン症に関する最近の研究によって、その若干はこのような酵素の先天的な欠損を原因としておこるのであろうということが指摘されている。

よって著者は甲状腺および末梢組織の脱ヨード酵素に注目し、これについてその特性を検討し、かつ各種甲状腺疾患における脱ヨード作用の変化を追究して甲状腺疾患および甲状腺機能と脱ヨード酵素活性との相関を明らかにし、さらに脱ヨード酵素の欠損ないし脱ヨード作用の障害が本邦に見られる単純性甲状腺腫の原因の一つとして考えられ得るか否かを解明せんと試みたのである。

#### 〔研究方法〕

患者の甲状腺より針生検によって組織片を採取し、これを Krebs-Ringer 液中にて  $I^{131}$  標識 1-diiodotyrosine (1-DITI<sup>131</sup>) 約  $0.03\mu\text{c}$ . (1-DIT (4-9)  $\times 10^{-3}\mu\text{g}$ .) とともに pH 7.4 で  $37^{\circ}\text{C}$  に4時間孵置し、反応生成物を paperchromatography で分析、1-DITI<sup>131</sup> からの無機  $I^{131}$  の遊離の程度を見て甲状腺組織の脱ヨード活性を測定した。また正常牛甲状腺組織を用い、種々の物理的および化学的条件の脱ヨード活性に及ぼす影響について観察した。

他方、1-DITI<sup>131</sup>  $50\text{--}120\mu\text{c}$ . (1-DIT  $10\text{--}25\mu\text{g}$ .) を健康人および患者に静注し、その後経時的に血液および尿を採取してその  $I^{131}$  化合物を paperchromatography にて分析し、1-DITI<sup>131</sup> が in vivo において脱ヨードされる状況を追跡した。

#### 〔研究成績〕

正常の甲状腺組織はヨードチロジン脱ヨード活性を有し、in vitro において 1-DIT  $I^{131}$  を脱ヨードする。また健康人では静注された 1-DIT  $I^{131}$  は肝腎等末梢組織の脱ヨード作用によって速かに脱ヨードされる。

このような甲状腺および末梢の脱ヨード作用は一般の単純性甲状腺腫では正常に維持されており甲状腺機能亢進症でも特に促進はしていない。しかし甲状腺機能低下症では末梢性脱ヨード作用が一般に障害されており、かつそれが甲状腺製剤の投与によって改善されるのが認められた。また甲状腺發育不全によるクレチン症および甲状腺腫を有する機能低下症の症例でその甲状腺の脱ヨード作用が低下ないしほとんど欠除しているのが観察された。なお良性腺腫および腺癌の組織は脱ヨード活性を有し、甲状腺炎では著明に低下していた。

他方、異常に高い甲状腺  $I^{131}$  摂取率を示す単純性甲状腺腫の中に脱ヨード障害を有する症例が見出された。これに二つの型があり、一つは甲状腺および末梢ともに脱ヨード作用を欠除するものであり、他は甲状腺の脱ヨード作用には異常がなく末梢にのみそれを欠除するものである。両型の症例にはいずれも家族性の発生が認められた。

〔断案〕

$I$ -DITI<sup>131</sup> を用いて正常および甲状腺疾患における甲状腺および末梢のヨードチロジン脱ヨード代謝を観察した。甲状腺の脱ヨード酵素活性は甲状腺ホルモンによる影響は受けないが、末梢性脱ヨード作用は甲状腺機能低下症によってしばしば障害される。

単純性甲状腺腫の中に脱ヨード障害を有するものが認められたが、このような症例では脱ヨード代謝の異常が甲状腺におけるホルモン合成あるいは末梢におけるヨード代謝を阻害して内因性のヨード欠乏を招来し、甲状腺の代償性腫大を来したものと推定される。この異常は先天的な脱ヨード酵素の欠損に基くものと考えられ、かつこれは優性遺伝子により決定されるようである。

### 論文審査の結果の要旨

Thyroxine 生合成の過程における諸種酵素の作用が次第に明らかにせられてきたが、著者は正常者ならびに諸種甲状腺疾患者の甲状腺から針生検によって得た組織片について  $I^{131}$ - $I$ -diiodotyrosine ( $I$ -DIT) を用いて *in vitro* における  $I$ -DIT 脱ヨード酵素の活性を測定すると同時に人体に  $I$ -DIT- $I^{131}$  を負荷して *in vivo* における同酵素の活性をも追及した。

健康者ではその甲状腺組織には強いヨードチロジン脱ヨード活性があり、また末梢の肝、腎などの組織にも同様に強い同酵素活性があつて、すべての甲状腺機能亢進症および単純性甲状腺腫の多くのものではこの酵素の活性は正常者と同様であるが、甲状腺機能低下症にあつては末梢における脱ヨード酵素活性が一般に低下していることを認めた。そしてホルモン補償によってこの活性は正常化することを認めた。また甲状腺機能低下症、甲状腺癌、甲状腺炎などの甲状腺の酵素活性をも明らかにしたが、著者はさらにこの酵素活性の欠損が内因性のヨード欠乏をきたしたと思われる家族性単純性甲状腺腫の数家系を発見して詳細に検索した。これに二つの型があつて、一つは甲状腺および末梢ともに脱ヨード酵素の活性が欠けており、他のものでは末梢の同酵素活性のみが欠除しているものであつて、ともに先天的な欠損により優性遺伝子によって決定されることを推論した。以上本論文は学術的に有益であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。