

# 論 文 要 旨

Type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases in the thyroid gland of patients with huge goitrous Hashimoto's thyroiditis

(大きな甲状腺腫を有する橋本病甲状腺組織の Type 1 及び Type 2 ヨードサイロニン脱ヨウ素酵素に関する検討)

関西医科大学内科学第二講座  
(紹介：塩島 一郎 教授)  
(指導：豊田 長興 診療教授)

原 田 梓

## 【研究目的】

ヒトにおいて血中 3,5,3'-triiodothyronine (T3)の約 80%は、甲状腺より分泌された thyroxine (T4)が末梢組織で 5'-脱ヨウ素反応によって転換された T3 に由来する。5'-脱ヨウ素反応は、type 1 と type 2 ヨードサイロニン脱ヨウ素酵素 (D1 と D2)によって触媒される。

ヒトでは、D1 及び D2 が甲状腺組織に発現している。バセドウ病では、甲状腺に発現する D1 及び D2 により T4 から転換された T3 が血中 T3 の主な割合を占める。甲状腺濾胞癌、サイログロブリン遺伝子異常症、McCune-Albright 症候群の患者、T3 優位型バセドウ病において、血中 T3 濃度が高値となる。これらの患者の甲状腺組織に発現する D1 及び D2 活性は増加しており、血中 T3 濃度が高値となる原因の一つと考えられる。

私達は、甲状腺腫が非常に大きな橋本病患者の血中 T3/T4 比が高値であることを見いだした。今回、これらの患者より手術により摘出された甲状腺組織の D1 及び D2 発現を検討した。

## 【研究方法】

- 1) 対象：隈病院で 1999 年から 2007 年に手術された非常に大きな甲状腺腫を有する橋本病患者(huge goitrous Hashimoto's thyroiditis:HG-HT)の甲状腺組織を検討した。手術時に得られた甲状腺乳頭癌周囲の正常組織をコントロールとして用いた。この研究は、隈病院の倫理委員会の承認を得ている。
- 2) 甲状腺体積：超音波にて計測し、算出した。
- 3) D1 活性測定：甲状腺組織よりマイクロゾーム分画を採取し 0.2 nM [<sup>125</sup>I]3,3',5'-triiodothyronine(reverse T3:rT3), 1 $\mu$ M rT3 と 10mM dithiothreitol(DTT)存在下に 1mM 6-propyl-2-thiouracil(PTU)の存在又は非存在下に 37°Cで 60 分間インキュベートし、遊離した <sup>125</sup>Iを  $\gamma$  カウンターで測定した。マイクロゾーム分画の蛋白濃度は Bradford らの方法に従い、牛血清アルブミンをスタンダードに用いて測定した。D1 活性は、PTU 非存在下で得られた <sup>125</sup>Iより PTU 存在下で得られた <sup>125</sup>Iを差し引いたものを蛋白濃度で補正し、picomoles rT3/min/mg protein で算出した。
- 4) D2 活性測定：甲状腺組織より採取したマイクロゾーム分画を 0.1 nM [<sup>125</sup>I]T4,2nM T4 と 20mM DTT 及び 1mM PTU 存在下に 37°Cで 120 分間インキュベートし、遊離した <sup>125</sup>Iを  $\gamma$  カウンターで測定した。D2 活性は、femtomoles T4/min/mg prot で算出した。
- 5) D1 及び D2 mRNA 測定：甲状腺組織より total RNA を抽出し、cDNA を合成した。real-time 定量 PCR 法にて D1, D2, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) mRNA レベルを測定した。D1 及び D2 の mRNA レベルは、GAPDH の mRNA レベルで補正した。
- 6) 統計処理：グループの data は、平均値 $\pm$ 標準偏差で表現した。統計学的有意は、対応のない *t* 検定、Mann-Whitney *U* 検定、又は Wilcoxon 検定で検討した。相関関係は、Pearson 相関係数で検討した。*P* 値<0.05 を有意とした。

### 【結果】

- 1) HG-HT の D1 活性( $5.0\pm 2.9$ )は、コントロール( $1.1\pm 1.1$ )に比し有意に高値( $p < 0.01$ )を示した。一方、HG-HT の D2 活性( $15.2\pm 7.5$ )は、コントロール( $0.1\pm 0.1$ )に比し有意に高値( $p < 0.01$ )を示した。HG-HT の甲状腺組織の D2 活性と D1 活性は、有意な正相関を示した( $r=0.86, p < 0.01$ )。
- 2) HG-HT の 2 例の甲状腺組織の D1 及び D2 mRNA レベルは、コントロールと同等であった。
- 3) HG-HT の D1 活性は、甲状腺体積と有意な正相関を示した( $r=0.97, p < 0.01$ )。一方、HG-HT の D2 活性も、甲状腺体積と有意な正相関を示した( $r=0.79, p < 0.03$ )。
- 4) HG-HT の D1 活性は、血中 FT3/FT4 比と有意な正相関を示した( $r=0.61, p < 0.001$ )。一方、HG-HT の D2 活性も、血中 FT3/FT4 比と有意な正相関を示した( $r=0.79, p < 0.03$ )。

### 【考察】

非常に大きな甲状腺腫を有する橋本病患者(HG-HT)の血中 FT3/FT4 比はコントロールに比し高値を示した。この患者さん達は、甲状腺全摘後、L-T4 補充療法により、FT3/FT4 比はコントロールと同様になった。HG-HT の甲状腺組織の D1 及び D2 活性は、コントロールに比し高値を示した。これらの結果より、HG-HT の甲状腺組織の D1 及び D2 活性が血中 FT3/FT4 の主な原因と考えられた。

HG-HT の甲状腺組織の D2 活性は、コントロールに比し高値であったが、D2 mRNA レベルは、2 症例において、コントロールと同様であったことより、D2 活性の高値は、翻訳後のメカニズムが関与する可能性が考えられた。

HG-HT の甲状腺組織の D1 活性も、コントロールに比し高値であったが、D1 mRNA レベルは、2 症例において、コントロールと同様であったことより、D1 活性の高値も、翻訳後のメカニズムが関与する可能性が考えられた。

HG-HT の甲状腺組織の D1 及び D2 活性が、甲状腺組の体積と有意な正相関を認めたことより、橋本病において甲状腺腫の原因となるリンパ球の浸潤、線維化、甲状腺細胞の増殖などが、D1 及び D2 活性に影響する可能性が考えられた。