

氏名(本籍)	藤田利枝(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第1,414号
学位授与年月日	平成7年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	甲状腺ホルモンレセプター発現調節におけるサイトカインの関与についての研究
主査	筑波大学教授 理学博士 坂内四郎
副査	エーザイ株式会社生化学研究部長 (筑波大学客員教授)薬学博士 片山幸一
副査	筑波大学教授 医学博士 中井利昭
副査	筑波大学教授 医学博士 中内啓光
副査	筑波大学助教授 医学博士 山根一秀

## 論文の要旨

### 〈目的〉

甲状腺ホルモン産生は、血中甲状腺ホルモン濃度により下垂体-甲状腺系の負のフィードバック調節を受けている。しかし、この調節機構で説明不可能な状態も存在し、その一つが低 $T_3$ 症候群である。低 $T_3$ 症候群は、全身性消耗性疾患において血中甲状腺ホルモン低下にも拘わらず下垂体からのTSH分泌上昇が認められない状態で、原因は未だ不明であるが、近年血中サイトカイン上昇が指摘されており、サイトカインが下垂体-甲状腺系のホルモン産生調節に関与している可能性が考えられる。また1986年には甲状腺ホルモンレセプター(TR)遺伝子が判明し、甲状腺ホルモンはこのTRを介して作用している。本研究では、サイトカインによる甲状腺ホルモン産生調節系への関与を明らかにする目的で、サイトカインのTR遺伝子発現への影響を検討した。

### 〈方法〉

下垂体培養細胞系(GH3細胞株)を用いて、インターフェロン $\gamma$ (IFN $\gamma$ )、インターロイキン1(IL-1)、インターロイキン2(IL-2)、インターロイキン6(IL-6)、腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )を投与し、TR $\beta$ 2mRNA発現量を検討した。またさらに生体内全体での調節機構を検討するため、in vitroで最もTR発現抑制が強く認められたIL-1をラットに投与し、血中甲状腺ホルモン値の変化、肝及び下垂体のTR発現を検討した。

## 〈結果および考察〉

### (1) 下垂体培養細胞系におけるサイトカインの甲状腺ホルモンレセプター発現調節への影響

IFN $\gamma$ 投与において TR $\beta$ 2mRNA 発現量は0-100U/ml までは濃度依存性に抑制されたが、200U/ml 投与では抑制は認められなかった。IL-1投与においては0.1-10U/ml の濃度範囲で TR $\beta$ 2mRNA 発現が抑制された。この抑制は投与48時間経過後より認められた。今まで TR 遺伝子発現に対するサイトカインの影響を検討した報告はなく、本研究より IFN $\gamma$ 及び IL-1は TR 遺伝子発現を抑制し、TR 遺伝子発現調節因子として働いていることが初めて示唆された。また甲状腺ホルモン系産生調節として考えられている血中 T $_3$ 濃度低下-下垂体 TR $\beta$ 2mRNA 発現上昇-TSH 分泌刺激という連鎖機構を変化させ、低 T $_3$ 症候群発症に関与している可能性が考えられた。

IL-2投与では TR $\beta$ 2mRNA 発現量は本実験の投与範囲では変化はみられなかった。また IL-6, TNF $\alpha$  投与では TR $\beta$ 2mRNA 発現量低下はわずかであった。従って IL-2, IL-6, TNF $\alpha$ が TR 遺伝子発現調節因子として働いている可能性は低いと考えられた。

### (2) IL-1投与ラットにおける甲状腺ホルモンレセプターの遺伝子及び蛋白レベルでの検討

IL-1投与ラットでは連日2日間投与群、5日間投与群ともに生食投与群に比較して、血中 T $_3$ , T $_4$ 濃度の有意な低下を認めたが、血中 TSH 濃度上昇は認められず、低 T $_3$ 症候群類似の甲状腺ホルモン動態が観察された。肝 TR $\beta$ 1mRNA 及び下垂体 TR $\beta$ 2mRNA 発現量は、IL-1投与群ラットでは生食投与群と比較して変化は認められなかった。この原因は、IL-1投与により血中 T $_3$ 濃度が低下し TRmRNA 発現増加刺激となる一方で、IL-1は本研究の *in vitro* の結果より、下垂体の TRmRNA 発現を直接抑制するため、この2つが拮抗して、全体として TRmRNA 発現量に変化が見られなかった可能性が考えられた。

IL-1投与群ラット肝では生食投与群と比較して、TR $\beta$ 1mRNA 発現量は変化が認められなかったが、蛋白レベルでは T $_3$ 結合容量の有意な低下が認められた。同様な結果は絶食ラットに認められ、IL-1投与及び絶食ラットはいずれも低 T $_3$ 症候群を呈することより、低 T $_3$ 症候群発症に何らかの関係をもつことが示唆された。

## 審 査 の 要 旨

TR は核内レセプターとして甲状腺ホルモンの作用の発現に関わるが、同時に甲状腺ホルモンの動態を調節していると考えられている。本論文では、TR 遺伝子発現に対するサイトカインの効果を mRNA レベル、蛋白レベルで検討し、まず下垂体培養細胞系で IFN $\gamma$ と IL-1が mRNA レベルでの発現を抑制することを初めて明らかにした。次に IL-1について個体レベルでの実験を行い、IL-1が下垂体-甲状腺ホルモン産生調節機構に何らかの影響を与え、低 T $_3$ 症候群発症に関与する可能性を示した。このことは従来の甲状腺系のフィードバック調節とは別の新たな調節系の存在を示唆するものである。IL-1が個体レベルで直接 TR 産生を調節していることを証明するにはさらなる研究が必要とされ

ようが、本研究は先駆的な研究内容を含むものであり、博士（医学）論文として十分であると思われる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。