

Antithyroid drugs

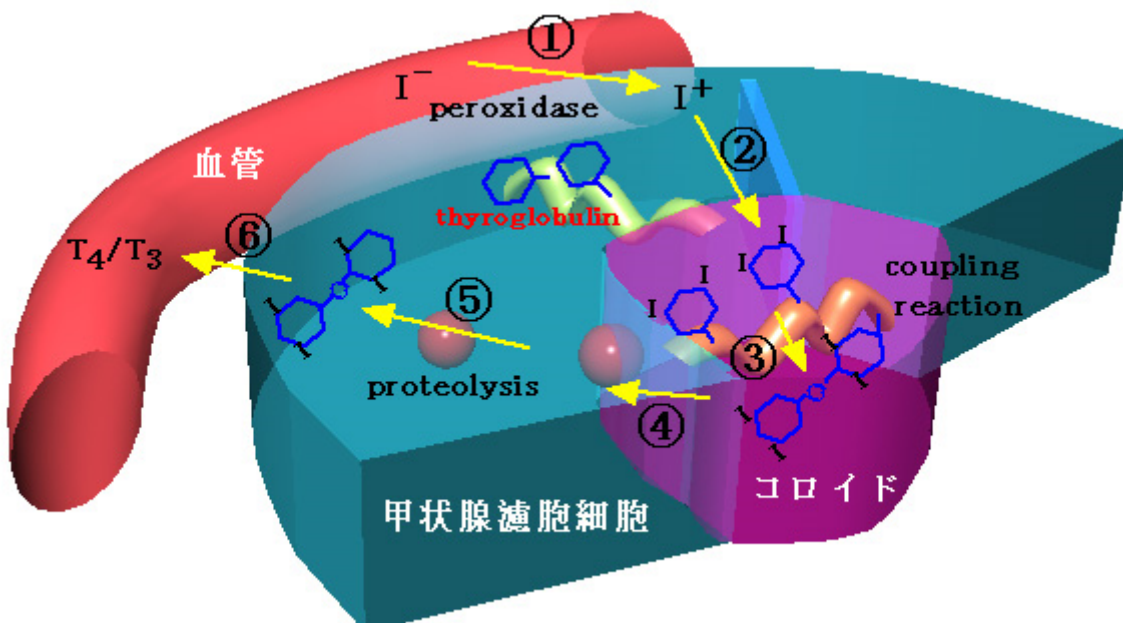
甲状腺ホルモンは、特定の標的臓器を持たず、広範囲の細胞に作用し、成長促進と基礎代謝亢進作用を持つ。2種類のホルモン、thyroxine(T_4)とtriiodothyronine(T_3)からなる。 T_4 はプロホルモンと考えられ、 T_3 が T_4 の3-5倍の活性を持つ。

1、甲状腺ホルモンの生理作用

酸素消費の増加、水分代謝維持	肺、性腺などを除くすべての組織。
神経組織の分化成熟誘導	幼児期の中枢神経に必須で、欠乏症により cretinism を生じる。
下垂体ホルモン	TSH 放出抑制、成長ホルモンの合成促進。
他のホルモンに対する補助作用	肝臓、心臓、脂肪組織でカテコールアミンの作用を強める。
放熱、代謝亢進	肝臓、筋肉、血中コレステロールの低下作用。

甲状腺ホルモンの受容体(TR)は、細胞内にあり、ホルモンが結合すると、核内に運ばれ、遺伝子発現を引き起こす。甲状腺ホルモンは、ミトコンドリアに作用し、エネルギー産生亢進に関与していると考えられているが、ミトコンドリアには受容体(TR)は見つかっていない。

2、生合成経路



甲状腺ホルモン(T₄とT₃)の合成

- 1) iodide イオンの取り込み。
- 2) iodide の peroxidase による酸化と, thyroglobulin (660kDa) の tyrosine 残基のヨード化。
Antithyroid drug は peroxidase を阻害する。
- 3) iodotyrosine のカップリング反応 (MIT と DIT との相互結合により T₃ と T₄ が形成される)。
- 4) コロイド小滴形成。
- 5) ライソゾームと融合し, thyroglobulin の加水分解。
- 6) T₄/T₃ の血中への放出。血中の T₄/T₃ は, thyroxine-binding globin (TBG) と結合しており、遊離型はごくわずかである。

3、抗甲状腺薬

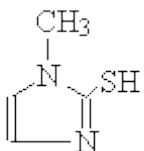
Basedow 病の治療に用いる。Basedow 病は自己免疫疾患で、TSH 受容体刺激抗体が産生され、甲状腺ホルモンの過剰産生をきたす。甲状腺、眼窩組織、一部の皮膚組織に免疫反応が生じ、リンパ球の浸潤が見られる。

甲状腺肥大、眼球突出と頻脈の三徴があり、発汗、神経過敏などの症状がでる。女性に多い。

ラットにアブラナ科の種 (Brassica seed) を食べさせると goiter が生じた(1941)。

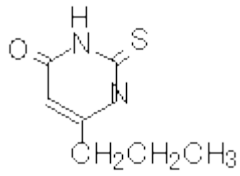
この活性物質は SCN⁻ であることが分かった。同時期に、phenylthiocarbamide が goiter を引き起こすことが見出された。

薬物	作用と副作用
thiamazole (methimazole)	ヨードの取り込み阻害と peroxidase 阻害により、甲状腺ホルモンの合成を阻害する。副作用として、発疹などのアレルギー反応が見られる。 0.5%位に顆粒球減少症が生じる。投与 2-4 週後に突然の発熱、咽頭痛、歯肉出血で始まる。 感染症を引き起こすと、甲状腺クリーゼ (Basedow 病の増悪、ショック、血圧低下、意識障害など) の危険がある。
propylthiouracil	



thiamazole

活性基は R-CS-N- である。



propylthiouracil

4、話題

マウスに胆汁酸を投与すると、褐色脂肪組織のエネルギー消費が増加し、肥満とインスリン抵抗性を防止することを見出した。この現象は、甲状腺ホルモンにより活性化される cAMP 依存性の type2 iodothyronine deiodinase(D2)の誘導によることが分かった。

褐色脂肪細胞やヒト筋細胞を胆汁酸で処理すると、D2 活性と酸素消費が増加した。胆汁酸が TGR2 受容体に結合することにより cAMP が産生されることを見出した。

以上のことより、胆汁酸→TGR5 受容体→cAMP→iodothyronine deiodinase 活性化により、エネルギー消費が促進されることが分かった。(Watanabe,M. et al, Nature, 439, 484, 2006)