

(28)

氏名(生年月日) ツカハラフジコ  
 塚原富士子  
 本 籍  
 学位の種類 医学博士  
 学位授与の番号 乙第1027号  
 学位授与の日付 平成元年5月19日  
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)  
 学位論文題目 **Properties of 5'-deiodinase of 3,3',5'-triiodothyronine in rat skeletal muscle**  
 (ラット骨格筋の3,3',5'-triiodothyronine 5'-脱ヨード酵素の特性)  
 論文審査委員 (主査)教授 野本 照子  
 (副査)教授 降失 熒, 重田 帝子

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 目的

甲状腺ホルモン代謝は主に肝、腎で行われるが、他の末梢組織においても組織特異的な代謝がみられることが次第に明らかになってきた。我々は、既にラット骨格筋では thyroxine ( $T_4$ ) および 3,5,3'-triiodothyronine ( $T_3$ ) の脱ヨード活性はみられないが、3,3',5'-triiodothyronine ( $rT_3$ ) の5'-脱ヨード活性があり、 $rT_3$  が 3,3'-diiodothyronine (3,3'- $T_2$ ) へ代謝されることを見出した (Jpn J Pharmacol 36 (Suppl): 346, 1984)。5'-脱ヨード酵素(5'D)は、少なくとも2種類に分類されている。Type I 5'D 活性は、甲状腺機能亢進症状態で増加、低下状態で減少し、propylthiouracil (PTU) により抑制される。しかし、type II 5'D 活性は、甲状腺機能亢進状態で減少、低下状態で増加し、PTU により影響されない。そこで本研究では、骨格筋の  $rT_3$  5'D のタイプを明らかにすることを目的として以下の実験を行った。

#### 方法

1) 動物: Wistar 系雄性ラット(150~250g)を用い、次の4群とした。①無処置、②  $T_3$  投与(15または75 $\mu$ g/kg s.c./day, 1, 3または14日間投与、最終投与24時間後)、③甲状腺摘除2週後、④0.05%PTUを飲料水として2週間摂取。

2)  $rT_3$  5'D 活性の測定: 摘出した大腿筋を Krebs-Ringer phosphate buffer, pH 7.4 でホモジネートし、800 $\times$ g, 10分間遠心分離後の上清を試料とし、outer-

ring にラベルした $^{125}$ I- $rT_3$  を基質として20mM dithiothreitol 存在下、37 $^{\circ}$ C, 1ないし2時間インキュベートした。一部には、0.1mM PTU を添加した。代謝産物は、ペーパークロマトグラフィーで分離し、 $\gamma$  カウンターにて計測後、 $rT_3$  分解率、3,3'- $T_2$  および I $^-$  の産生率を求めた。

#### 結果

1)  $T_3$  投与の影響: ラット骨格筋の  $rT_3$  5'D 活性は、 $T_3$  (75 $\mu$ g/kg) 単回投与24時間後、有意に増加した。また、 $T_3$  (15または75 $\mu$ g/kg/day) の3または14日間連続投与では、投与量および投与日数に依存した増加がみられた。

2) 甲状腺摘除の影響: 甲状腺摘除2週後、骨格筋の  $rT_3$  5'D 活性は有意に減少した。

3) PTU の影響: ①0.05%PTU の2週間経口摂取では、 $rT_3$  5'D 活性は著明に減少した。②0.1mM PTU の in vitro 添加は、甲状腺機能正常、亢進および低下いずれの骨格筋においても  $rT_3$  5'D 活性を著明に抑制した。

#### 考察

ラット骨格筋の  $rT_3$  5'D 活性は、甲状腺機能亢進状態で増加、低下状態で減少し、PTU により抑制されたことから、type I の可能性が示唆された。Type I 5'D は局所的な甲状腺ホルモン濃度の調節よりも、むしろ血中の甲状腺ホルモン濃度の調節に重要な役割を持つと考えられている。従って骨格筋の  $rT_3$  5'D 活性は、

肝, 腎に比べて低い, 骨格筋は全身的に広く分布することから, 血中の  $rT_3$  濃度調節に關与している可能性が考えられる.

結論

ラット骨格筋の  $rT_3$  5'D は, 甲状腺機能状態による活性の変化および PTU に対する反応性から, type I に分類される.

## 論文審査の要旨

骨格筋は甲状腺ホルモンの標的臓器の1つとみなされているが, 甲状腺ホルモン代謝の報告が少なく, 研究の遅れているところから, 本論文はラット骨格筋を用いて  $r$ -triiodothyronine の 5'-deiodinase の特性を明らかにしたもので, 学術上価値あるものと認める.

### 主論文公表誌

Properties of 5'-deiodinase of 3,3',5'-triiodothyronine in rat skeletal muscle (ラット骨格筋の 3,3',5'-triiodothyronine 5'-脱ヨード酵素の特性)

Acta Endocrinologica Vol. 120 No. 1  
69-74頁 (1989年1月発行)

### 副論文公表誌

- 1) 甲状腺摘除・ストレプトゾトシン糖尿ラットにおける糖代謝および血圧反応の変化について  
日薬理誌 79 (1): 33-41, 1982
- 2) Effects of nicotinamide and insulin on glycosylated hemoglobin and blood glucose in thyroidectomized streptozotocin-diabetic rats (甲状腺摘除・ストレプトゾトシン糖尿ラットの糖化ヘモグロビンと血糖値に及ぼすニコチンアミドおよびインスリンの影響)  
Japan J Pharmacol 32 (5): 903-907, 1982
- 3) Methamphetamine 反復投与処置後の streptozotocin 糖尿マウスにおける methamphetamine 再体験による泳力および自発運動活性への影響  
東女医大誌 52 (5): 801-806, 1982

- 4) Streptozotocin 糖尿マウスの自発運動量に対する methamphetamine 反復投与の影響—C57BL/6および ddY 系マウスにおける系統差—  
東女医大誌 52 (9): 1264-1271, 1982
- 5) Streptozotocin-糖尿マウスにおける morphine の鎮痛効果について  
東女医大誌 53 (10・11): 1039-1045, 1983
- 6) In vitro study on thyroid hormone metabolism of human placenta in early pregnancy (妊娠初期のヒト胎盤における in vitro 甲状腺ホルモン代謝)  
Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 12 (3): 385-393, 1986
- 7) Streptozotocin 糖尿マウスにおける thalamonal の鎮痛効果  
医学のあゆみ 137 (13): 1103-1104, 1986
- 8) Streptozotocin 糖尿マウスにおける pentobarbital の催眠作用と肝における代謝の変化について  
日薬理誌 90 (2): 83-89, 1987