

氏 名 笠 木 寛 治
かさ き かん じ
 学位の種類 医学博士
 学位記番号 論医博第849号
 学位授与の日付 昭和55年11月25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 Adenylate Cyclase Activity in Thyroid Tissue from
 Patients with Untreated Graves' Disease
 (未治療バセドウ病患者甲状腺内のアデニールサイクレース活性に
 関する研究)

論文調査委員 (主査)
 教授 井村裕夫 教授 阿部光幸 教授 鳥塚莞爾

論 文 内 容 の 要 旨

バセドウ病患者の血中に存在する異常甲状腺刺激物質は病因的に重要な役割を果しているものと考えられているが、患者の甲状腺がこの刺激物質により実際に刺激されているという確証はまだ得られていない。すなわちバセドウ病甲状腺内の adenylate cyclase(AC)-cyclic AMP (cAMP) 系は正常甲状腺に比べて異常がない或いは TSH に対する反応が悪い等の報告があるが、これらはいずれも手術時に得られた甲状腺を用いての成績であり、術前の投薬等の影響を無視する事ができないと思われる。そこで著者は未治療バセドウ病甲状腺組織を得、その AC 活性の測定を行った。

針生検により得られた甲状腺組織(未治療バセドウ病甲状腺12例、腺腫4例)(3-10 mg)よりその 800-10,000 g 粗膜分画を作成し(100 μ l, 25 mM Tris-HCl) 40 μ l ずつを Basal 及び TSH 刺激による AC 活性測定に、残り 20 μ l を蛋白量測定に用いた。他に20例の治療中バセドウ病甲状腺、15例正常甲状腺、8例腺腫については手術時に組織を得、その 3-10 mg より同様に粗膜分画を作成した。AC 活性の測定は粗膜分画 40 μ l に、3 mM ATP, 10 mM Theophylline, 6 mM MgCl₂ その他 ATP 再生系, 0.1% BSA を含む 25mM Tris-HCl, pH 7.6140 μ l と bovine TSH 100mU/ml 20 μ l (アッセイ系の濃度は10mU/ml ほぼ最大刺激と考えられる濃度)又は Tris-HCl Buffer 20 μ l を加え、37 $^{\circ}$ C10分間 incubate し、生じた cAMP をアルコールにて抽出し radioimmunoassay にて測定した。

手術時に得られた各種甲状腺組織より 3-10mg の数個の組織小片を採取し、重量、部位の差による AC 活性の変動を検討した。Basal AC, TSH 刺激による AC 及びその増加率の変動係数は10~20%であり、再現性はほぼ良好であった。

腺腫において4例の針生検組織と8例の手術により得られた組織とでその AC 活性を比較したが Basal AC, TSH 刺激による AC 及びその増加率共両者間に有意差はなく、採取法の違いによる AC 活性の差はないと考えられた。

正常甲状腺における Basal AC, TSH 刺激による増加率は 1.25 ± 0.46 (mean \pm SD) P moles cAMP

generated/mg wet weight/10min, $134.0 \pm 23.8\%$ であった。未治療バセドウ病甲状腺は正常甲状腺に比べて、その Basal AC (2.76 ± 0.57) は有意に高く ($P < 0.001$) TSH による増加率 (111.5 ± 18.3) は有意に低かった ($P < 0.02$)。治療中バセドウ病甲状腺の Basal AC (1.68 ± 0.65) は正常甲状腺のそれよりも有意に高く ($P > 0.05$) 未治療バセドウ病甲状腺のそれよりも有意に低かった ($P < 0.001$)。TSH 刺激による増加率は $139.0 \pm 34.1\%$ であった。Basal AC 活性を蛋白量当りで表現すると、正常甲状腺、未治療及び治療中バセドウ病甲状腺では各々 136.8 ± 58.2 , 382.3 ± 179.6 及び 147.2 ± 73.0 P moles cAMP generated/mg protein/10min であり、未治療バセドウ病甲状腺は正常甲状腺、治療中バセドウ病甲状腺に比べて有意に高く ($P < 0.001$) 一方治療中バセドウ病甲状腺との間には有意差が認められなかった。腺腫の Basal AC 及び TSH による増加率は 2.89 ± 1.84 P moles CAMP/mg wet weight/10min, 303.2 ± 137.9 P moles cAMP/mg protein/10min, $266.1 \pm 140.9\%$ であり、いずれも正常甲状腺のそれらに比べて有意の高値を示した ($P < 0.05$)。治療バセドウ病患者12例において HTACS (Human Thyroid Adenylate Cyclase Stimulator) を測定した処、7例が陽性を示した。この7例の患者の甲状腺内 Basal AC は HTACS 陰性5例の患者のそれに比べて有意の高値を示した ($P < 0.02$)。

以上の諸結果はバセドウ病甲状腺が HTACS 等の異常甲状腺刺激物質により実際に刺激され、その Basal AC が活性化されている事を強く示唆するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

バセドウ病の病因における異常甲状腺刺激物質の役割を明らかにするため、針生検により得た未治療バセドウ病甲状腺組織の adenylate cyclase (AC) 活性およびその患者血中の human thyroid adenylate cyclase stimulator (HTACS) 活性を cAMP の産生を指標として測定し、両者の関係を検討した。正常甲状腺及び治療中バセドウ病甲状腺は手術により得た組織を用いた AC 活性を測定した。

正常甲状腺の basal AC, 10 μ /ml TSH 刺激による増加率は 1.25 ± 0.46 pmoles cAMP generated/mg wet weight/10min, $134.0 \pm 23.8\%$ であった。未治療バセドウ病甲状腺は正常甲状腺に比して、basal AC は有意に高く、TSH による増加率は有意に低かった。治療中バセドウ病甲状腺の basal AC は有意に高く、未治療バセドウ病甲状腺よりも有意に低かった。未治療バセドウ病患者12例中 HTACS が陽性を示した7例の甲状腺内 basal AC は陰性の5例の basal AC より有意の高値を示した。

以上の諸成績はバセドウ病甲状腺では HTACS などの異常甲状腺刺激物質により刺激され、その basal AC が活性化されていることを示すものと考えられた。

以上の研究はバセドウ病の病因の解明に寄与するところが多く、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。