ヨードヒスチジンの代謝 (第 1 報) ジヨードおよびモノヨード
ヒスチジンの脱ヨード化反応の比較研究¹⁾

瀬山義幸, 山下三郎, 石川信雄

星薬科大学²⁾

Metabolism of Iodohistidine. I. A Comparative Studies on
Deiodination of Mono- and Diiodohistidine¹⁾

YOSHIYUKI SEYAMA, SABURO YAMASHITA and NOBUO ISHIKAWA

Hoshi College of Pharmacy²⁾

(Received September 6, 1974)

Behavior of deiodination of diiodohistidine (DIH) in the presence of liver and kidney homogenates of the rat was studied qualitatively in terms of time course on thin layer chromatography and paper chromatography comparing with the known course of metabolism of diiodotyrosine (DIT). Differing from DIT, iodine was split from DIH depending neither on the amount of homogenate or time course. In order to examine the mode of deiodination from DIH and monoiodohistidine (MIH) more precisely, they were labeled with ¹³¹I, and the metabolism of DIH and MIH was found to be considerably different:

1) Deiodination of DIH occurred partly non-enzymically, and proceeded only by incubation of the aqueous solution at 37°, and the rate of deiodination increased to some extent by the addition of the thyroid gland, liver, or kidney homogenate to the solution.

2) On the other hand, MIH was not deiodinated by a short-time incubation (up to 2 hr) of the aqueous solution with the thyroid gland, liver, or kidney homogenate. MIH was then administered to intact rats to detect any metabolites. Radioactive iodide began to appear in the urine 24 hr after the subcutaneous administration of MIH.

It may be concluded from the present study that DIH is deiodinated enzymically and non-enzymically, but MIT resists rapid metabolism, and it is deiodinated slowly in the body.

ヨード化アミノ酸は藻類から無脊椎動物, 脊椎動物まで生物界に広く分布していることが知られている³⁾が, その代謝および生理的意義については不明な点が多い. そのうち脊椎動物のモノヨードチロシン (以下 MIT と略す) とジヨードチロシン (以下 DIT と略す) は甲状腺ホルモンの前駆体としてよく知られている. またこの脱ヨード化反応は生体内のヨウ素の再利用の目的のために重要であり, この酵素の欠損をきたすとヨウ素の再利用が出来ないためヨウ素欠乏をきたし, 先天性代謝病である甲状腺機能低下症の原因ともなることが明らかになっている.

一方ヨードヒスチジンについてはヨードチロシンと比較してその研究は少なく, 近年ヒトおよびラット甲状腺で生合成されていることが明らかにされた⁴⁾ばかりでその代謝過程は不明である.

著者らは従来からヨードヒスチジンの代謝についてヒスチジンと比較して研究報告^{5,6)}をしてきたが今回ジヨードヒスチジン (以下 DIH と略す) およびモノヨードヒスチジン (以下 MIH と略す) の脱ヨード化反応の比較研究を行なったのでここに報告する.

1) 日本薬学会第 94 年年会で発表, 仙台, 1974 年 4 月.

2) Location: 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo.

3) 山本 清, 代謝, 10, 1387 (1973).

4) J.C. Savoie, P. Thomopoulos, F. Savoie, *J. Clin. Invest.*, 52, 106 (1973).

5) 日本薬学会第 89 年年会で発表, 名古屋, 1969 年 4 月.

6) 日本薬学会第 93 年年会で発表, 東京, 1973 年 4 月.

実験の部

1. **DIH および MIH の合成と精製** Savoie ら⁴⁾ および Brunings⁷⁾ の方法を参照して合成した。L-ヒスチジン塩酸塩 5 g を 0.5N NaOH 500 ml に溶解し、氷冷下、攪拌しながら DIH の場合は 8.25 g I_2 と 17.5 g KI との水溶液 300 ml, MIH の場合は DIH の半量をそれぞれ 2 hr で滴下した。その後さらに 30 min 攪拌し hexane 250 ml で洗い、水層を 50° 以下で約 300 ml まで減圧濃縮した後、conc. HCl を滴下して反応液を pH 3.0 に調整後一夜低温放置し結晶を析出させた。析出した結晶は水から再結晶した。これを 6N HCl に溶解し Dowex I (Cl^-) のカラム (3×30 cm) で未反応のヨウ素イオンを除去し、溶出液を 50° 以下で減圧乾固し、これを NaOH と P_2O_5 を入れた真空デシケーター中で乾燥し、水より再結晶した。DIH および MIH をさらに石川ら⁸⁾ の方法に準じアビセルを担体とするカラム (3.5×30 cm) で精製した。精製した DIH と MIH について東洋ろ紙 No. 50 および Merck のセルロースの薄層 (20×20 cm) を用い、*n*-BuOH: AcOH: H_2O (4:1:5) の上層を溶媒として上昇法でそれぞれ展開し、これらについてニンヒドリン反応、FFCA 反応を試み⁹⁾ 純度を調べた。なお市販品の DIT¹⁰⁾ 純度についても同様な方法で調べた。

2. **^{131}I 標識ヨードヒスチジンの合成** Savoie ら⁴⁾ および Hunter と Greenwood¹¹⁾ の方法を参照して標識した。 ^{131}I -DIH の場合は 100 μ l の精製 DIH 水溶液 (1.5 mg/ml), ^{131}I -MIH の場合は 100 μ l の L-ヒスチジン塩酸塩水溶液 (1.5 mg/ml) に 1.0—2.0 mCi の蛋白標識用 $Na^{131}I$ ¹²⁾ を 5—10 μ l 加えた。これにただちに 100 μ l のクロロミン T 水溶液 (2.18 mg/ml) を加え、20° または 30° で 3 min, 6 min または 10 min 振とう後、200 μ l の 5% メタ重亜硫酸ソーダ水溶液を加え反応を停止させ、さらに 100 μ l の 20% KI 溶液を加えた。ついで Dowex I (Cl^-) のカラム (0.6×5 cm) を用い、15 ml の精製水で溶出させ、10 滴ずつ分画した。この分画の radioactivity を測定後、最高の radioactivity を示す分画を 1N HCl で pH 1.0 にし、Dowex 50 (H^+) のカラム (0.6×5 cm) でさらに精製した。10 ml の 1N HCl で共存するヨウ素イオンを溶出除去し、4N HCl 15 ml で溶出した分画の最高の radioactivity を示した分画を以後の実験に用いた。なお各溶出分画を Merck のセルロースの薄層 (20×20 cm) にスポットし、*n*-BuOH: AcOH: H_2O (4:1:5) の上層を溶媒に用い上昇法で展開し、その radioactivity をクロマトスキャンナー (JTC-201, Aloka) で調べ、標準品の DIH および MIH と *R_f* 値が一致したものを ^{131}I -DIH, ^{131}I -MIH として以後の実験に用いた。またその純度は Dowex 50 (H^+) のカラム (1×4 cm) を用い実験の部の 5, の分析方法に準じて $A/(A+B \times 100\%)$ を算出した。Radioactivity はウェル型シンチレーションカウンター (RSC-2T 理研製) を用いて測定した。

3. **ホモゲネート調整法** 体重 200—300 g の Wistar 系、雄ラットを脱血死させ、この甲状腺、肝臓、腎臓を摘出し湿重量を測定した。これに対し 4 倍量の Krebs-Ringer phosphate 溶液 (pH 7.3) を用いガラスホモジナイザーにてホモゲネートとした後、1000 rpm で 5 min 間冷却遠心し、その上清の一定量を 4 倍希釈酵素溶液として実験に用いた。さらにこの上清を Krebs-Ringer phosphate 溶液 (pH 7.3) で 20 倍、60 倍、100 倍、1000 倍、10000 倍に希釈し、その一定量をそれぞれの希釈酵素溶液として実験に用いた。

4. **インキュベーション法** 定性的実験には酵素溶液としてホモゲネート上清の各希釈液 0.5 ml, 基質の DIT と DIH は 0.1N phosphate buffer 溶液 (pH 7.3) に 1 mg/ml の割合でとかし、その 1.0 ml, さらに Krebs-Ringer phosphate 溶液 (pH 7.3) 0.5 ml をそれぞれ試験管にとり、一定時間 37° インキュベートし、6N HCl 0.2 ml で反応停止後、50% トリクロール酢酸 0.3 ml で除蛋白し、3000 rpm で 10 min 間、遠心分離し、その上清を以後の分析に用いた。対照にホモゲネートを 100° 30 min 熱変性したものを同様にインキュベートした。定量的実験ではホモゲネート上清の各希釈液 0.5 ml, 基質 ^{131}I -DIH または ^{131}I -MIH を 17000—50000 dpm, DIH または MIH を $4 \times 10^{-5} M$, *n*-phosphate buffer (pH 7.3) 1 ml, Krebs-Ringer phosphate 溶液 (pH 7.3) 2 ml をそれぞれ試験管にとり、一定時間 37° インキュベートし、6N HCl 0.3 ml で反応停止後、50% トリクロール酢酸 0.4 ml で除蛋白し、3000 rpm で 10 min 間遠心分離し、その上清を以後の分析に用いた。なお対照としてホモゲネート上清の各希釈液の代りに Krebs-Ringer phosphate 溶液 (pH 7.3) を 0.5 ml 加え同様に操作した。さらにインキュベートせず 0° に放置したものも同時に準備し同様に操作した。

5. **分析方法** 定性的実験のうち、DIT の代謝についてはインキュベート上清を東洋ろ紙 No. 50 に定量的にスポットし、*n*-BuOH: AcOH: H_2O (4:1:5) の上層を溶媒に用い、下降法で 12 hr 展開した。各代謝産物をニンヒドリン反応と FFCA 反応で同定した。また DIH の代謝については Merck のセルロースの薄層プレートを用い上昇法で 5 hr 展開した。他の実験方法は DIT と同様に行った。定量的実験では Savoie ら⁴⁾ の方法に準じて対照溶液およびホモゲネート上清液を Dowex 50 (H^+) のカラム (1×4 cm) にのせ、精製水 20 ml で溶出したヨウ素イオン分画の radioactivity を A, 4N HCl 25 ml で溶出したヨード化アミノ酸分画の radio-

7) K.J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 205 (1947).

8) 石川信雄, 村松園子, 上田静江, 薬誌, **89**, 283 (1969).

9) T. Postmes, *Acta Endocrinol.*, **42**, 153 (1963).

10) 3,5-diiodotyrosine, 東京化成工業.

11) W.M. Hunter, F.C. Greenwood, *Nature*, **194**, 495 (1962).

12) 放射能濃度 100 mCi 以上/ml, 第一ラジオアイソトープより入荷.

activity を B とし $A/A+B \times 100(\%)$ を算出した。またインキュベートせず 0° に放置した対照の比率を差し引き各々の脱ヨードされた比率を算出した。

6. ^{131}I -MIH のラットでの代謝 ^{131}I -MIH の $10 \mu\text{l}$ (1.0×10^6 dpm) または $100 \mu\text{l}$ (9.2×10^6 dpm) とリンゲル液 1 ml を $250\text{--}300 \text{ g}$ の wistar 系雄ラットに皮下注射し、代謝ケージを用いて経時的に採尿し、ただちに冷蔵保存した。その尿量と尿一定量の radioactivity を測定し、尿中の radioactivity をもとめた。また投与した全 radioactivity に対する各採尿時での radioactivity の比率を算出した。また対照として ^{131}I -MIH $10 \mu\text{l}$ または $100 \mu\text{l}$ と 1 N phosphate buffer 溶液 (pH 7.4) 1 ml とリンゲル液 1 ml を試験管にとり 37° で同時にインキュベートした。尿一定量と対照溶液一定量に 50% トリクロール酢酸を加え終濃度 5% とし、 6 N HCl 0.2 ml を加えた後、遠心した上清について 5. で述べた定量的実験法の分析法により $A/A+B \times 100(\%)$ を算出した。

結 果

1. ヨード化アミノ酸の純度

市販の DIT, 精製した DIH および MIH はクロマトグラムの単一であり、ニンヒドリン反応, FFCA 反応ともに陽性であった。なお mp は Savoie ら⁴⁾ の報告に一致した。

2. DIH および MIH の標識化

Table I のごとく ^{131}I -MIH は簡単にしかも純度の良いものが得られたが、 ^{131}I -DIH は反応条件によって結果が異なり Na^{131}I を 1 mCi 用い、 30° 6 min 反応した時が最も良い純度の ^{131}I -DIH が得られた。これと同一条件でも実験により純度および radioactivity に差が認められた。得られた ^{131}I -DIH は ^{131}I -MIH より純度, radioactivity は低かった。なお ^{131}I -DIH および ^{131}I -MIH はセルロースの薄層クロマトグラフィーで R_f が DIH, MIH にそれぞれ一致した。

TABLE I. Conditions of Iodination

Radioactivity of Na^{131}I (mCi)	Temp. ($^\circ\text{C}$)	Time (min)	Products on TLC ^{a)}	Purity ^{b)} (%)	Radioactivity of main peak ^{c)} (dpm)
1	20	3	DIH & MIH		
2	30	10	DIH, degradation products		
1	30	6	DIH	74.0	1.97×10^6
1	30	6	DIH	64.3	3.08×10^6
1	20	3	MIH	99.4	2.45×10^7
1	30	6	MIH	99.5	7.50×10^8

DIH: Diiodohistidine

MIH: Monoiodohistidine

a) Thin layer chromatography (TLC) with $n\text{-BuOH-AcOH-H}_2\text{O}$ (4:1:5) on cellulose TLC plate (Merck).

b) ^{131}I -% of total radioactivity is calculated by the following formula.

$$\frac{A}{A+B} \times 100 (\%),$$

where

A: Total radioactivity of iodine fraction, obtained by Dowex 50 (H^+) column chromatography eluted with H_2O .

B: Total radioactivity of iodinated amino acid fraction, obtained by Dowex 50 (H^+) column chromatography eluted with 4 N HCl.

c) ^{131}I -labeled DIH and MIH were purified with the Dowex 1 (Cl^-) and Dowex 50 (H^+) column chromatography.

3. DIT および DIH の脱ヨード代謝物の定性的同定

DIT を基質にして、肝および腎のホモゲネートの 100 倍希釈液を加えインキュベートした結果 Table II のごとく経時的に代謝産物の出現が認められた。またホモゲネートの希釈率を 4 倍, 10 倍, 100 倍, 1000 倍と変えてインキュベートした結果 1000 倍では代謝産物の検出ができなかった。DIH を基質にして DIT と同様に実験した結果, DIT と異なり Table III のごとく経時的に代謝産物の出現が認められなかった。またホモゲネートの希釈率を DIT と同じ割合で変えてインキュベートしたが DIT と異なり, 代謝産物の出現には影響がなかった。

4. DIH, MIH の脱ヨード化反応の定量

^{131}I -DIH を基質にして 37° インキュベートするとホモゲネートを加えなくても Fig. 1 で示したごとく, 経時的に脱ヨードされた比率が上昇し, また肝および腎臓の 4 倍希釈のホモゲネートを加えるとさらに脱ヨードさ

TABLE II. Deiodination of DIT by Liver and Kidney Homogenates

Incubation time (min) Detection	0		10		20		30		60	
	N	F	N	F	N	F	N	F	N	F
<i>Rf</i>										
0.61—0.65 (DIT)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.44—0.47 (MIT)					+	+	+	+	+	+
0.40—0.42 (T)							+		+	
0.19—0.20 (I ⁻)					+		+			+

dilution of liver and kidney homogenate: X 100 N: ninhydrin reaction F: FFCA reaction DIT: diiodotyrosine
MIT: monoiodotyrosine T: tyrosine I⁻: iodide

Deiodinated products of DIT were determined by descending paper chromatography with *n*-BuOH-AcOH-H₂O
(4: 1: 5) on Toyo No. 50 filter paper.

Fig. 1. Rate of Deiodination of ¹³¹I-DIH by *in Vitro* Incubation

x: control (without tissue homogenate)
O: liver homogenate (dilution; ×4)
Δ: kidney homogenate (dilution; ×4)

Fig. 3. Rate of Deiodination of ¹³¹I-DIH by *in Vitro* Incubation

x: control (without tissue homogenate)
O: liver homogenate (dilution; ×60)
Δ: thyroid homogenate (dilution; ×60)

Fig. 2. Dilution Effect of Homogenate on the Rate of Deiodination of ¹³¹I-DIH

¹³¹I-%: corrected for non-enzymatic deiodination
x: kidney homogenated
O: liver homogenate
incubation time: 5 min

れた比率が上昇した。このホモゲネートの希釈率を4倍, 20倍, 100倍, 1000倍, 10000倍とするとホモゲネートにより脱ヨードされた比率は Fig. 2のごとくほぼ希釈率に比例して減少した。またラットの甲状腺と肝臓の60倍希釈ホモゲネートでインキュベートするとともに経時的に脱ヨードされた比率の上昇が Fig. 3のごとく認められた。¹³¹I-MIHを基質にしてラットの甲

TABLE III. Deiodination of DIH by Liver and Kidney Homogenates

Incubation time (min) Detection	0		10		20		30		60	
	N	F	N	F	N	F	N	F	N	F
<i>Rf</i>										
0.60-0.62 (DIH)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.44-0.49 (MIH)			+	+	+	+	+	+	+	+
0.33-0.36 (I ⁻)				+		+		+		+
0.32-0.33 (His)			+		+		+		+	

dilution of liver and kidney homogenate: X 100

DIH: diiodohistidine

MIH: monoiodohistidine

His: histidine

Deiodinated products of DIH were determined by cellulose TLC (Merck) with *n*-BuOH-AcOH-H₂O (4:1:5).TABLE IV. Deiodination of MIH by *in Vitro* Incubation

Group	Incubation time (min)			
	5	10	15	20
Control (without homogenate)	0.41 ^{a)}	0.38	0.27	0.31
Liver homogenate ^{b)}	0.46	0.55	0.67	0.58
Kidney homogenate ^{b)}	0.41	0.44	0.55	0.52

^{a)} ¹³¹I-% of total radioactivity^{b)} Dil. of tissue homogenate (×4)

Group	Incubation time (min)				
	10	20	30	60	120
Control (without homogenate)	0	0	0.17	0.50	0.36
Liver homogenate ^{c)}	0	0.06	0.04	0.05	0.04
Thyroid homogenate ^{c)}	0.07	0	0.05	0.07	0.28

^{c)} Dil. of tissue homogenate (×60) Fig. 4. Urinary Radioactivity of ¹³¹I- after s.c. Administration of ¹³¹I-MIH○—○: dose: 1.0 × 10⁶ dpm/rat×—×: dose: 9.2 × 10⁶ dpm/rat●—●: control (*in vitro* incubation at 37°)¹³¹I-%: see Table I, b) Fig. 5. Urinary Recovery of Radioactivity after s.c. Administration of ¹³¹I-MIH○—○: dose: 1.0 × 10⁶ dpm/rat×—×: dose: 9.2 × 10⁶ dpm/rat

状態、肝臓、腎臓のホモゲネートとインキュベートしたがいずれの場合も Table IV のごとく脱ヨードされた比率が 1% 以下であった。

5. ¹³¹I-MIH 投与ラットにおける脱ヨード化反応

¹³¹I-MIH をラットに投与し、代謝され尿中に排泄された radioactivity のうち脱ヨードされた比率と、37° でインキュベートした際脱ヨードされた比率とを 96 hr まで経時的に比較した結果、Fig. 4 のごとく尿中の脱ヨードされた比率のほうが明らかに高く、投与 24 hr 後で

約 50% が脱ヨードされ経時的に上昇を示した。なおこの時尿中に排泄された radioactivity を各時間ごとに比較すると投与 6 hr 後が最も高かった。さらに ^{131}I -MIH の投与量を 10 倍にした結果、Fig. 5 のごとく前述した場合より代謝が遅くなり、脱ヨードされた比率は 48 hr で 40% を示し、排泄された radioactivity は投与後 24 hr が最も高かった。

考 察

MIT および DIT の脱ヨード反応については古くから研究が進められており、この脱ヨード化酵素は甲状腺、肝臓、腎臓に存在していることが報告されている。^{13,14)} しかし本酵素は精製されていないため、それらの組織のホモゲネート、または細胞分画したものが用いられている。

著者らは市販品の DIT、合成、精製した DIH のクロマトグラムの単一性を確認した後、これらにラットの肝臓および腎臓のホモゲネートを作用させ、その代謝物を濾紙または薄層クロマトグラフィーで定性的に同定し比較検討した。DIT の脱ヨード代謝産物の出現は経時的であり、ホモゲネート量に依存していた。したがって Stanburg ら¹³⁾ の報告のごとく、肝臓および腎臓のホモゲネート中に DIT の脱ヨード酵素が存在し、酵素的に脱ヨードされることがこの定性的方法で確認できた。この方法を用いて DIH の脱ヨード化反応を調べると DIT の場合と異なり、代謝産物の出現は経時的でなく、ホモゲネート量にも依存性がみられなかった。このことから DIT は酵素的に脱ヨードされるのに対し、DIH は非酵素的にも脱ヨードされる可能性が考えられる。Savoie ら⁴⁾ の報告によると DIH は *in vitro* でアルブミンやプロナーゼの共存下および保存中不安定であることから、非酵素的脱ヨードの可能性を示唆しているが、甲状腺、腎臓のホモゲネートを用いた実験では DIH は脱ヨードされにくいという矛盾があった。

著者らはこの脱ヨード化反応を定量的に調べるために、放射性ヨード (Na^{131}I) を用い、 ^{131}I -DIH および ^{131}I -MIH の標識化合物を合成した。標識化は Savoie ら⁴⁾ の方法およびラジオイムノアッセイのヨード化の条件を参照して行なった。 ^{131}I -MIH はヒスチジンに比放射能の高い蛋白標識用 ^{131}I をクロラミン T の存在下で反応させて合成したもので ^{131}I -DIH より radioactivity は高く、純度も高かった。一方 ^{131}I -DIH の場合、精製した DIH と蛋白標識用 ^{131}I とをクロラミン T の存在下で標識したがヨウ素と ^{131}I との交換反応のためか ^{131}I -MIH より radioactivity は低く、純度も低かった。

前述したごとく定性的方法で DIH には非酵素的脱ヨード化反応も考えられるので、 ^{131}I -DIH を基質にして、各組織のホモゲネート希釈液を加えたものと、その代りに Krebs-Ringer phosphate 溶液 (pH 7.3) を加えたものを同時に 37° でインキュベートし、それぞれ Dowex 50 (H^+) のカラムで分析し脱ヨードされた比率をもとめた。その結果 ^{131}I -DIH は 37° でインキュベートするだけで経時的に脱ヨードされ、甲状腺、肝臓、腎臓のホモゲネートを加えるとさらに脱ヨードされる比率が上昇した。またこの比率はホモゲネートの量に依存しており、DIH の脱ヨード化は酵素的因子と非酵素的因子の両方で行なわれているものと考えられる。さらに ^{131}I -MIH を基質にした場合には非酵素的に脱ヨードされず、また甲状腺、肝臓、腎臓のホモゲネートを 2 hr 以内インキュベートしても脱ヨードされなかった。このことから MIH は DIH より安定で短時間では脱ヨードされないことが明らかとなった。前述したインキュベーションの方法では短時間における脱ヨード化反応しか検討できないので、さらに長時間でのこの反応を調べるため ^{131}I -MIH をラットに投与し、尿中に排泄された結果と、対照として Krebs-Ringer phosphate 溶液 (pH 7.4) 中 37° でインキュベートした結果とを経時的に比較した。 ^{131}I -MIH は 37° でインキュベートしただけでは 96 hr 後でも 1% 以下しか脱ヨードされなかった。しかし生体内で代謝され尿中に排泄された radioactivity は 6 hr で最大となり以後減少した。その radioactivity のうちの脱ヨードされた比率は経時的に上昇し、24 hr で約 50%、96 hr で約 90% を示した。さらに 10 倍量の radioactivity を有する ^{131}I -MIH を投与した場合、尿中に排泄された radioactivity は前述の場合より遅く排泄され、24 hr で最大となり以後減少した。またその radioactivity の内、脱ヨードされた比率も前述の場合より遅くなり、48 hr で約 40%、96 hr で約 50% を示した。このように MIH は生体内で長時間かかって脱ヨードされることが認められた。

13) J.B. Stanbury, *J. Biol. Chem.*, **228**, 801 (1957).

14) J.B. Stanbury, M.L. Morris, *J. Biol. Chem.*, **233**, 106 (1958).

以上から DIH は *in vivo* および *in vitro* で酵素的および非酵素的にすみやかに脱ヨードされるが, MIH は ゆつくりと酵素的に脱ヨードされるものと推定される. Stanbury ら¹⁴⁾ の報告によると DIT の脱ヨード化反応は MIT より遅いことが明らかにされており, ヨードチロシンとヨードヒスチジンではこの点に関しても異なっているものと考えられる. MIH のリン酸塩は筋肉中のミトコンドリアに存在し, 電子伝達系との関連が報告^{15,16)}されていることを考えあわせると MIH は甲状腺以外でも利用されうるので, 安定性が要求されるという合目的性があるため脱ヨード化をうけにくいという可能性も考えられる. さらに MIH, DIH の脱ヨード化反応について細胞分画した酵素を用いて検討中である.

15) L.E. Perglut, W.W. Wainio, *Biochemistry*, **5**, 608 (1966).

16) L.E. Perglut, W.W. Wainio, *Biochemistry*, **6**, 15 (1967).